



Deutsche Gesellschaft  
für Neurologie



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

# S3-Leitlinie Demenzen

Living Guideline - Langfassung

---

## Herausgebende Fachgesellschaften:

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

und

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)  
Budapester Str. 7/9  
10787 Berlin

---

Fassung vom: 28.03.2025 – Version: 5.1  
AWMF-Registernummer: 038-013

**Am Konsensusprozess beteiligte Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen:**

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH)  
Berufsverband Deutscher Nervenärzte e. V. (BVDN)  
Berufsverband Deutscher Neurologen e. V. (BDN)  
Berufsverband Deutscher Psychiater e. V. (BVDP)  
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e. V. (BDP)  
Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien e. V. (BAG KT)  
Bundesfachvereinigung Leitender Krankenpflegepersonen der Psychiatrie e. V. (BFLK)  
Bundesverband Geriatrie e. V. (BVG)  
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (DALzG)  
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)  
Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V. (DGBP)  
Deutsche Gesellschaft für Ergotherapie e. V. (DGEW)  
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)  
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)  
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP)  
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)  
Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN)  
Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e. V. (DGLN)  
Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik e. V. (DGNG)  
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)  
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. (DGNR)  
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)  
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)  
Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e. V. (DPG)  
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)  
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)  
Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs)  
Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit e. V. (DGSA)  
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e. V. (DVSG)  
Deutscher Berufsverband für Altenpflege e. V. (DBVA)  
Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe e. V. (DBfK)  
Deutscher Berufsverband für Soziale Arbeit e. V. (DBSH)  
Deutscher Bundesverband für Logopädie e. V. (dbl)  
Deutscher Pflegerat e. V. (DPR)  
Deutscher Verband Ergotherapie e. V. (DVE)  
Gesellschaft für Neuropsychologie e. V. (GNP)  
Physio Deutschland-Deutscher Verband für Physiotherapie e. V.

**Evidenzrecherche und Evidenzbewertung von 6 Forschungsfragen (für Version 4.0):**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

**Leitlinienkoordination:**

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

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

**Leitliniensekretariate:**

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

Wissenschaftlicher Dienst

Reinhardtstr. 29

10117 Berlin

leitlinien@dgppn.de

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Editorial Office Leitlinien

Budapester Str. 7/9

10787 Berlin

leitlinien@dgn.org

**Methodische Beratung / Moderation des Konsensusprozesses:**

Frau Dr. Monika Nothacker

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Birkenstr. 67

10559 Berlin

***Bitte wie folgt zitieren:***

DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.1, 28.03.2025, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am TT.MM.JJJJ

## Was gibt es Neues?

Im Rahmen der Aktualisierung dieser Living-Guideline-Version 2025 wurde ergänzt:

- Aufnahme der Diagnosekriterien für LATE
- Eine neue Empfehlung zu blutbasierten Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit
- Eine neue Empfehlung zur visuellen Bewertung der Hippocampus-Atrophie im MRT
- Eine neue Empfehlung zur [18F]-Tau-PET-Bildgebung
- Eine neue Empfehlung zum Einsatz von Musiktherapie zur antidementiven Behandlung
- Eine neue Empfehlung zur kognitiven Verhaltenstherapie bei Depression bei MCI
- Modifikationen der Empfehlungen 9, 59, 68, 99, 103, 114
- Die palliative Versorgung wurde als neues Kapitel integriert.

Tabellarische Übersicht der Empfehlungen (neu, modifiziert, geprüft) dieser Leitlinie

| Nr.                                                                                             | Themenbereich                                                                         | Empfehlungs-grad | Stand 2025         | Konsens-stärke |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|----------------|
| <b>Einwilligung, Einwilligungsfähigkeit und Aufklärung bei Menschen mit Demenz, Fahreignung</b> |                                                                                       |                  |                    |                |
| 1                                                                                               | Einwilligungsfähigkeit                                                                | EK-Statement     | Geprüft            | 100 %          |
| 2                                                                                               | Prüfung der Einwilligungsfähigkeit                                                    | EK               | Geprüft            | 100 %          |
| 3                                                                                               | Instrumente zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit                                | ↑                | Geprüft            | 97 %           |
| 4                                                                                               | Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit                                              | ↑↑               | Geprüft            | 97 %           |
| 5                                                                                               | Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit                                              | EK               | Geprüft            | 97 %           |
| 6                                                                                               | Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit                                              | ↑                | Geprüft            | 97 %           |
| 7                                                                                               | Form und Inhalt der Aufklärung über Befunde und Diagnose                              | EK               | Geprüft            | 100 %          |
| 8                                                                                               | Form und Inhalt der Aufklärung über Befunde und Diagnose                              | EK               | Geprüft            | 100 %          |
| 9                                                                                               | Advance Care Planning                                                                 | ↑                | <b>Modifiziert</b> | 97 %           |
| 10                                                                                              | Fahreignung bei Demenz und leichter kognitiver Störung                                | EK               | Geprüft            | 100 %          |
| 11                                                                                              | Fahreignung bei Demenz und leichter kognitiver Störung                                | EK               | Geprüft            | 85 %           |
| 12                                                                                              | Diagnostik der Fahreignung                                                            | ↑                | Geprüft            | 100 %          |
| <b>Diagnostik</b>                                                                               |                                                                                       |                  |                    |                |
| 13                                                                                              | Diagnostik der Demenz und ätiologische Zuordnung                                      | EK               | Geprüft            | 97 %           |
| 14                                                                                              | Diagnostik der Demenz und ätiologische Zuordnung                                      | EK               | Geprüft            | 83 %           |
| 15                                                                                              | Diagnostik der leichten kognitiven Störung                                            | EK               | Geprüft            | 100 %          |
| 16                                                                                              | Diagnose der Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung           | EK               | Geprüft            | 90 %           |
| <b>Erkennung von Demenz oder leichter kognitiver Störung</b>                                    |                                                                                       |                  |                    |                |
| 17                                                                                              | Feststellung einer kognitiven Störung bei Verdacht auf Demenz                         | ↑↑               | Geprüft            | 97 %           |
| 18                                                                                              | Feststellung einer kognitiven Störung bei Verdacht auf eine leichte kognitive Störung | ↑                | Geprüft            | 90 %           |

|                                   |                                                                                              |    |            |       |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------|-------|
| 19                                | Befragung von Angehörigen im Rahmen der Diagnostik kognitiver Störungen                      | ↑↑ | Geprüft    | 100 % |
| 20                                | Anlassloses Screening auf kognitive Beeinträchtigung bei beschwerdefreien Personen           | ↓↓ | Geprüft    | 100 % |
| 21                                | Diagnostik der kognitiven Störung                                                            | ↑↑ | Geprüft    | 100 % |
| 22                                | Diagnostik der frühen Alzheimer-Krankheit                                                    | ↑↑ | Geprüft    | 100 % |
| 23                                | Differenzialdiagnostik                                                                       | ↑  | Geprüft    | 100 % |
| 24                                | Diagnostik von Depressionssymptomen                                                          | ↑  | Geprüft    | 100 % |
| <b>Blut- und Liquordiagnostik</b> |                                                                                              |    |            |       |
| 25                                | Blutdiagnostik                                                                               | EK | Geprüft    | 94 %  |
| 26                                | Blutdiagnostik                                                                               | EK | Geprüft    | 100 % |
| 27                                | Blutbasierte Biomarker für die Alzheimer-Krankheit                                           | ↓↓ | <b>Neu</b> | 100 % |
| 28                                | Liquordiagnostik - allgemein                                                                 | EK | Geprüft    | 100 % |
| 29                                | Liquordiagnostik - allgemein                                                                 | EK | Geprüft    | 100 % |
| 30                                | Liquorbiomarker - Diagnostik der Alzheimer-Krankheit und Differenzialdiagnostik              | ↑↑ | Geprüft    | 97 %  |
| 31                                | Liquorbiomarker - Anwendung von Biomarker-Ratios im Vergleich zu einzelnen Biomarkern        | ↑  | Geprüft    | 100 % |
| 32                                | Liquorbiomarker - Anwendung von Biomarker-Ratios im Vergleich zu einzelnen Biomarkern        | ↑  | Geprüft    | 97 %  |
| 33                                | Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit Liquorbiomarkern              | EK | Geprüft    | 95 %  |
| <b>Strukturelle Bildgebung</b>    |                                                                                              |    |            |       |
| 34                                | Ausschluss potentiell reversibler Ursachen einer Demenz                                      | EK | Geprüft    | 94 %  |
| 35                                | CCT und MRT zur Darstellung vaskulärer Läsionen im Rahmen der ätiologischen Demenzdiagnostik | ↑  | Geprüft    | 97 %  |
| 36                                | Strukturelle MRT im Rahmen der Differentialdiagnostik neurodegenerativer Demenzerkrankungen  | ↑↑ | Geprüft    | 97 %  |
| 37                                | Strukturelle MRT im Rahmen der Differenzialdiagnostik neurodegenerativer Demenzerkrankungen  | ↑  | <b>Neu</b> | 100 % |
| 38                                | Strukturelle Bildgebung im Verlauf                                                           | EK | Geprüft    | 91 %  |
| 39                                | Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit MRT                           | ↑  | Geprüft    | 97 %  |
| 40                                | Ausschließlicher Einsatz automatisierter MRT-Analyseverfahren in der Diagnostik              | ↓↓ | Geprüft    | 100 % |
| <b>Molekulare Bildgebung</b>      |                                                                                              |    |            |       |
| 41                                | FDG-PET in der Diagnostik von Demenzerkrankungen                                             | ↑↑ | Geprüft    | 100 % |
| 42                                | Ergänzende Verwendung voxelbasierter Analyseverfahren bei FDG-PET                            | ↑  | Geprüft    | 100 % |

|                                                                       |                                                                                                                                                               |    |                    |       |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------|-------|
| <b>43</b>                                                             | HMPAO-SPECT in der Diagnostik von Demenzerkrankungen                                                                                                          | ↑  | Geprüft            | 95 %  |
| <b>44</b>                                                             | Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit FDG-PET                                                                                        | ↑  | Geprüft            | 95 %  |
| <b>45</b>                                                             | Amyloid-PET in der Diagnostik von Demenzerkrankungen                                                                                                          | ↑↑ | Geprüft            | 86 %  |
| <b>46</b>                                                             | Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit Amyloid-PET                                                                                    | ↑  | Geprüft            | 82 %  |
| <b>47</b>                                                             | Tau-PET in der Diagnostik von Demenzerkrankungen                                                                                                              | ↑  | <b>Neu</b>         | 90 %  |
| <b>48</b>                                                             | Dopamintransporter-SPECT und MIBG-Szintigraphie in der Diagnostik der Demenz mit Lewy-Körpern                                                                 | ↑↑ | Geprüft            | 100 % |
| <b>Elektroenzephalographie</b>                                        |                                                                                                                                                               |    |                    |       |
| <b>49</b>                                                             | EEG in der Differenzialdiagnostik von Demenzen                                                                                                                | ↓  | Geprüft            | 80 %  |
| <b>50</b>                                                             | EEG zur Feststellung eines erhöhten Epilepsierisikos bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung                                                 | ↓↓ | Geprüft            | 100 % |
| <b>Genetische Diagnostik</b>                                          |                                                                                                                                                               |    |                    |       |
| <b>51</b>                                                             | Apolipoprotein-E-Genotypisierung in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Alzheimer-Krankheit                                                         | ↓↓ | Geprüft            | 81 %  |
| <b>52</b>                                                             | Bestimmung pathogener genetischer Varianten in der Diagnostik von Demenzen                                                                                    | ↑  | Geprüft            | 100 % |
| <b>Therapie</b>                                                       |                                                                                                                                                               |    |                    |       |
| <b>53</b>                                                             | Dementia Care Management                                                                                                                                      | ↑↑ | Geprüft            | 85 %  |
| <b>Psychosoziale, nicht pharmakologische antidementive Behandlung</b> |                                                                                                                                                               |    |                    |       |
| <b>54</b>                                                             | Kognitives Training bei Demenz                                                                                                                                | ↑  | Geprüft            | 91 %  |
| <b>55</b>                                                             | Kognitive Stimulation bei Demenz                                                                                                                              | ↑  | Geprüft            | 88 %  |
| <b>56</b>                                                             | Selbstdurchgeführtes computerbasiertes kognitives Training bei Demenz                                                                                         | ↓  | Geprüft            | 94 %  |
| <b>57</b>                                                             | Kognitive Verfahren bei leichter kognitiver Störung                                                                                                           | ↑  | Geprüft            | 97 %  |
| <b>58</b>                                                             | Künstlerische Therapie: Musiktherapie bei Demenz                                                                                                              | ↑  | <b>Neu</b>         | 96 %  |
| <b>59</b>                                                             | Körperliche Aktivierung bei Demenz und leichter kognitiver Störung                                                                                            | ↑  | <b>Modifiziert</b> | 100 % |
| <b>60</b>                                                             | Verbesserung der Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarker-Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch nicht-pharmakologische Verfahren | EK | Geprüft            | 100 % |
| <b>61</b>                                                             | Psychosoziale, nicht-pharmakologische Behandlung zur Verbesserung der Alltagsfunktionen                                                                       | ↑↑ | Geprüft            | 83 %  |

| <b>Antidementive Pharmakotherapie</b>                           |                                                                                   |              |                    |       |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-------|
| <b>62</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz   | ↑↑           | Geprüft            | 91 %  |
| <b>63</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz   | ↓↓           | Geprüft            | 100 % |
| <b>64</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz   | ↑↑           | Geprüft            | 91 %  |
| <b>65</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz   | ↑            | Geprüft            | 88 %  |
| <b>66</b>                                                       | Kombinationsbehandlungen der Alzheimer-Demenz                                     | ↓↓           | Geprüft            | 100 % |
| <b>67</b>                                                       | Dauer der antidementiven Pharmakotherapie                                         | ↑            | Geprüft            | 97 %  |
| <b>68</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der vaskulären Demenz                              | ↑            | <b>Modifiziert</b> | 92 %  |
| <b>69</b>                                                       | Ginkgo biloba in der Behandlung von Demenz                                        | ↑            | Geprüft            | 97 %  |
| <b>70</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der Demenz bei Parkinson-Krankheit                 | ↑            | Geprüft            | 94 %  |
| <b>71</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie bei Demenz mit Lewy-Körpern                        | ↑            | Geprüft            | 97 %  |
| <b>72</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der frontotemporalen Demenz                        | EK           | Geprüft            | 100 % |
| <b>73</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der leichten kognitiven Störung                    | ↓↓           | Geprüft            | 94 %  |
| <b>74</b>                                                       | Antidementive Pharmakotherapie der leichten kognitiven Störung                    | ST           | Geprüft            | 100 % |
| <b>Nicht pharmakologische Therapien von Verhaltenssymptomen</b> |                                                                                   |              |                    |       |
| <b>75</b>                                                       | Depression bei Demenz (Bewegungstherapie)                                         | ↑↑           | Geprüft            | 100 % |
| <b>76</b>                                                       | Depression bei Demenz (Kognitive Verhaltenstherapie)                              | ↑↑           | Geprüft            | 83 %  |
| <b>77</b>                                                       | Depression bei Demenz (Stimulationsverfahren, Reminiszenztherapie, Ergotherapie)  | ↑            | Geprüft            | 100 % |
| <b>78</b>                                                       | Depression bei Demenz (Musiktherapie, Tanztherapie)                               | ↑            | Geprüft            | 100 % |
| <b>79</b>                                                       | Agitation/ Aggression bei Demenz (Aktivierung, Musiktherapie, Berührungstherapie) | ↑↑           | Geprüft            | 89 %  |
| <b>80</b>                                                       | Depression bei MCI (Körperliche Aktivierung, kognitives Training, Tanztherapie)   | ↑↑           | Geprüft            | 100 % |
| <b>81</b>                                                       | Depression bei MCI (Körperliche Aktivierung, kognitives Training, Tanztherapie)   | ↑            | Geprüft            | 89 %  |
| <b>82</b>                                                       | Depression bei MCI (kognitive Verhaltenstherapie)                                 | ↑            | <b>Neu</b>         | 100 % |
| <b>83</b>                                                       | Technische Unterstützungssysteme                                                  | EK-Statement | Geprüft            | 100 % |
| <b>Pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen</b>      |                                                                                   |              |                    |       |
| <b>84</b>                                                       | Depression                                                                        | ↑            | Geprüft            | 95 %  |

|                                                                 |                                                                                                       |              |                    |       |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------|-------|
| <b>85</b>                                                       | Angst                                                                                                 | EK-Statement | Geprüft            | 100 % |
| <b>86</b>                                                       | Psychotische Symptome (Wahn, Halluzinationen)                                                         | ↑            | Geprüft            | 100 % |
| <b>87</b>                                                       | Behandlung von psychotischen Symptomen bei Demenz bei Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körpern | ↑            | Geprüft            | 95 %  |
| <b>88</b>                                                       | Agitiertes Verhalten und Aggressivität                                                                | ↑            | Geprüft            | 95 %  |
| <b>89</b>                                                       | Absetzen von Antipsychotika                                                                           | ↑            | Geprüft            | 100 % |
| <b>90</b>                                                       | Apathie                                                                                               | ↑            | Geprüft            | 88 %  |
| <b>91</b>                                                       | Unangemessenes Verhalten/Enthemmung                                                                   | EK-Statement | Geprüft            | 100 % |
| <b>92</b>                                                       | Störungen des Schlafs                                                                                 | EK           | Geprüft            | 100 % |
| <b>93</b>                                                       | Wandering                                                                                             | EK-Statement | Geprüft            | 100 % |
| <b>94</b>                                                       | Vokalisationen, Stereotypen                                                                           | EK-Statement | Geprüft            | 100 % |
| <b>95</b>                                                       | Abwehrendes Verhalten                                                                                 | EK-Statement | Geprüft            | 100 % |
| <b>96</b>                                                       | Appetit- und Essstörungen                                                                             | EK-Statement | Geprüft            | 100 % |
| <b>97</b>                                                       | Epileptische Anfälle                                                                                  | ↑↑           | Geprüft            | 100 % |
| <b>Intervention zur Reduktion der Belastung von Angehörigen</b> |                                                                                                       |              |                    |       |
| <b>98</b>                                                       | Interventionen zur Reduktion der Belastung von Angehörigen                                            | ↑↑           | Geprüft            | 76 %  |
| <b>99</b>                                                       | Interventionen zur Reduktion der Belastung von Angehörigen                                            | ↑            | <b>Modifiziert</b> | 100 % |
| <b>Geriatrische Versorgung</b>                                  |                                                                                                       |              |                    |       |
| <b>100</b>                                                      | Geriatrisches Assessment                                                                              | ↑            | Geprüft            | 100 % |
| <b>101</b>                                                      | Erfassung von Multimorbidität                                                                         | EK           | Geprüft            | 100 % |
| <b>102</b>                                                      | Bewertung von Polypharmazie                                                                           | ↑            | Geprüft            | 94 %  |
| <b>103</b>                                                      | Erkennung von Schmerzen durch professionell Betreuende                                                | EK           | <b>Modifiziert</b> | 100 % |
| <b>104</b>                                                      | Erkennung von Schmerzen durch pflegende Angehörige                                                    | EK           | Geprüft            | 94 %  |
| <b>105</b>                                                      | Behandlung mit Schmerzmedikation bei Unruhe                                                           | EK           | Geprüft            | 89 %  |
| <b>106</b>                                                      | Vermeidung von Stürzen                                                                                | ↑            | Geprüft            | 100 % |
| <b>107</b>                                                      | Vermeidung von Stürzen                                                                                | EK           | Geprüft            | 100 % |
| <b>108</b>                                                      | Behandlung von Urininkontinenz                                                                        | ↑↑           | Geprüft            | 100 % |
| <b>109</b>                                                      | Behandlung von Dysphagie                                                                              | EK           | Geprüft            | 100 % |
| <b>110</b>                                                      | Ernährung mittels Magensonde                                                                          | EK           | Geprüft            | 100 % |
| <b>111</b>                                                      | Ernährung mittels Magensonde                                                                          | ↓↓           | Geprüft            | 94 %  |
| <b>112</b>                                                      | Ernährung mittels Magensonde                                                                          | ↑            | Geprüft            | 94 %  |
| <b>Palliativversorgung</b>                                      |                                                                                                       |              |                    |       |
| <b>113</b>                                                      | Symptommanagement                                                                                     | EK           | <b>Neu</b>         | 78 %  |
| <b>Prävention von Demenz und leichter kognitiver Störung</b>    |                                                                                                       |              |                    |       |
| <b>114</b>                                                      | Prävention                                                                                            | ↑            | <b>Modifiziert</b> | 100 % |
| <b>115</b>                                                      | Prävention                                                                                            | EK           | Geprüft            | 100 % |

Abkürzungen: EK – Expertenkonsens; ↑ schwach dafür (B); ↓ schwach dagegen (B); ↑↑ stark dafür (A); ↓↓ stark dagegen (A)



## Inhaltsverzeichnis

|          |                                                                                                      |            |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1</b> | <b>Geltungsbereich und Zweck.....</b>                                                                | <b>11</b>  |
| 1.1      | Zielsetzung und Fragestellung .....                                                                  | 11         |
| 1.2      | Versorgungsbereich .....                                                                             | 12         |
| 1.3      | Betroffenenzielgruppe .....                                                                          | 12         |
| 1.4      | Adressat:innen .....                                                                                 | 12         |
| 1.5      | Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie .....                                                          | 12         |
| 1.6      | Methodische Grundlagen.....                                                                          | 13         |
| <b>2</b> | <b>Allgemeine Grundlagen .....</b>                                                                   | <b>16</b>  |
| 2.1      | Epidemiologie .....                                                                                  | 16         |
| 2.2      | Kosten der Versorgung.....                                                                           | 18         |
| <b>3</b> | <b>Einwilligung, Einwilligungsfähigkeit und Aufklärung bei Menschen mit Demenz, Fahreignung.....</b> | <b>20</b>  |
| 3.1      | Rechtliche Vorgaben .....                                                                            | 20         |
| 3.2      | Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit .....                                           | 33         |
| 3.3      | Form und Inhalt der Aufklärung über Befunde und Diagnose .....                                       | 45         |
| 3.4      | Advance Care Planning .....                                                                          | 49         |
| 3.5      | Fahreignung bei Demenz und leichter kognitiver Störung.....                                          | 52         |
| <b>4</b> | <b>Diagnostik.....</b>                                                                               | <b>56</b>  |
| 4.1      | Diagnostik der Demenz und ätiologische Zuordnung .....                                               | 56         |
| 4.2      | Diagnostik der leichten kognitiven Störung .....                                                     | 73         |
| 4.3      | Erkennung von Demenz oder leichter kognitiver Störung.....                                           | 76         |
| 4.4      | Blut- und Liquordiagnostik.....                                                                      | 95         |
| 4.5      | Strukturelle Bildgebung .....                                                                        | 113        |
| 4.6      | Molekulare Bildgebung.....                                                                           | 129        |
| 4.7      | Elektroenzephalographie (EEG) .....                                                                  | 153        |
| 4.8      | Genetische Diagnostik .....                                                                          | 157        |
| <b>5</b> | <b>Therapie.....</b>                                                                                 | <b>161</b> |
| 5.1      | Dementia Care Management .....                                                                       | 161        |
| 5.2      | Antidementive Behandlung.....                                                                        | 167        |
| 5.3      | Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen .....                                             | 213        |
| 5.4      | Interventionen zur Reduktion der Belastung von Angehörigen .....                                     | 256        |
| <b>6</b> | <b>Geriatrische Versorgung .....</b>                                                                 | <b>261</b> |
| 6.1      | Geriatrisches Assessment .....                                                                       | 261        |
| 6.2      | Erfassung von Multimorbidität .....                                                                  | 263        |
| 6.3      | Bewertung von Polypharmazie .....                                                                    | 264        |

|           |                                                                          |            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.4       | Erkennung von Schmerzen.....                                             | 266        |
| 6.5       | Behandlung mit Schmerzmedikation bei Unruhe.....                         | 268        |
| 6.6       | Vermeidung von Stürzen.....                                              | 269        |
| 6.7       | Behandlung von Urininkontinenz.....                                      | 271        |
| 6.8       | Behandlung von Dysphagie.....                                            | 273        |
| 6.9       | Behandlung von Mangelernährung.....                                      | 274        |
| 6.10      | Ernährung mittels Magensonde.....                                        | 274        |
| <b>7</b>  | <b>Palliativversorgung.....</b>                                          | <b>277</b> |
| 7.1       | Symptommanagement.....                                                   | 279        |
| <b>8</b>  | <b>Prävention von Demenz und leichter kognitiver Störung.....</b>        | <b>280</b> |
| <b>9</b>  | <b>Verwendete Abkürzungen.....</b>                                       | <b>283</b> |
| <b>10</b> | <b>Anhang: Abbildungen.....</b>                                          | <b>285</b> |
| <b>11</b> | <b>Anhang: Tabellen.....</b>                                             | <b>288</b> |
| 11.1      | Skalen und Tests zur neuropsychologischen Diagnostik.....                | 288        |
| 11.2      | Berufsgruppen der therapeutischen und psychosozialen Interventionen..... | 296        |
| <b>12</b> | <b>Literaturverzeichnis.....</b>                                         | <b>298</b> |
| <b>13</b> | <b>Informationen zu dieser Leitlinie.....</b>                            | <b>337</b> |
| 13.1      | Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....                                | 337        |
| 13.2      | Redaktionelle Unabhängigkeit.....                                        | 342        |
| 13.3      | Verabschiedung.....                                                      | 344        |
| 13.4      | Gültigkeitsdauer.....                                                    | 344        |

## 1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

### 1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG

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

Ziel ist es, den mit der Behandlung und Betreuung von Menschen mit Demenz befassten Personen eine systematisch entwickelte Hilfe zur Entscheidungsfindung zu geben. Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt im medizinischen Bereich und umfasst daher nicht alle Bereiche der Betreuung von Menschen mit Demenz. Grundlage der Leitlinie sind die vorhandene wissenschaftliche Evidenz sowie ein strukturierter Konsensusprozess aller beteiligten Gruppen. Sie soll somit den aktuellen konsentierten Standard zu Diagnostik, Therapie, Betreuung und Beratung von Menschen mit Demenz und Angehörigen darstellen.

Durch die Empfehlungen soll die Qualität der Behandlung und Betreuung von Menschen mit Demenz und Angehörigen verbessert werden (Qualitätssicherung). Die Anwendung wirksamer und hilfreicher Verfahren soll gestärkt werden. Gleichzeitig werden bei einzelnen Verfahren bei Hinweisen auf fehlende Wirksamkeit Empfehlungen gegen eine Anwendung gegeben. Wissenschaftlich basierte Evidenz fußt auf vergleichenden Untersuchungen von Gruppen in kontrollierten Studien mit statistischer Bewertung von Unterschieden und Effektgrößen. Aussagen, die auf solchen Studien basieren, sind individueller subjektiver Behandlungserfahrung und Expertenmeinungen überlegen in der Identifizierung verlässlicher Effekte. Gleichzeitig treffen aber die in Gruppenuntersuchungen gezeigten Effekte einzelner Verfahren nicht immer auf jeden zu, sodass z. B. trotz guter Evidenz für die Wirksamkeit eines Verfahrens bei einzelnen Patient:innen möglicherweise keine Wirkung erzielt wird. Anzumerken ist auch, dass die verfügbare Evidenz hoher Qualität für verschiedene Kernbereiche der Diagnostik und Therapie variabel ist und somit Empfehlungen zu verschiedenen Bereichen bzw. Verfahren mit unterschiedlichem Evidenzgrad unterlegt sind. Hierbei wird auch der Forschungsbedarf zu vielen Themen dieser Leitlinie deutlich.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ ist, wie alle anderen Leitlinien auch, keine Richtlinie und entbindet Personen, die in der Behandlung und Betreuung von Menschen mit Demenz tätig sind, nicht davon, Entscheidungen unter Berücksichtigung der Umstände der individuell Betroffenen zu treffen. Umstände, die die Anwendung oder Nichtanwendung von Verfahren bedingen können, sind u. a. Nutzen-Risiko-Abwägungen im Einzelfall und die Verfügbarkeit von Verfahren. Auch garantiert die Anwendung der vorliegenden Leitlinienempfehlungen nicht die erfolgreiche Betreuung und Behandlung von Menschen mit Demenz im Einzelfall.

## 1.2 VERSORGUNGSBEREICH

Diese Leitlinie gilt für alle Versorgungsbereiche. Sie definiert keine spezifischen Indikationen für eine ambulante, stationäre oder teilstationäre Behandlung. Ebenso gilt die Leitlinien unabhängig von der Wohnsituation (häusliches Umfeld, Pflegeeinrichtung etc.) der Betroffenen.

## 1.3 BETROFFENENZIELGRUPPE

Diese Leitlinie bezieht sich auf Menschen mit Demenz oder einer leichten kognitiven Störung bei Alzheimer-Krankheit, mit vaskulärer Demenz, frontotemporaler Demenz, Demenz bei Parkinson-Krankheit, Demenz mit Lewy-Körpern sowie mit Mischformen. Andere Demenzformen werden in dieser Leitlinie nicht behandelt. Einzelne Empfehlungen beziehen sich auf pflegende Angehörige von Menschen mit Demenz.

## 1.4 ADRESSAT:INNEN

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

## 1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE

- Leitlinienreport, inklusive Evidenztabellen, Zusammenfassung potenzieller Interessenkonflikte sowie Angaben zur Bewertung und Umgang hiermit
- IQWiG-Evidenzberichte (wurden für Version 4.0 erstellt):
  - IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1024 (Auftrag: V20-03E) – Strukturierte Aufklärung über die Erstdiagnose
  - IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1012 (Auftrag: V20-03D) – Strukturelle Bildgebung
  - IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1083 (Auftrag: V20-03A) – Kognitives Training/ kognitive Stimulation
  - IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1018 (Auftrag: V20-03F) – Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Einschränkung und Biomarker-Nachweis
  - IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1044 (Auftrag: V20-03C) – Dementia Care Management
  - IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1036 (Auftrag: V20-03B) – Technische Unterstützungssysteme
- Die Leitlinie ist als digitales Leitlinienformat in der MAGICapp über den folgenden Link abrufbar: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4374>.

## 1.6 METHODISCHE GRUNDLAGEN

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

### 1.6.1 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Für diese Living-Guideline-Version der S3-Leitlinie „Demenzen“ wurden durch die Leitliniengruppe klinisch relevante Fragestellungen nach dem PICO-Schema (Patient-Intervention-Comparator-Outcome) formuliert und jeweilige patientenbezogene Endpunkte priorisiert. Die PICO-Fragen und die Endpunkte wurden mit den Expert:innen für die jeweiligen Teilbereiche diskutiert und konsentiert. Die PICO-Fragen dienten dann als Grundlagen für die systematischen Literaturrecherchen durch die Leitliniengruppe. Die Suchstrategien für die Literaturrecherchen und Kriterien für Evidenzauswahl sind im Leitlinienreport dargestellt. Als zentrale Grundlage der Literaturrecherche diente die Datenbank der National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894, USA („PubMed“; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

### 1.6.2 Kritische Bewertung der Evidenz und Empfehlungsgraduierung

Die durch die systematische Recherche identifizierte Literatur wurde mit der für das jeweilige Studiendesign (systematische Reviews, Metaanalysen, RCTs und diagnostische Studien) zutreffenden Checkliste hinsichtlich der Durchführungsqualität kritisch beurteilt (siehe Leitlinienreport). Darauf basierend, wurde die Bewertung der Qualität der Evidenz auf Endpunktebene nach dem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Ansatz (<https://de.gradeworkinggroup.org/>) in der MAGICapp durchgeführt. Angestrebt wurde, für jede Empfehlung die eine hochwertigste oder die wenigen hochwertigsten Literaturquellen zu verwenden. Im Regelfall handelte es sich um Metaanalysen. Die Ergebnisse der Literaturrecherche wurde von den Expert:innen bestätigt bzw. ergänzt.

Nach der GRADE-Methodik fließen die einzelne Kriterien Risiko für Bias, Direktheit, Konsistenz der Ergebnisse, Präzision und möglicher Publikations-Bias in die Gesamtbeurteilung ein. Die Gesamtbeurteilung der Evidenzqualität wird nach dem GRADE-Ansatz in „sehr niedrig“, „niedrig“, „moderat“, „hoch“ eingeteilt (siehe Tabelle 1). Die Bewertung der einzelnen Endpunkte ist in dem Evidenzbericht in *Summary of findings tables* als Export aus der MAGICapp aufgelistet.

Tabelle 1: Bewertung Evidenz nach GRADE

| Vertrauenswürdigkeit der Evidenz | Beschreibung                                                                                                                                                                              | Symbol |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Hoch                             | Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.                                                                                                            | ⊕⊕⊕⊕   |
| Moderat                          | Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. | ⊕⊕⊕⊖   |

|              |                                                                                                                                        |      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Niedrig      | Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.       | ⊕⊕⊖⊖ |
| Sehr niedrig | Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer. | ⊕⊖⊖⊖ |

Die Graduierung der Empfehlungsstärken der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte nach dem zweistufigen GRADE-Schema, wonach in „stark dafür“ (A) bzw. „stark dagegen“ (A), „schwach dafür“ (B) bzw. „schwach dagegen“ (B) eingeteilt werden kann (siehe Tabelle 2). Bei der Leitlinienerstellung wurde entsprechend der GRADE-Empfehlung, dass Unsicherheiten im Hintergrundtext zu formulieren sind, auf den früheren Empfehlungsgrad 0 („kann“) verzichtet.

Die Empfehlungsformulierung und Festlegung der Empfehlungsstärke erfolgten in Anlehnung an die Evidence to Decision (EtD)-Framework. Dazu wurden die GRADE-EtD-4-Entscheidungskriterien aus der MAGICapp herangezogen und folgende klinische Aspekte berücksichtigt: Aussagesicherheit der zugrunde liegenden Evidenz (Qualität der Evidenz), Nutzen-Schaden-Abwägung, Wertvorstellung und Präferenzen von Betroffenen sowie Ressourcen. Ein Vorschlag für eine jeweilige Empfehlung mit Empfehlungsstärke wurde durch die Expert:innen zusammen mit der Leitliniengruppe erarbeitet.

Zusätzlich zu den evidenzbasierten Empfehlungen wurden Empfehlungen ohne Evidenz als Expertenkonsens (EK) formuliert und als diese gekennzeichnet.

Tabelle 2: Zweistufige Empfehlungsgraduierung nach GRADE

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

### 1.6.3 Strukturierte Konsensfindung und Feststellung der Konsensstärke

Die strukturierte Konsensuskonferenz dieser Living-Guideline-Version erfolgte am 20.01.2025 nach dem NIH-Typ unter unabhängiger Moderation durch eine Vertreterin der AWMF, Frau Dr. Monika Nothacker. Die Abstimmung der Empfehlungen erfolgte jeweils nach folgendem Ablauf:

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

Die Abstimmungen erfolgten mit digitalem Abstimmungssystem, welches die Stimmabgabe anonymisiert erfasste. Jede beteiligte Organisation hatte eine Stimme. Die federführenden Fachgesellschaften DGN und DGPPN hatten jeweils zwei Stimmen.

Die Konsensusstärke wurde entsprechend dem AWMF-Regelwerk (siehe Tabelle 3) klassifiziert. Die Zustimmung von mindestens 75 % der anwesenden Stimmberechtigten war zur Annahme einer Empfehlung notwendig. Für alle nicht geänderten Empfehlungen erfolgte

eine „en bloc“-Abstimmung mit dem Abstimmungsergebnis von 100 %. Die Zustimmung von bei der in der Konsensuskonferenz nicht vertretenen stimmberechtigten Fachgesellschaften wurde im Anschluss schriftlich eingeholt.

Tabelle 3: Feststellung der Konsensusstärke nach AWMF-Regelwerk

| Klassifikation der Konsensusstärke |                                 |
|------------------------------------|---------------------------------|
| starker Konsens                    | > 95 % der Stimmberechtigten    |
| Konsens                            | > 75–95 % der Stimmberechtigten |
| mehrheitliche Zustimmung           | > 50–75 % der Stimmberechtigten |
| keine mehrheitliche Zustimmung     | < 50 % der Stimmberechtigten    |

## 2 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

### 2.1 EPIDEMIOLOGIE

(Anne Fink, Gabriele Doblhammer-Reiter)

#### 2.1.1 Bevölkerungsprävalenz

Basierend auf den Abrechnungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK), sind insgesamt 10,5 % der deutschen Bevölkerung im Alter von 65 Jahren und darüber an einer Demenz erkrankt (AOK 2014). Bezogen auf die deutsche Wohnbevölkerung am 31.12.2020, entspricht das etwa 1,8 Millionen Personen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, vor allem aufgrund der höheren Lebenserwartung und des damit einhergehenden höheren Anteils weiblicher Personen in den höchsten Altersgruppen. Mit dem Eintritt der geburtenstarken Jahrgänge der 1950er- und 1960er-Jahre in die höheren Altersgruppen und einem weiteren Anstieg der Lebenserwartung gehen Schätzungen in Abhängigkeit von den Prognoseannahmen von 1,6 bis 3,3 Mio. Menschen mit Demenz im Jahr 2060 (4-6). Zum Zeitpunkt des Todes leiden im Alter von 85 Jahren und darüber bis über 50 % an einer Demenz (7), wobei Prognosen zum Krankheitsgeschehen am Lebensende zeigen, dass das Demenzsyndrom bis zum Jahr 2060 die häufigste bestehende Erkrankung zum Zeitpunkt des Todes sein könnte (8).

#### 2.1.2 Altersspezifische Prävalenz

Demenzerkrankungen nehmen mit steigendem Alter exponentiell zu. Während im Alter von unter 65 Jahren etwa 0,1 % der Bevölkerung von einer Demenz betroffen ist, steigt dieser Wert auf etwa 13 % bis 16 % im Alter von 80 bis 84 Jahren. Im Alter von 100 Jahren und darüber sind 49 % bis 58 % an einer Demenz erkrankt (Abbildung 1). Frauen sind in jedem Alter häufiger betroffen als Männer. In Deutschland geht auf Basis der Daten aller gesetzlich Versicherten über die Zeit die Demenzprävalenz in allen Altersgruppen leicht zurück. Ähnliche Befunde finden sich unter anderem auch für Kohortenstudien in Großbritannien (1) (9).

Die häufigste Ursache für das Demenzsyndrom ist mit 60 % bis 80 % die Alzheimer-Krankheit, gefolgt von der vaskulären Demenz mit etwa 5 % bis 10 %. Seltener Ursachen sind unter anderem die Demenz bei Parkinson-Krankheit, Demenz mit Lewy-Körpern, oder frontotemporale Demenz, wobei mit steigendem Alter Mischpathologien immer häufiger vorkommen (10).



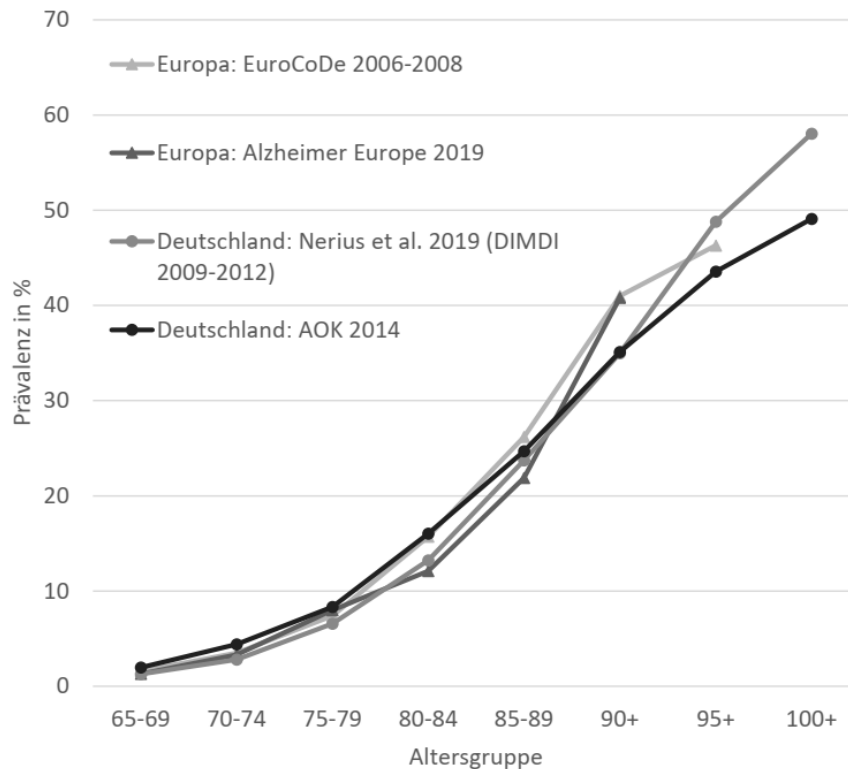


Abbildung 1: Altersspezifische Prävalenz der Demenz. Daten aus Deutschland (AOK, 2014); (1) und Europa (2) (3)

### 2.1.3 Altersspezifische Inzidenz

Die Inzidenz von Demenzerkrankungen, welche die Anzahl der Neuerkrankungen auf die Bevölkerung bezieht, nimmt exponentiell mit dem Alter zu. Basierend auf den AOK-Abrechnungsdaten, ergaben sich für den Zeitraum 2016/2017 0,14 neue Demenzerkrankungen je 100 Personen im Alter von 50 bis 64 Jahren. Für die Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen liegt dieser Wert in deutschen wie internationalen Studien bei 0,2 bis 0,6 Neuerkrankungen. Die Inzidenz steigt auf 4,2 bis 9,7 Neuerkrankungen im Alter von 85 bis 89 Jahren an. Für Deutschland ergeben die AOK-Daten einen Wert von 11,9 Neuerkrankungen für Personen im Alter von 95 Jahren und höher (Abbildung 2). Eine internationale Metaanalyse berichtet von einem relativen Rückgang der Demenzinzidenz um durchschnittlich –13 % pro Dekade, wobei dieser Wert für Männer mit –24 % deutlich stärker ausfiel als für Frauen mit –8 % pro Dekade (11). Ähnliche Befunde finden sich für Deutschland (12).

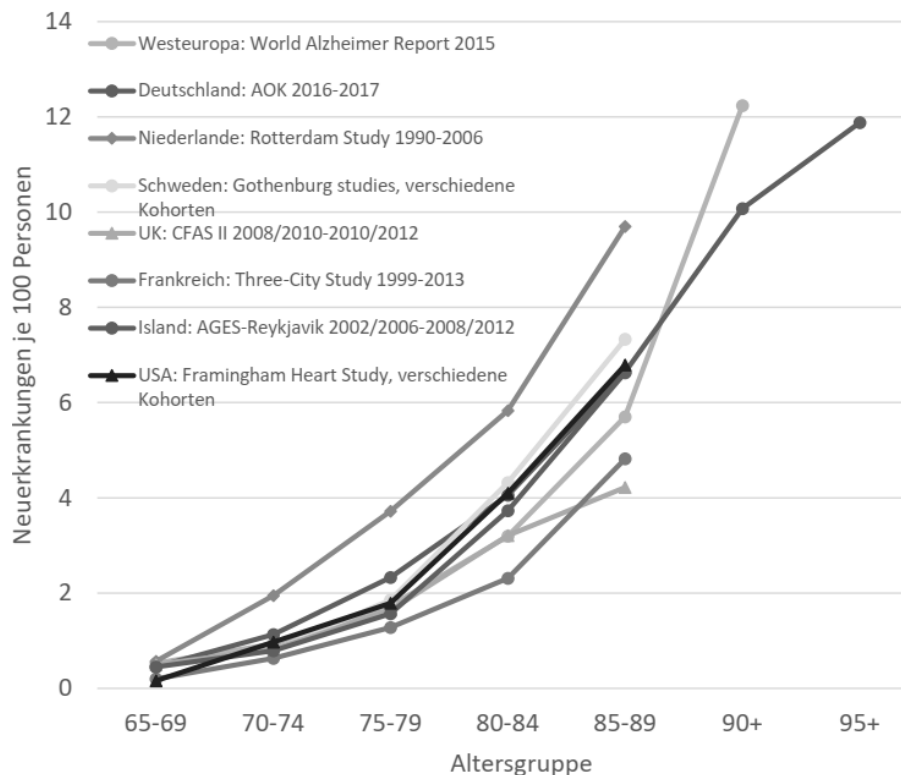


Abbildung 2: Altersspezifische Inzidenz der Demenz. Daten aus Westeuropa, Deutschland (AOK 2016/17) und europäischen und US-amerikanischen Kohortenstudien (13).

#### 2.1.4 Dauer der Krankheitsstadien (Alzheimer-Krankheit)

Schätzungen zur Dauer von Demenzerkrankungen vom Typ Alzheimer gehen inklusive der präklinischen und prodromalen Phase von etwa 12 bis 24 Jahren durchschnittlicher Erkrankungsdauer aus, wobei 2 bis 15 Jahre in der präklinischen Phase, 3 bis 7 Jahre in der prodromalen Phase, 2 bis 6 Jahre im milden Stadium und 1 bis 7 Jahre im moderaten bzw. schweren Stadium verbracht werden. Je älter die Menschen mit Demenz sind, desto kürzer sind die einzelnen Krankheitsphasen (14).

## 2.2 KOSTEN DER VERSORGUNG

(Hans-Helmut König, Christian Brettschneider)

Neben der medizinischen Versorgung verursacht insbesondere der Pflegebedarf von Menschen mit Demenz hohe Kosten für das Gesundheitssystem, die betroffenen Familien und die Gesellschaft (15). Bei im häuslichen Umfeld lebenden Menschen mit Demenz wird die pflegerische Versorgung meist in Form von unbezahlter Arbeit durch pflegende Angehörigen erbracht, oft ergänzt durch bezahlte professionelle Pflegedienste. Bei im Pflegeheim lebenden Menschen mit Demenz erfolgt die Versorgung ganz überwiegend durch bezahlte

professionelle Pflegekräfte, wenngleich auch hier pflegende Angehörige oft unterstützend bei der Versorgung mitwirken.

Vorliegende Berechnungen der Kosten der Versorgung von Menschen mit Demenz in Deutschland unterscheiden sich insbesondere darin, ob sie nur die von Kostenträgern bezahlte Versorgung (Kostenträgerperspektive) oder zusätzlich die von pflegenden Angehörigen geleistete unbezahlte Arbeit berücksichtigen (gesellschaftliche Perspektive). Darüber hinaus unterscheiden sich entsprechende Berechnungen darin, ob sie die Gesamtkosten der Versorgung (einschließlich der Versorgung von Komorbiditäten) oder nur die krankheitsspezifischen Zusatzkosten (sog. excess costs) im Vergleich zu sonst ähnlichen Menschen ohne Demenz ausweisen.

Eine Metaanalyse auf Grundlage von 15 Krankheitskostenstudien aus Deutschland schätzte die durchschnittlichen jährlichen Gesamtkosten der medizinischen und pflegerischen Versorgung aus der Kostenträgerperspektive in Preisen des Jahres 2019 auf 13.719 € für zu Hause lebende Menschen mit Demenz und 43.670 € für im Pflegeheim lebende Menschen mit Demenz (16). Dabei lag der Anteil der Kosten für pflegerische Versorgung bei 19 % (zu Hause) bzw. 65 % (Pflegeheim), der Rest entfiel auf die medizinische Versorgung. Wurde aus der gesellschaftlichen Perspektive zusätzlich die unbezahlte Pflege durch Angehörige mit den Arbeitskosten einer professionellen Pflegefachkraft (22,69 € pro Stunde) bewertet, so stiegen die durchschnittlichen Kosten für zu Hause lebenden Menschen mit Demenz auf 46.733 € (Anteil Pflegekosten: 76 %), während die Kosten der im Pflegeheim lebenden Menschen mit Demenz nur leicht auf 45.911 € (Anteil Pflegekosten: 66 %) anstiegen. Unter der Annahme, dass 29 % der Menschen mit Demenz in Deutschland im Pflegeheim leben, beliefen sich die durchschnittlichen Gesamtkosten über alle Menschen mit Demenz aus der Kostenträgerperspektive auf 20.658 € (Anteil Pflegekosten: 43 %) und aus der gesellschaftlichen Perspektive auf 44.659 € (Anteil Pflegekosten: 74 %). Die durchschnittlichen Zusatzkosten (excess costs) im Vergleich zu sonst ähnlichen Menschen ohne Demenz lagen aus der Kostenträgerperspektive bei 11.205 € (Anteil Pflegekosten: 70 %) und aus der gesellschaftlichen Perspektive bei 33.188 € (Anteil Pflegekosten: 90 %).

Aufgrund der im Krankheitsverlauf zunehmenden Beeinträchtigungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens und des damit verbundenen Pflegebedarfs hängen die Versorgungskosten stark vom Schweregrad der Demenz ab. So wurden zum Beispiel die durchschnittlichen Gesamtkosten in Deutschland aus der gesellschaftlichen Perspektive für das Jahr 2008 auf 24.437 € bei leichter Demenz, 41.125 € bei moderater Demenz und 49.784 € bei schwerer Demenz geschätzt. Die entsprechenden Zusatzkosten (excess costs) lagen bei 15.474 €, 31.551 € bzw. 41.808 € (17).

In der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes, in der krankheitsspezifische Ausgaben aller Kostenträger zusammengefasst werden, wurden die Kosten der Demenz in Deutschland im Jahr 2020 auf insgesamt etwa 20,4 Milliarden € geschätzt (18). Dabei ist der Anteil der Kosten der Demenz an allen Krankheitskosten in Deutschland von 3,6 % im Jahr 2002 auf 4,7 % im Jahr 2020 gestiegen.

Internationale Daten zu den Kosten der Demenz sind u.a. aufgrund unterschiedlicher Versorgungssysteme und Preise schwer vergleichbar. Eine aktuelle Metaanalyse auf Grundlage von Zusatzkosten-Studien zeigte, dass die Gesamtkosten der Versorgung von Menschen mit Demenz gegenüber Menschen ohne Demenz um durchschnittlich mehr als das Zweifache erhöht sind, wobei die Kostenerhöhungen vor allem auf den Pflegebereich mit einer durchschnittlich vier- bis fünffachen Erhöhung zurückzuführen sind (19).

### **3 EINWILLIGUNG, EINWILLIGUNGSFÄHIGKEIT UND AUFKLÄRUNG BEI MENSCHEN MIT DEMENZ, FAHREIGNUNG**

Aufgrund der kognitiven Störung als Kernsymptomatik der Demenz haben die Fragen der Einwilligung und Einwilligungsfähigkeit sowie der Aufklärung in der Versorgung von Menschen mit Demenz eine besondere Bedeutung. Im Folgenden werden zunächst die gültigen Rechtsnormen dargestellt (siehe Abschnitt 3.1 Rechtliche Vorgaben). Im zweiten Teil werden Empfehlungen für die Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz gegeben (siehe 3.2 Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit).

#### **3.1 RECHTLICHE VORGABEN**

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

##### **3.1.1 Aufklärung**

###### **3.1.1.1 Inhalt der Aufklärung**

Die Aufklärung soll den Patient:innen alle Informationen vermitteln, die für ihre Entscheidung über die Einwilligung von wesentlicher Bedeutung sind. Grund ist, dass es letztlich den Patient:innen überlassen bleiben soll, ob sie sich diagnostizieren oder behandeln lassen wollen und für welche Risiken und Chancen alternativ zur Verfügung stehender diagnostischer Verfahren oder Therapien sie sich entscheiden. Die Ärzt:innen als Spezialist:innen trifft die Pflicht, ihren Patient:innen die wesentlichen Entscheidungsprämissen hierfür zu vermitteln.

Diese Informationen bilden die Grundlage für die Entscheidung der Patient:innen für oder gegen die Einwilligung („informed consent“) (§ 630e Abs. 1 BGB und ständige Rechtsprechung, vgl. jüngst BGHZ 236, 42). Wesentlich sind insbesondere:

- Wesen, Zweck, Art, Umfang und Dauer der diagnostischen Maßnahme oder Behandlung und ihrer Durchführung,
- zu erwartende Folgen, Nebenwirkungen (z. B. mögliche Schmerzen und Unwohlsein) und
- Risiken der diagnostischen Maßnahme oder Behandlung sowie
- die Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten bzw. zu erwartende Vorteile der diagnostischen Maßnahme oder Behandlung
- Alternativen zur Maßnahme, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.

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

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

### 3.1.1.2 Zeitpunkt der Aufklärung

Den Patient:innen soll gem. § 630e Abs. 2 Nr. 2 BGB eine eingehende Abwägung der für und gegen die Maßnahme sprechenden Gründe ermöglicht werden; der Zeitrahmen ist *einzelfallabhängig* (BGHZ 236, 42; Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 25). Die Patient:innen dürfen mit den Informationen *nicht unter Entscheidungsdruck* gesetzt werden.

Erfolgt die Aufklärung nicht zum rechten Zeitpunkt, so ist sie zwar nicht ordnungsgemäß, die daraufhin erteilte Einwilligung aber nicht ohne Weiteres unwirksam. Entscheidend ist dann, ob die Entscheidungsfreiheit der Patient:innen im konkreten Fall unzumutbar beeinträchtigt wurde (BGH NJW 1992, 2351 (2352); BGHZ 236, 42).

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

### 3.1.1.3 Form der Aufklärung

#### *Grundsatz der Mündlichkeit*

Das Gesetz sieht eine mündliche Aufklärung vor. Den Patient:innen soll die Möglichkeit eröffnet werden, in einem persönlichen Gespräch mit der behandelnden Person gegebenenfalls Rückfragen zu stellen (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 24). In der Regel sind daher auch Aufklärungsgespräche per Videokonferenz möglich, wenn die Aufklärung des Patienten/der Patientin keinen physischen Kontakt mit dem Behandelnden erfordert (Wagner, in Münchener Kommentar zum BGB, § 630e, Rn. 65; Bundestags-Drucksache 19/13438, S. 70). Fernmündlich kann die Aufklärung aber nur in einfach gelagerten Fällen erfolgen (BGH NJW 2010, 2430). Wichtig ist immer, dass individuelle Belange der Patient:innen berücksichtigt und eventuelle Fragen beantwortet werden können sowie auf Wunsch der Patient:innen jederzeit auf ein persönliches Gespräch unter Anwesenden ausgewichen wird.

#### *Nutzung von Formularen*

Aufklärungsformulare sind in der Praxis weit verbreitet, sie können jedoch ein Gespräch nur ergänzen. In jedem Fall sind sie den Patient:innen in Textform vorzulegen und ihnen im Fall der Unterzeichnung in Abschrift (Durchschrift, Kopie) auszuhändigen.

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

#### **3.1.1.4 Aufklärende Person**

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

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

#### **3.1.1.5 Dokumentation der Aufklärung**

Aufklärung und Einwilligung sind Teil der Pflicht zur Dokumentation der Diagnostik oder Behandlung (§ 630f Abs. 2 Satz 1 BGB). Die ärztliche Dokumentation gewährleistet in erster Linie eine sachgerechte Diagnostik sowie eine therapeutische Behandlung und Weiterbehandlung (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 25 f.; BGHZ 85, 327 (329); BGH NJW 2021, 2364). Bezogen auf Aufklärung und Einwilligung, stellt die Pflicht also sicher, dass auch bei einem Wechsel der Ärzt:innen oder nach zeitlichen Unterbrechungen klar ist, worüber die Patient:innen aufgeklärt wurden und worin sie ggf. eingewilligt haben.

Mit der Dokumentation genügen die Ärzt:innen zudem ihrer Rechenschaftspflicht, die sich aus ihrem Kenntnisvorsprung gegenüber den Patient:innen vor allem als Informationspflicht ergibt. Aufgrund des Einsichtsrechts in die Krankenunterlagen (§ 630g BGB) erhalten die Patient:innen die Chance, sich notfalls mithilfe Dritter das zurückliegende Behandlungsgeschehen erläutern zu lassen sowie einer Kontrolle zu unterziehen (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 26; BGHZ 72, BGHZ 72, 132 (138); Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 3 f. zu § 630f).

Die Dokumentation kann in Papierform oder digital erfolgen, etwa auch durch ein digital gespeichertes Video (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 26). Eine Aufzeichnung in

Stichworten und mit Abkürzungen ist hinreichend, wenn sie für mit- oder nachbehandelnde Ärzt:innen verständlich ist (BGH MedR 1984, 102 (104)).

Die Dokumentation soll in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnostik oder Behandlung vorgenommen werden. Eine Verletzung der Dokumentationspflicht der Aufklärung und Einwilligung hat vor allem beweisrechtliche Folgen (vgl. § 630h Abs. 2 BGB).

### **3.1.2 Weitere Informationspflichten**

#### **3.1.2.1 Aufklärung über therapierelevante Umstände**

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

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

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

#### **3.1.2.2 Wirtschaftliche Aufklärung über selbst zu tragende Kosten**

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

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

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



### **3.1.3 Einwilligung**

#### **3.1.3.1 Erklärung und Widerruf**

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

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

#### **3.1.3.2 Bestehen der Einwilligungsfähigkeit**

Sind bei den Patient:innen Mängel der Einwilligungsfähigkeit ersichtlich, so haben die Ärzt:innen diesen vor der Behandlung nachzugehen. Zweifel müssen sie – ggf. unter Hinzuziehung weiterer Expert:innen – ausräumen (siehe 3.2 Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit).

#### **3.1.3.3 Freiwilligkeit der Einwilligung**

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

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

#### **3.1.3.4 Einwilligung in Notfällen**

In Notfällen, in denen z. B. wegen Bewusstlosigkeit der Patient:innen eine Einwilligung in eine unaufschiebbare Maßnahme nicht rechtzeitig eingeholt werden kann, darf diese ohne Einwilligung durchgeführt werden, wenn sie dem mutmaßlichen Willen (siehe Abschnitt 3.1.4.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens) der Patient:innen entspricht (§ 630d Abs. 1 Satz 4 BGB).

Dies gilt auch, wenn die Patient:innen einwilligungsunfähig sind (siehe Abschnitt 3.1.4 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung) und weder eine anzuwendende Patientenverfügung (siehe Abschnitt 3.1.4.2 Patientenverfügung) noch die Einwilligung einer Vertretung der Patient:innen (siehe Abschnitt 3.1.4.3 Vertretung der Patient:innen) vorliegt und auch nicht rechtzeitig eingeholt werden kann. Die Behandlung im Notfall ist jedoch immer auf die Erhaltung des Lebens und bestmögliche medizinische und pflegerische Versorgung gerichtet, soweit sie für die unmittelbare Abwehr von Gefahren für das Leben und die Gesundheit der Person erforderlich sind. Die Frage der Unaufschiebbarkeit darf sich nur aus



der Behandlungsnotwendigkeit der Patient:innen und nicht aus zeitlich-organisatorischen Gründen ergeben.

Behandlungsmaßnahmen, die in einer unaufschiebbaren Notfallsituation ergriffen wurden, müssen nach Beendigung der Notfallsituation daraufhin überprüft werden, ob sie weiter indiziert und vom Willen bzw. Wunsch der Patient:innen umfasst sind. Bei Einwilligungsunfähigen ist die stellvertretende Einwilligung in die Fortsetzung der Behandlung erforderlich, sobald eine Einwilligung einer Patientenvertretung möglich wird.

### **3.1.4 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung**

#### **3.1.4.1 Vorgehen bei Einwilligungsunfähigkeit**

Ist eine Person, bezogen auf die geplante medizinische Maßnahme, einwilligungsunfähig (siehe zur Feststellung Abschnitt Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit), so muss zunächst geprüft werden, ob eine Patientenverfügung vorliegt und ob eine Vertretung der Patient:innen (vorsorgebevollmächtigte oder betreuende Person) bestellt ist.

- Ist eine Patientenverfügung vorhanden, so ist zu prüfen, ob
  - sie formgültig errichtet und nicht widerrufen wurde (siehe Abschnitt 3.1.4.2.1 Wirksamkeit),
  - sie auf die aktuelle Lebens- und Behandlungssituation (noch) zutrifft (siehe Abschnitt 3.1.4.2.2 Anwendbarkeit) und
  - sie hinreichend bestimmt ist, insbesondere betreffend lebenserhaltende Maßnahmen (siehe Abschnitt 3.1.4.2.3 Bestimmtheit).
- Ist (unabhängig davon, ob eine Patientenverfügung vorhanden ist oder nicht) eine Vertretung der Patient:innen bestellt (vorsorgebevollmächtigte oder betreuende Person),
  - so ist zu prüfen, ob die Bestellung wirksam ist und die Entscheidungsbefugnis Gesundheitsfragen umfasst (siehe Abschnitt 3.1.4.3.1 Berechtigung der Vertretung der Patient:innen).
  - Ist das der Fall, erörtern die behandelnden Ärzt:innen die aus ihrer Sicht indizierten Maßnahmen mit der Patientenvertretung – unabhängig davon, ob eine anzuwendende Patientenverfügung vorliegt oder nicht (siehe Abschnitt 3.1.4.3.2 Erörterung und Entscheidungsfindung mit der Vertretung).
  - Gelangen Ärzt:innen und Patientenvertretung bei der Erörterung des Willens der Patient:innen zu unterschiedlichen Ansichten, soll das Betreuungsgericht angerufen werden (siehe Abschnitt 3.1.4.3.3 Dissens mit der Vertretung).
- Ist weder eine anzuwendende Patientenverfügung vorhanden noch eine vorsorgebevollmächtigte oder betreuende Person bestellt, so ist das Betreuungsgericht anzurufen (siehe Abschnitt 3.1.4.4 Bestellung einer betreuenden Person).
- In allen Fällen sind trotz anzuwendender Patientenverfügung und/oder Vorhandensein einer bestellten berechtigten Person auch die Patient:innen bei der Entscheidungsfindung möglichst aktiv zu beteiligen. Ist eine Vertretung der Patient:innen bestellt, ist auch diese wie die Patient:innen selbst uneingeschränkt aufzuklären (siehe Abschnitt 3.1.4.5 Erläuterung und Aufklärung der Patient:innen und der Vertretung).

- Soll eine Maßnahme gegen den natürlichen Willen der Patient:innen erfolgen, wehren sich also etwa Patient:innen strikt gegen die Behandlung, so kann die Vertretung der Patient:innen nur unter bestimmten Voraussetzungen in die Behandlung einwilligen und hat hierzu die Genehmigung des Betreuungsgerichts einzuholen (siehe Abschnitt 3.1.4.6 Maßnahmen gegen den natürlichen Willen der Patient:innen).
- Notfälle: Kann eine Einwilligung für eine unaufschiebbare Maßnahme nicht rechtzeitig eingeholt werden, darf sie ohne Einwilligung durchgeführt werden, wenn sie dem mutmaßlichen Willen der Patient:innen entspricht (siehe Abschnitt 3.1.3.4 Einwilligung in Notfällen).
- Ist der mutmaßliche Wille der Patient:innen entscheidend, so ist dieser anhand konkreter Anhaltspunkte zu ermitteln, insbesondere anhand früherer mündlicher oder schriftlicher Äußerungen sowie ethischer oder religiöser Überzeugungen und sonstiger persönlicher Wertvorstellungen der betroffenen Person (siehe Abschnitt 3.1.4.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens).

### **3.1.4.2 Patientenverfügung**

#### **3.1.4.2.1 Wirksamkeit**

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

Zudem ist eine Patientenverfügung nur dann gültig, wenn die verfassende Person zum Zeitpunkt der Abfassung einwilligungsfähig und volljährig war. Dabei ist bei Volljährigen grundsätzlich davon auszugehen, dass sie zum Zeitpunkt der Abfassung einwilligungsfähig waren, sofern nicht gegenteilige Hinweise vorliegen. Bestehen Zweifel, können Ärzt:innen und ggf. Vertretung der Patient:innen (betreuende oder bevollmächtigte Person, s. Abschnitt 3.1.4.3 Vertretung der Patient:innen) das Betreuungsgericht anrufen und eine Überprüfung beantragen.

#### **3.1.4.2.2 Anwendbarkeit**

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

Stets ist auch während der fortdauernden Behandlung zu prüfen, ob die Patientenverfügung weiterhin auf die aktuelle Lebens- und Behandlungssituation zutrifft und dem Willen der Patient:innen weiterhin entspricht. Dies ist ggf. im Zusammenwirken mit der Vertretung der Patient:innen (betreuende oder bevollmächtigte Person, Abschnitt 3.1.4.3 Vertretung der Patient:innen) auch hinsichtlich einer stellvertretend geäußerten Einwilligung zu prüfen. Auch die Vertretung der Patient:innen hat stets zu überprüfen, ob die derzeitige Einwilligungssituation den Wünschen und dem Wohl bzw. dem mutmaßlichen Willen der betreuten bzw. vollmachtgebenden Person noch entspricht (§ 1827 Abs. 1 S. 1, 2. Halbs. BGB).

#### 3.1.4.2.3 Bestimmtheit

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

Des Weiteren ist eine vorweggenommene Einwilligung in eine ärztliche Maßnahme in einer Patientenverfügung nur mit vorangegangener ärztlicher Aufklärung oder bei in ihr erklärtem Aufklärungsverzicht wirksam, sonst ist sie nur als Indiz für den mutmaßlichen Willen zu werten (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 23; Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 19 zu § 630d). Die Ablehnung einer ärztlichen Maßnahme in einer Patientenverfügung ist hingegen unabhängig von einer ärztlichen Aufklärung wirksam (BGHZ 202, 226 (231)).

Soweit die Patientenverfügung nach diesen Grundsätzen keine Bindungswirkung entfaltet, muss die rechtliche Vertretung (betreuende oder bevollmächtigte Person, s. Abschnitt 3.1.4.3 Vertretung der Patient:innen) den mutmaßlichen Patientenwillen ermitteln. Die Patientenverfügung kann dann insofern als Indiz herangezogen werden.

#### 3.1.4.3 Vertretung der Patient:innen

Eine Vertretung der Patient:innen kann eine gerichtlich bestellte betreuende Person (§ 1814 Abs. 1 BGB) oder eine von den Patient:innen beauftragte vorsorgebevollmächtigte Person, etwa im Rahmen einer Vorsorgevollmacht oder grundsätzlich auch mündlich bestellte Vertretung, sein. Die Wirksamkeit der Bestellung und die Reichweite der Entscheidungsbefugnis (siehe Abschnitt 3.1.4.3.1 Berechtigung der Vertretung) sind zu prüfen.

Ehegatt:innen und Lebenspartner:innen in einer eingetragenen Lebensgemeinschaft können sich in Angelegenheiten der Gesundheitssorge auch ohne ausdrückliche Vollmacht bis zu 6 Monate gegenseitig vertreten, wenn aufgrund von Bewusstlosigkeit oder Krankheit der:die andere Ehepartner:in entscheidungsunfähig ist (§ 1358 BGB). Dies gilt nicht, wenn eine Betreuung oder Vorsorgevollmacht zugunsten einer anderen bevollmächtigten Person vorliegt, sie nachweislich getrennt leben oder bekannt ist, dass sie der gegenseitigen Vertretung widersprochen haben, was ggf. im Vorsorgeregister hinterlegt sein kann. Das Vertretungsrecht gilt für 6 Monate ab Eintritt der Entscheidungsunfähigkeit; nach Ablauf dieses Zeitraums ist das Betreuungsgericht anzurufen (siehe Abschnitt 3.1.4.4 Bestellung einer betreuenden Person). Ärzt:innen haben die Entscheidungsunfähigkeit und deren Eintrittszeitpunkt dem:der vertretenden Ehegatt:in gegenüber schriftlich zu bestätigen und

sich von dieser Person schriftlich bestätigen zu lassen, dass das Vertretungsrecht bisher nicht ausgeübt wurde und keiner der genannten Ausschlussgründe vorliegt (§ 1358 Abs. 4 BGB).

#### **3.1.4.3.1 Berechtigung der Vertretung**

Die Vertretung der Patient:innen (betreuende oder bevollmächtigte Person) ist nur dann befugt, eine Einwilligung der Patient:innen zu ersetzen, wenn die Vorsorgevollmacht oder der Aufgabenkreis einer rechtlich betreuenden Person Aspekte der Gesundheitsfürsorge umfassen (§§ 167, 1815 BGB). Ist dies nicht der Fall, sollte ggf. eine Erweiterung des Aufgabenkreises oder die Einrichtung einer (weiteren) Betreuung angeregt werden.

Eine Vollmacht bedarf der ausdrücklichen, schriftlichen Auflistung von Befugnissen zur Einwilligung in ärztliche Maßnahmen, wenn die begründete Gefahr besteht, dass die betreute Person aufgrund der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet (§§ 1820 Abs. 2 Nr. 1, 1829 Abs. 1 BGB). Für andere, unproblematische ärztliche Maßnahmen ist auch eine formlos, also insb. mündlich erteilte Vollmacht hinreichend (§ 167 BGB).

#### **3.1.4.3.2 Erörterung und Entscheidungsfindung mit der Vertretung**

Die behandelnden Ärzt:innen und die Vertretung der Patient:innen (betreuende oder bevollmächtigte Personen) erörtern (falls vorhanden, auf Grundlage der in der Patientenverfügung getroffenen Festlegungen) in einem gemeinsamen Gespräch oder sonstigen Austausch (z. B. per E-Mail), welche Behandlungsentscheidung getroffen werden soll (§ 1828 Abs. 1 BGB). Nahen Angehörigen und sonstigen Vertrauenspersonen der Patient:innen soll Gelegenheit zur Äußerung gegeben werden, sofern dies ohne erhebliche Verzögerung möglich ist.

Dabei ist es Aufgabe der Ärzt:innen zu prüfen, welche ärztliche Maßnahme im Hinblick auf den Gesamtzustand und die Prognose der Patient:innen indiziert ist. Ggf. von der Vertretung der Patient:innen eingeforderte nicht indizierte Behandlungen sind auch dann nicht durchzuführen, wenn sie etwa in der Patientenverfügung benannt werden.

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

Gemeinsam haben Ärzt:innen und Vertretung der Patient:innen zu ermitteln, ob einer ggf. vorliegenden Patientenverfügung ein für den konkreten Fall geäußelter und zwischenzeitlich nicht veränderter oder zurückgenommener Wille der Patient:innen zu entnehmen ist. Liegt keine Patientenverfügung vor oder ist der Wille der Patient:innen nicht eindeutig, so ist gemeinsam zu ermitteln, welchen Behandlungswunsch die Patient:innen haben, sowie schließlich, wenn auch dieser beispielsweise durch Bewusstlosigkeit nicht ermittelbar ist, welcher mutmaßliche Wille der Patient:innen (siehe Abschnitt 3.1.4.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens) zu berücksichtigen ist.

Kommen die behandelnden Ärzt:innen und die Vertretung der Patient:innen zu einer übereinstimmenden Feststellung des Willens der Patient:innen, des Behandlungswunsches oder des mutmaßlichen Willens der Person, wird die Maßnahme durch die Einwilligung der Vertretung der Patient:innen rechtmäßig.

Gelangen Ärzt:innen und Vertretung der Patient:innen zu keiner Übereinstimmung, ist ggf. das Betreuungsgericht anzurufen (siehe Abschnitt 3.1.4.3.3 Dissens mit der Vertretung).

#### **3.1.4.3.3 Dissens mit der Vertretung**

Sind Ärzt:innen und Vertretung der Patient:innen (betreuende oder bevollmächtigte Person) unterschiedlicher Auffassung über die Behandlungswünsche der Person und verweigert die Vertretung der Patient:innen die Einwilligung in eine aus Sicht der Ärzt:innen indizierte Maßnahme, so können die Ärzt:innen das Betreuungsgericht anrufen, wenn die begründete Gefahr besteht, dass die betreute Person aufgrund des Unterbleibens oder des Abbruchs der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet. In diesem Fall unterliegt die Nichteinwilligung oder der Widerruf der Einwilligung der Vertretung der Patient:innen nämlich der Genehmigung des Betreuungsgerichts (§ 1829 Abs. 2 BGB). Wenn Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass eine vorsorgebevollmächtigte Person die Angelegenheiten des Vollmachtgebenden nicht entsprechend der Vereinbarung oder dem erklärten oder mutmaßlichen Willen des Vollmachtgebenden besorgt, kann zudem beim Betreuungsgericht die Bestellung eines:iner Kontrollbetreuer:in angeregt werden. Betreuende Personen wiederum unterliegen ebenfalls der Aufsicht durch das Betreuungsgericht (§ 1862 BGB).

#### **3.1.4.4 Bestellung einer betreuenden Person**

Liegt weder eine Patientenverfügung vor, noch ist eine vorsorgebevollmächtigte Person bestimmt, so kann das Betreuungsgericht eine betreuende Person bestellen, die als Vertretung der Patient:innen eine Entscheidung herbeiführen kann. Dies geschieht auf Antrag der betroffenen Person (den Antrag kann auch eine geschäftsunfähige Person stellen) oder von Amts wegen ggf. auf entsprechenden Hinweis (§ 1814 BGB).

#### **3.1.4.5 Erläuterung und Aufklärung der Patient:innen und der Vertretung**

Auch den einwilligungsunfähigen Patient:innen sind die für die Einwilligung wesentlichen Umstände entsprechend ihrem Verständnis zu erläutern, soweit diese aufgrund ihres Entwicklungsstands und ihrer Verständnismöglichkeiten in der Lage ist, die Erläuterung aufzunehmen, und soweit dies ihrem Wohl nicht zuwiderläuft (§ 630e Abs. 5 S. 1 BGB).

Ist eine Vertretung der Patient:innen (betreuende oder bevollmächtigte Person) bestellt, ist auch diese wie die Patient:innen selbst uneingeschränkt aufzuklären (§ 630e Abs. 4 BGB). Diese Verpflichtung dient dazu, dass die Vertretung wie die Patient:innen in die Lage versetzt werden, alle wesentlichen Umstände zur beabsichtigten Behandlung zu erfahren, um eine stellvertretende Entscheidung für die Patient:innen zu treffen.

#### **3.1.4.6 Maßnahmen gegen den natürlichen Willen der Patient:innen**

Steht der natürliche Wille der einwilligungsunfähigen betreuten Person gegen die Entscheidung der Vertretung der Patient:innen (betreuende oder bevollmächtigte Person), eine Behandlung durchzuführen, muss eine betreuungsgerichtliche Genehmigung nach § 1832 Abs. 2 BGB in Bezug auf die Zwangsbehandlung eingeholt werden.

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

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

#### **3.1.4.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens**

Bei der Ermittlung des mutmaßlichen Willens ist zu beurteilen, wie die Patient:innen für sich selbst in der Situation entscheiden würden, wenn sie dies könnten – in der Regel würden sie sich z. B. für zwingende lebenserhaltende Maßnahmen entscheiden. Es kann aber auch sein, dass etwa eine anderslautende Patientenverfügung (siehe Abschnitt 3.1.4.2 Patientenverfügung) vorliegt, die vorrangig zu beachten ist.

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

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

Eine Indizwirkung können auch Bekundungen in einer ggf. vorliegenden Patientenverfügung haben, selbst dann, wenn diese zwar formell nicht wirksam ist (siehe Abschnitt 3.1.4.2.1 Wirksamkeit), aber aus ihr entnommen werden kann, wie die betroffene Person sich etwa in den in der Verfügung geschilderten Situationen zum Sterben oder zu Behandlungsmöglichkeiten verhält. Auch Wünsche der Patient:innen, die wegen ihrer Allgemeinheit nicht die hinreichende Bestimmtheit einer wirksamen Patientenverfügung erfüllen, können hier als Indiz Berücksichtigung finden.

Ist ein mutmaßlicher Wille nicht feststellbar, hat die Vertretung der Patient:innen unter Berücksichtigung der Wünsche und des Wohls der betreuten Person zu entscheiden. Auch der Lebensschutz ist im Zweifel vorrangig zu berücksichtigen (Bundestags-Drucksache 16/13314, S. 4).



### 3.1.5 Einwilligung in besonderen Fällen

#### 3.1.5.1 Genetische Untersuchungen

##### *Einwilligung*

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

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

##### *Aufklärung*

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

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

##### *Beratung*

Über die Aufklärung hinaus ist in bestimmten Fällen die Durchführung einer genetischen Beratung durch eine hierzu qualifizierte ärztliche Person nach § 7 Abs. 1 und 3 GenDG vorgesehen.

Bei prädiktiven genetischen Untersuchungen, also solchen mit dem Ziel der Abklärung einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung oder einer

Anlageträgerschaft für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen bei Nachkommen (§ 3 Nr. 8 GenDG), ist eine genetische Beratung sowohl vor der Untersuchung als auch nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses durchzuführen (§ 10 Abs. 2 GenDG).

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

Die Beratung kann von der die Untersuchung veranlassenden oder durchführenden ärztlichen Person auch an eine andere ärztliche Person delegiert werden, die gemäß § 7 Abs. 1 GenDG berechtigt ist. Bei diagnostischen genetischen Untersuchungen sind dies alle Ärzt:innen (vgl. insofern die allg. Voraussetzungen in Abschnitt 3.1.1.4 Aufklärende Person); bei prädiktiven genetischen Untersuchungen sind dies nur Fachärzt:innen für Humangenetik und solche Ärzt:innen, die sich entsprechend fachärztlich qualifiziert haben (vgl. hierzu die Weiterbildungsordnungen der Ärztekammern).

### **3.1.5.2 Klinische Studien und Forschungsverfügung**

#### *Einwilligung und Aufklärung*

Die Einwilligung in die Teilnahme an klinischen Studien folgt im Wesentlichen den allgemeinen Regeln der Aufklärung (s. Abschnitt 3.1.1), Einwilligung (s. Abschnitt 3.1.3 Einwilligung) und stellvertretenden Einwilligung (s. Abschnitt 3.1.4 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung).

#### *Arzneimittelstudien*

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

- das Wesen, die Ziele, den Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile der klinischen Prüfung,
- die Rechte und Garantien zum Schutz der Probanden:innen darunter das jederzeitige Recht, die Teilnahme ohne entstehende Nachteile zu verweigern oder zu beenden,
- die Bedingungen, unter denen die klinische Prüfung durchgeführt wird, einschließlich der erwarteten Dauer der Teilnahme,
- alternative Behandlungsmöglichkeiten einschließlich Nachsorgemaßnahmen bei Abbruch der Teilnahme



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

### *Einwilligungsunfähigkeit und Forschungsverfügung*

Unter den Voraussetzungen der besonderen Aufklärung gem. Artikel 29 Abs. 2 lit. c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ist grundsätzlich auch die Teilnahme Einwilligungsunfähiger an individualnützlichen klinischen Arzneimittelstudien möglich (s. zur stellvertretenden Einwilligung die allg. Anforderungen in Abschnitt 3.1.4 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung). Dabei fordert das Gesetz die stellvertretende Einwilligung einer gesetzlichen Vertretung, in der Regel also einer betreuenden Person, nicht lediglich einer bevollmächtigten Person (§ 40b Abs. 1 AMG).

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

## **3.2 PRÜFUNG UND UNTERSTÜTZUNG DER EINWILLIGUNGSFÄHIGKEIT**

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

| 1         | Statement                                                                            | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Die Diagnose einer Demenz schließt die Einwilligungsfähigkeit nicht prinzipiell aus. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(20) PMID: 30010696                                 |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                              |                       |

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

Der Einsatz von medizinischen Maßnahmen zur Diagnostik und Behandlung setzt aber die Einwilligungsfähigkeit der betroffenen Person voraus, also eine natürliche Einsichts- und Steuerungsfähigkeit, um Art, Bedeutung, Tragweite und Risiken der konkreten medizinischen

Maßnahme erfassen und ihren Willen hiernach ausrichten zu können (siehe 3.1 Rechtliche Vorgaben).

Einwilligungs(un)fähigkeit kann nicht allein aus einer medizinischen Diagnose oder Funktionsstörung abgeleitet werden. Es ist daher im Einzelfall zu prüfen, ob die Einwilligungsfähigkeit für die jeweilige diagnostische oder medizinische Maßnahme vorliegt. Sowohl die klinische Erfahrung als auch empirische Untersuchungen zeigen, dass die Diagnose Demenz die Einwilligungsfähigkeit per se nicht ausschließt (u. a. (20)). Insbesondere in den leichten und mittelschweren Stadien einer Demenz kann die Einwilligungsfähigkeit noch erhalten sein.

Ist die betroffene Person einwilligungsunfähig, muss die gesetzliche Vertretungssituation geprüft werden. Gegebenenfalls müssen Maßnahmen ergriffen werden, um eine gesetzliche Vertretungssituation für Fragen der Gesundheitsfürsorge zu schaffen (siehe 3.1 Rechtliche Vorgaben).

Im Fall des Vorliegens einer Patientenverfügung, in der Wünsche nach Diagnostik und Behandlung der betroffenen Person zu einem Zeitpunkt erhaltener Urteils- und Entscheidungsfähigkeit dargelegt sind, ist diese Verfügung rechtlich bindend. Lediglich unaufschiebbare Maßnahmen dürfen ohne Einwilligung durchgeführt werden, wenn eine Einwilligung nicht rechtzeitig eingeholt werden kann und wenn sie dem mutmaßlichen Willen der Patient:innen entsprechen (siehe 3.1 Rechtliche Vorgaben).

### 3.2.1 Prüfung der Einwilligungsfähigkeit

| 2         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit sollen die Bereiche Informationsverständnis, Krankheits- und Behandlungseinsicht, Urteilsvermögen und Kommunizieren einer Entscheidung bei der betroffenen Person beurteilt und diese Bewertungen in das Gesamturteil mit einbezogen werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>S2k-LL Einwilligungsfähigkeit bei Demenz (21)<br>(22)<br>(23)                                                                                                                                                                                          |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |

In der empirischen Literatur zur Einwilligungsfähigkeit besteht weitestgehend Konsens in Bezug auf die Kriterien der Einwilligungsfähigkeit und deren Operationalisierung (23). Demnach besteht Einwilligungsfähigkeit, wenn zum Zeitpunkt der Entscheidung aufseiten der Patient:innen unten stehende Kriterien in Bezug auf die zu treffende Entscheidung gegeben sind (21) (22).

Zu beachten ist, dass gerade bei leichter kognitiver Störung und Demenz Fluktuationen der kognitiven Fähigkeit häufig sind. Bei der Prüfung der Kriterien der Einwilligungsfähigkeit soll daher die aufklärende Person prüfen, ob mögliche Einschränkungen vorübergehenden

Charakters (z. B. reversibel oder fluktuierend) sind, z.B. auch ob ein Delir vorliegt, das kurzfristig behandelt werden kann (21).

### 3.2.1.1 Kriterien der Einwilligungsfähigkeit

a) Informationsverständnis: Zur Prüfung des Informationsverständnisses sollte durch Verwendung geeigneter Fragen ermittelt werden, ob die Patient:innen ein eigenes Verständnis davon entwickeln können, worüber sie zu entscheiden haben und worin die Risiken und der potenzielle Nutzen bestehen (Fragen z. B.: „Können Sie bitte mit eigenen Worten wiedergeben, was Sie verstanden haben?“, „Welches Ziel hat die Behandlung/Untersuchung?“, „Welche Risiken bestehen?“).

b) Krankheits- und Behandlungseinsicht: Zur Prüfung der Krankheits- und Behandlungseinsicht sollte durch Verwendung geeigneter Fragen ermittelt werden, ob die Patient:innen erkennen, dass ihre physische oder psychische Gesundheit eingeschränkt ist und dass Möglichkeiten zur Behandlung oder Linderung der gesundheitlichen Problematik bestehen und angeboten werden (Fragen z.B.: „Wie beurteilen Sie aktuell Ihren Gesundheitszustand?“, „So sehen wir Ihre Erkrankung, stimmen Sie dem zu oder haben Sie eine andere Einschätzung?“).

c) Urteilsvermögen: Zur Prüfung des Urteilsvermögens sollte durch Verwendung geeigneter Fragen ermittelt werden, ob die Patient:innen in der Lage sind, die erhaltenen Informationen und mögliche Behandlungsfolgen mit ihrer Lebenssituation, ihren Wertvorstellungen und Interessen in Verbindung zu bringen sowie diese zu gewichten und zu bewerten (Fragen z. B.: „Was sind aus Ihrer Sicht die Vorteile der Behandlung/Untersuchung für Sie?“, „Welche Auswirkungen hätte das auf Ihren Alltag?“).

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

Einwilligungsunfähigkeit ist dann anzunehmen, wenn zumindest eines der genannten Kriterien nicht ausreichend erfüllt wurde (24).

### 3.2.1.2 Instrumente zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit

| 3                                                                                    | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                              | Wir schlagen vor, strukturierte Instrumente zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit, wie z. B. das MacCAT-T, ergänzend zu der klinischen Bewertung der Einwilligungsfähigkeit in unklaren Fällen einzusetzen.                                                                                                                                                                                 |                       |
| Evidenz für:<br><br>Feststellung der<br>Einwilligungsfähigkeit:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(25)<br>(26)<br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(27)<br>(28) PMID: 20549394<br>(29) PMID: 16877642<br>(30) PMID: 29026293<br>(24) PMID: 9355168<br>(31) PMID: 23650907<br>(32) PMID: 27825402<br>(20) PMID: 30010696<br>(33)<br>(34) PMID: 27647045<br>S2k-LL Einwilligungsfähigkeit bei Demenz (21)<br>(35) PMID: 30103326<br>(23)<br>(36) PMID: 14672255<br>(37) PMID: 33583459 |                       |
|                                                                                      | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |

Die Beurteilung der Einwilligung ist immer ein klinisches Urteil. Die bloße Anwendung eines psychometrischen Testscores (z. B. MMST-Score) kann dieses nicht ersetzen (25). Gleichwohl können die Ergebnisse neuropsychologischer Testuntersuchungen der als relevant erachteten kognitiven Funktionen (z. B. CERAD-NP) in die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit sinnvoll mit einfließen.

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

#### *MacArthur Competence Assessment Tools for Treatment MacCAT-T*

Grisso et al. (24) legten mit der Entwicklung des MacArthur Competence Assessment Tools for Treatment (MacCAT-T) ein semistrukturiertes Interview zur Erfassung der

Einwilligungsfähigkeit in medizinische Maßnahmen vor (23, 24, 29). Das MacCAT-T hat international die weiteste Verbreitung gefunden (28) und weist – verglichen mit anderen Verfahren – die größte empirische Evidenz auf (29, 30). Entsprechend wird es heute in zahlreichen Studien neben dem klinischen Urteil als „Goldstandard“ zur Erfassung der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz eingesetzt (35).

Das MacCAT-T ist ein halb strukturiertes Interview, das an die jeweilige Einwilligungssituation adaptiert werden muss. Die Durchführungsdauer beträgt 20–25 Minuten. Das MacCAT-T-Interview beginnt mit einer Aufklärung über die gestellte Diagnose und deren Symptome, gefolgt von der geplanten Behandlung mit Nutzen und Risiken sowie der Aufklärung über Nutzen und Risiken bei Nichtbehandlung oder alternativen Behandlungen. In einem Gespräch wird die Begründung der Behandlungsentscheidung geprüft und beurteilt, ob die Patient:innen eine stabile Behandlungsentscheidung treffen und kommunizieren können. Die Beurteilung der vier o.g. Kriterien (Informationsverständnis, Einsicht, Urteilsvermögen und Kommunizieren einer Entscheidung) der Einwilligungsfähigkeit erfolgt im MacCAT-T über summierte Ratings der jeweiligen Subskalen. Die Ergebnisse im MacCAT-T müssen anhand weiterer klinischer Informationen gewichtet werden, um ein abschließendes Urteil bilden zu können. Das Ergebnis im MacCAT-T erlaubt, für sich genommen, kein abschließendes Urteil der Einwilligungsfähigkeit, da nach Ansicht der Autor:innen immer eine klinische Interpretation der Ergebnisse erfolgen muss (24, 33, 38) setzten das MacCAT-T erstmals im deutschen Sprachraum zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit bei Menschen mit Demenz ein. Im Vergleich zu den Diagnosegruppen Depression und Schizophrenie zeigten sich bei Vorliegen einer Demenz die stärksten Einschränkungen in den vier Kriterien der Einwilligungsfähigkeit, wobei in den Bereichen Informationsverständnis und Urteilsvermögen die größten Defizite zu beobachten waren. Müller et al. (32) setzten das MacCAT-T zur Prüfung der Einwilligungsfähigkeit bezüglich der medizinischen Maßnahme „Einnahme von Acetylcholinesterasehemmern bei Menschen mit Demenz“ ein. Übereinstimmend mit Vollmann et al. (23, 36) zeigten sich bei Menschen mit Demenz Defizite in allen Kriterien der Einwilligungsfähigkeit, insbesondere in den Bereichen Informationsverständnis und Urteilsvermögen. Bereits bei Personen mit leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) zeigen sich in der Beurteilung mit dem MacCAT-T in den drei Kriterien Informationsverständnis, Einsicht und Urteilsvermögen Beeinträchtigungen im Vergleich zu gesunden Personen Beeinträchtigungen (37).

Vollmann et al. (36) und Müller et al. (26) konnten zudem übereinstimmend zeigen, dass klinische Urteile durch die behandelnden Ärzt:innen im Vergleich zu den Ergebnissen im MacCAT-T weniger streng ausfallen. Haberstroh et al. (25) konnten zeigen, dass die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit mithilfe des MacCAT-T hochgradig konfundiert ist mit verbalem Abruf. Es kann vermutet werden, dass dies auch für weitere zur standardisierten Erfassung der Einwilligungsfähigkeit entwickelte Instrumente gilt, da auch diese die Einwilligungsfähigkeit ausschließlich verbal erfassen und hohe Anforderungen an den verbalen Abruf stellen. Daher wird empfohlen, in der Anwendung solcher standardisierten Instrumente stets auch das Gedächtnis unterstützende Maßnahmen anzuwenden (siehe Abschnitt 3.2.2 Unterstützung der Gedächtnisfunktionen durch schriftliche Hilfsmittel).

#### *Weitere Instrumente zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit*

In internationalen Studien werden neben dem MacCAT-T auch andere Instrumente zur standardisierten Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz eingesetzt. Im Gegensatz

zum MacCAT-T liegen hierfür jedoch noch keine deutschsprachigen Validierungsstudien vor. Hierzu zählen das Capacity to Consent to Treatment Instrument (CCTI), der Hopkins Competency Assessment Test (HCAT), das Structured Interview for Competency and Incompetency Assessment (SICIATRI), die sich besonders für die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit in medizinische Maßnahmen eignen (systematische Übersicht in (20) und (35)).

Eine Übersicht weiterer Instrumente kann dem Handbuch der American Bar Association (ABA) und der American Psychological Association (APA) (27) und den Arbeiten von Sturmman (33), Dunn et al. (29) sowie Lamont, Jeon & Chiarella (31) entnommen werden.

Darüber hinaus stehen für die standardisierte Beurteilung anderer Kompetenzen, so z. B. im Bereich finanzieller und Vermögensangelegenheiten, spezielle Instrumente zur Verfügung (Übersicht in (34)).

### *Strukturierte Leitfäden zu Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit*

Zur weiteren Optimierung der Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit haben sich strukturierte Verfahrensvorgaben unter Einbezug rechtswissenschaftlicher und psychologischer Expertise bewährt (21, 27). Im gemeinsamen Handbuch der American Bar Association und der American Psychological Association (ABA/APA) werden detailliert Instrumente vorgestellt, die zur Beurteilung relevanter Einflussfaktoren der Einwilligungsfähigkeit genutzt werden können. Neben Instrumenten, die eine psychometrische Erfassung der Einwilligungsfähigkeit erlauben, findet sich auch der Verweis auf Instrumente zur Beurteilung neuropsychologischer Symptome oder von Werten und Einstellungen älterer Menschen. Das Handbuch beinhaltet zudem einen Leitfaden, der den diagnostischen Prozess strukturiert.

#### **Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

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

*Direktheit:* Die Einwilligungsfähigkeit wird direkt gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* gering, begrenzte exakte Operationalisierbarkeit des Konstrukts

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine valide Einschätzung der Einwilligungsfähigkeit wünschen.

#### Ressourcen

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

### 3.2.2 Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit

| 4                                                                                                                                                                             | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                       | Wir schlagen vor, schriftliche Zusammenfassungen mit verständlichen inhaltlichen und visuellen Informationen in einem Aufklärungsgespräch unterstützend anzubieten.                                                                                                                                  |                       |
| Evidenz für:<br><br>Einwilligungsfähigkeit:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖<br><br>Verständnis der Information:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖<br><br>Entscheidungsfähigkeit:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(38) PMID: 17272737<br>(39) PMID: 29182458<br>(40) PMID: 34989288<br>(41) PMID: 20808101<br>(42) PMID: 19477893<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(43)<br>(44)<br>(45) PMID: 11925276<br>(46) PMID: 8618664<br>(47) PMID: 24784005<br>(48) PMID: 17284555<br>(49) PMID: 26217221 |                       |
|                                                                                                                                                                               | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |

#### *Unterstützung der Gedächtnisfunktionen durch schriftliche Hilfsmittel*

Gedächtnisstörungen sind ein Leitsymptom der Demenz bei Alzheimer-Krankheit und anderen Demenzformen. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Gedächtnisfunktionen in starkem Zusammenhang mit der Einwilligungsfähigkeit stehen (43, 44, 46, 48). In der Literatur besteht Konsens, dass Einwilligungsfähigkeit durch gedächtnisstützende Maßnahmen unterstützt werden kann.

Unterstützung durch die Hinzunahme schriftlicher Hilfsmittel wurde von Mastwyk et al. (47) in einer qualitativen und von Mittal et al. (38) sowie Rubright et al. (41) in quantitativen, kontrollierten Interventionsstudien untersucht. Diese Studien kommen zu dem Schluss, dass schriftliche Zusammenfassungen der Informationen den Prozess der informierten Einwilligung



für Menschen mit leichter Alzheimer-Demenz verbessern können; die Wiederholung der Informationen mithilfe von schriftlichen Zusammenfassungen und Simplifizierungen der Kernelemente führte zu einem besseren Informationsverständnis (41), Effekte auf die Einsichts- und Urteilsfähigkeit konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Kim et al. (45) verweisen zudem darauf, dass Menschen mit Demenz besonders dann von schriftlichen Hilfsmitteln profitieren, wenn diese in hoher Lesbarkeit und Großdruck dargeboten werden. In einer kontrolliert-randomisierten Studie von Poth et al. (40) kamen schriftliche Hilfsmittel im Rahmen einer komplexen Entscheidungsassistenz-Intervention für Menschen mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz zum Einsatz, wobei wie bei Mittal et al. (38) und Rubright et al. (41) nur Effekte auf das Informationsverständnis, nicht aber auf weitere Subskalen der Einwilligungsfähigkeit gefunden wurden.

#### *Unterstützung durch visuelle und technische Hilfsmittel*

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

Die Wirksamkeit technischer Hilfsmittel wurde verschiedentlich untersucht. Visuelle Präsentationen am Computer (38) wurden als hilfreich erlebt, waren einfachen schriftlichen Hilfsmitteln jedoch nicht überlegen. Videobasierte Entscheidungsunterstützung (42) zeigte nur sehr kleine Effekte (Trend). Ein interaktives Webtool mit Chat und Schritt-für-Schritt-Entscheidungsfunktion (49) zeigte für die Zielgruppe der Menschen mit Demenz Einschränkungen in der Anwenderfreundlichkeit (Usability). Auch in einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Multimedia-Tools im Vergleich zu einer herkömmlichen Aufklärung keine signifikanten Effekte auf das unmittelbare Verständnis oder die Einwilligungsfähigkeit von Menschen mit Alzheimer-Demenz hat (39).

Die bislang untersuchten technischen Hilfsmittel sind sehr heterogen im Hinblick auf ihre Assistenzfunktionen und Anwenderfreundlichkeit und scheinen den schriftlichen Hilfsmitteln bezüglich der relevanten Zielgrößen nicht überlegen zu sein; dies wurde allerdings bislang nur von (38) im direkten Vergleich untersucht.

#### **Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

*Risiko für Bias:* hoch, begrenzte Repräsentativität der Stichproben

*Direktheit:* Einwilligungsfähigkeit wird direkt gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* inkonsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* gering, begrenzte exakte Operationalisierbarkeit des Konstrukts

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Stärkung der Einwilligungsfähigkeit wünschen.

Ressourcen

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

| 5         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, den zeitlichen Rahmen für Aufklärung und Prüfung der Einwilligungsfähigkeit an das Tempo des Menschen mit Demenz anzupassen und eine klare, in der Komplexität reduzierte Sprache einzusetzen. |                       |
|           | Literatur:<br>(40) PMID: 34989288<br>(41) PMID: 20808101<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(50) PMID: 28238420<br>(51)<br>(52) PMID: 16423129<br>(53)                                                   |                       |
|           | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                        |                       |

*Zeitlicher Rahmen der Aufklärung*

Die Beachtung der Entscheidungsfindungsgeschwindigkeit wird verschiedentlich als Anforderung an die Informationsgabe in Entscheidungsprozessen von Menschen mit Demenz formuliert (50, 52), bislang liegen allerdings keine kontrollierten Interventionsstudien zur Wirkung von Tempo/Zeit auf relevante Zielgrößen vor. Das Bedürfnis von Menschen mit Demenz nach einer Anpassung des Tempos im Entscheidungsprozess wurde in einer qualitativen Interviewstudie von Groen van de Ven et al. (50) adressiert und als Anpassung der Sprechgeschwindigkeit sowie respektvolle Berücksichtigung des individuellen Tempos in der Aufklärung und Prüfung der Einwilligungsfähigkeit definiert.

*Sprache bei der Aufklärung*

Kontrollierte Interventionsstudien zur alleinigen Wirkung von klarer Sprache in der informierten Einwilligung von Menschen mit Demenz wurden bislang noch nicht publiziert. Es liegt jedoch eine kontrolliert-randomisierte Studie von Rubright et al. (41) vor, die klare Sprache (definiert als „using language at a sixth grade reading level“) in einer schriftlichen

Zusammenfassung der in der informierten Einwilligung gegebenen Informationen nutzte; sie konnte zeigen, dass durch diese Kombination aus klarer Sprache und Zusammenfassung der gegebenen Informationen das Informationsverständnis verbessert werden konnte, nicht aber Krankheits- und Behandlungseinsicht und Urteilsvermögen als weitere Subskalen der Einwilligungsfähigkeit.

Eine Studie von Schatz et al. (53) mit kognitiv unbeeinträchtigten älteren Menschen hat die Wirkung von unterschiedlichen Sprachformen in der schriftlichen Aufklärung untersucht und verweist darauf, dass die Anwendung einer sogenannten Elaborated Plain Language (Anwendung von Elaborationen und Reduzierung der Komplexität) das Verständnis von einer schriftlichen Aufklärung in medizinische Maßnahmen fördert. Deutliche Effekte der Elaborated Plain Language als gesprochene Sprache auf das Verständnis von älteren Menschen in einem anderen Zusammenhang wurden zudem bereits von Kemper und Harden (51) in einer kontrollierten Interventionsstudie nachgewiesen. In einer kontrolliert-randomisierten Studie von Poth et al. (40) kam Elaborated Plain Language im Rahmen einer komplexen Entscheidungsassistenz-Intervention für Menschen mit Alzheimer-Demenz zum Einsatz, wobei wie bei (41) nur Effekte auf das Informationsverständnis, nicht aber auf weitere Subskalen der Einwilligungsfähigkeit gefunden wurden.

| 6                                                                                                                                                                            | Empfehlung                                                                                                                                                         | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                      | Wir schlagen vor, Entscheidungshilfen für Stellvertreter:innen von Menschen mit moderater bis schwerer Demenz anzuwenden.                                          |                       |
| Evidenz für:<br><br>Entscheidungskonflikte:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖<br>Qualität der<br>Kommunikation und<br>Entscheidungsfindung:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖<br>Wissenszuwachs:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(54) PMID: 23291316<br>(55) PMID: 22091750<br>(56) PMID: 27893884<br>(57) PMID: 23273855<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(58) PMID: 31347482 |                       |
|                                                                                                                                                                              | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                            |                       |

Entscheidungshilfen sollen die entscheidende Person durch den Entscheidungsprozess leiten, indem sie Nutzen und Risiken verschiedener Entscheidungsoptionen klären, wobei sie unterschiedliche Formen haben können, wie u. a. Borschüre, Video oder webbasierte Tools (58). Entscheidungshilfen explizieren die zu treffende Entscheidung und fassen die Optionen sowie deren potenziellen Nutzen und Risiken zusammen. Sie werden definiert als Interventionen, die entwickelt wurden, um Menschen zu helfen, spezifische und durchdachte Entscheidungen zwischen Optionen (inklusive des Status quo) zu treffen (58). Bisherige Forschung adressiert insbesondere die Wirkung von Entscheidungshilfen auf die stellvertretenden entscheidenden Personen von Menschen mit moderater oder schwerer Demenz. Mehrere randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien untersuchten schriftliche und technische Entscheidungshilfen („decisional aids“) für stellvertretende Angehörige in unterschiedlichen Entscheidungssituationen.

Hanson et al. (56) untersuchten in einer einfach verblindeten, Cluster-randomisierten Studie (n = 302 Dyaden) eine kombinierte Entscheidungshilfe aus 1) Video und 2) strukturiertem Treffen von Stellvertreter:in und interdisziplinärem Pflgeteam. Die Entscheidungshilfe beinhaltete die Rolle der stellvertretenden Person, Prognose und Ziele von Pflege und medizinischer Behandlung bei fortgeschrittener Demenz, Behandlungsansätze, persönliche Ziele und Werte, Pro und Kontra jeder Entscheidung. Die Entscheidungshilfe zeigte signifikante Effekte auf die Qualität der Kommunikation zwischen beruflich Pflegenden und den Angehörigen von Menschen mit moderater bis schwerer Demenz.

Snyder et al. (57), Hanson et al. (55) und Ersek et al. (54) untersuchten in Cluster-randomisierten klinischen Studien die gleiche Intervention (N = 256 Dyaden). Die untersuchte Entscheidungshilfe bestand aus einer gedruckten schriftlichen Entscheidungshilfe mit Informationen über Demenz, Ernährungsoptionen in Verbindung mit dem Voranschreiten der Erkrankung sowie Vor- und Nachteile von künstlicher Ernährung vs. assistierter oraler Nahrungsaufnahme. Hanson et al. (55) konnten zeigen, dass die Entscheidungshilfe die Entscheidungsqualität für die stellvertretende Person verbesserte, den Entscheidungskonflikt reduzierte und die Häufigkeit der Kommunikation mit beruflich Pflegenden erhöhte. Snyder

et al. (57) zeigten eine signifikante Verbesserung des Wissens über Ernährungsoptionen und eine Reduktion des Entscheidungskonflikts der Angehörigen. Ersek et al. (54) zeigten ebenfalls Verbesserungen der Kommunikation der Angehörigen mit beruflich Pflegenden, konnten den Effekt auf den Entscheidungskonflikt der Angehörigen jedoch nicht replizieren.

#### **Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat, begrenzte Repräsentativität der Stichproben

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

*Konsistenz der Ergebnisse:* weitgehend konsistent über die Studien hinweg

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Verbesserung der Entscheidungsfähigkeit der stellvertretenden Person wünschen.

##### Ressourcen

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

### 3.3 FORM UND INHALT DER AUFKLÄRUNG ÜBER BEFUNDE UND DIAGNOSE

| 7         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Die Menschen mit Demenz und ggf. auch ihre Angehörigen sollen über die erhobenen Befunde und ihre Bedeutung im ärztlichen Gespräch in einem der persönlichen Situation des Menschen mit Demenz und der Angehörigen angemessenen Rahmen aufgeklärt werden. Dabei orientieren sich Art und Inhalt der Aufklärung am individuellen Informationsbedarf und -wunsch sowie am Zustandsbild des Menschen mit Demenz. Es gibt keine belastbare Evidenz für Vorteile manualisierter oder standardisierter Aufklärungen. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur: (59) V20-03E                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |

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

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

Das IQWiG wurde beauftragt zu prüfen, ob es Evidenz für einen Nutzen einer manualisierten Aufklärung über die Diagnose einer Demenz im Vergleich zu einer nicht-manualisierten Aufklärung gibt.

Auszug aus IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1024 (Auftrag: V20-03E) – Strukturierte Aufklärung über die Erstdiagnose, vollständiger Bericht s. (59):

#### **Fragestellung**

Folgende Fragestellung wurde untersucht:

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

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

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

## **Methoden**

### **Kriterien für den Einschluss von quantitativen Studien (Fragestellung 1)**

#### **Population**

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz jeglicher Ätiologie und ihren Angehörigen aufgenommen. Studien, in denen ausschließlich die Angehörigen von Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz eingeschlossen waren, wurden ausgeschlossen.

#### **Prüf- und Vergleichsintervention**

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

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

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

#### **Endpunkte**

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

Endpunkte, die sich auf Patient:innen bezogen:

- psychische Symptome und Verhaltenssymptome (Globalwert)
- Lebensqualität
- Alltagskompetenz
- Zufriedenheit



Endpunkte, die sich auf Angehörige bezogen:

- Belastung
- depressive Symptome

### **Studientypen**

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurde die folgende Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt. Lagen RCTs in ausreichender Zahl und/oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden Studien niedrigerer Evidenzstufe in die Evidenzdarstellung einbezogen.

### **Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Publikationssprache**

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### **Publikationszeitraum**

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

### **Einordnung der Evidenzergebnisse**

Für die Beantwortung der Fragestellung 1 konnte keine Literatur identifiziert werden.

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

Auf der Ebene der Untersuchungskategorien Zufriedenheit, Akzeptanz und Umsetzung zeigen die Ergebnisse aus den Perspektiven sowohl der Betroffenen als auch der Angehörigen überwiegend positive Erfahrungen mit dem erlebten strukturierten Aufklärungsprozess. Zusätzlich sprechen sie Hinweise zur Verbesserung an. Das Vertrauen in die hier dargestellten Ergebnisse wurde mit „moderat“ bewertet. Die Abstufung um eine Stufe erfolgte, weil nur eine Studie eingeschlossen werden konnte. Auf die Bewertung des Vertrauens der Studienergebnisse in Relation zum jeweiligen Synthesergebnis anhand des GRADE-CERQual-Kriteriums Kohärenz der Ergebnisse wurde verzichtet, da dies entsprechend des GRADE-CERQual-Ansatzes nur bei

qualitativen Evidenzsynthesen auf Basis mehrerer Primärstudien sinnvoll erscheint. Entsprechend basiert die Aussage zur Gesamteinschätzung des Vertrauens in die hier berichteten Ergebnisse auf drei von vier GRADE-CERQual-Kriterien (der methodischen Limitationen, der Genauigkeit/Angemessenheit der Ergebnisse und der Relevanz der Daten).

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

Das offenbare Fehlen von quantitativer Evidenz und die Identifikation von lediglich einer qualitativen Studie zeigt eine Forschungslücke auf. Auch ein erster Blick in verschiedene nationale und internationale Leitlinien zum Thema Demenzen zeigt, dass Empfehlungen zum strukturierten bzw. manualisierten Aufklärungsprozess nicht formuliert wurden. So finden dort nur der Aufklärungsprozess und seine Bedeutung allgemein Erwähnung. Vor diesem Hintergrund kann auch für in dieser Leitlinie keine Empfehlung zu einem manualisierten vs. ein anderweitig Aufklärungsverfahren abgegeben werden. (IQWiG, 2021, V20-03E) (59)

| 8         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, dass neben medizinischen und psychosozialen auch Informationen zu Hilfe- und Unterstützungsangeboten, zu Leistungen der Kranken- und Pflegeversicherung sowie weiteren Sozialleistungen und zu Betroffenen- und Angehörigenorganisationen angeboten werden. |                       |
|           | Literatur: —                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |

Die ärztliche Beratung soll ergänzt werden um weitere Inhalte, die durch andere Professionen und Beratungsinstitutionen angeboten werden und bei denen beispielsweise die Themen des Zugangs zu sozialrechtlichen und gesundheitlichen Leistungen aus dem SGB V, SGB IX, SGB XI und SGB XII, Vorsorgevollmachten und Betreuungsrecht, psychosoziale Entlastungsmöglichkeiten für die Angehörigen sowie Anpassungen des Lebensumfelds im Zentrum stehen können. Soweit bekannt, sollte auch auf zu erwartende Wirkungen der Erkrankung auf z. B. das Leben in der Familie, die Unterstützung zur gesellschaftlichen Teilhabe, finanzielle Folgen (etwa Versicherungsaspekte oder weitere Vorsorgefragen (z. B. Berentung) hingewiesen werden. Zu den Anbietern solcher Leistungen zählen beispielsweise spezifische ambulante Beratungsstellen für Menschen mit Demenzerkrankung und ihre Angehörigen, Pflegestützpunkte sowie Sozialdienste von Krankenhäusern und Betroffenen- und Angehörigenorganisationen.

### 3.4 ADVANCE CARE PLANNING

| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Modifiziert<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Wir schlagen vor, Menschen mit Demenz und ihre Angehörigen mit Advance Care Planning (ACP) frühzeitig über den Verlauf der Erkrankung zu informieren und mit Entscheidungshilfen zu unterstützen, um Präferenzen für die zukünftige medizinische, therapeutische und pflegerische Versorgung festzulegen. |                           |
| Evidenz für:<br><br>Entscheidungsfähigkeit bzgl. Behandlung:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖<br>„Endergebnis“ der Pflege aus der Sicht der Patient:innen, der Familie oder des Gesundheitssystems:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖<br>Entscheidungsunsicherheit der pflegenden Angehörigen: Moderat ⊕⊕⊕⊖<br>Patientenbeteiligung an Gesprächen über die Behandlung am Lebensende:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(60) PMID: 25985438<br>(61) PMID: 28786323<br>(62) PMID: 31177997<br>(63) PMID: 31200952<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(64) PMID: 37382889<br>(65) PMID: 38901137                                                                                                                 |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |

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

In einem systematischen Review und Metaanalyse über 30 Studien konnte gezeigt werden, dass ACP in verschiedenen Settings erfolgreich implementiert werden kann. In stationären Einrichtungen hat ACP direkte Effekte auf Aspekte der Pflege und Versorgung sowie auf die Situation und das Verfahren am Lebensende. In dem häuslichen Versorgungssetting konnte

die Lebensqualität durch ACP verbessert werden (62).

In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde gezeigt, dass Entscheidungshilfen (z. B. Broschüren, Videos) einen ACP-Prozess unterstützen können (60).

In einer Cluster-randomisierten Studie in 24 Heimen konnte gezeigt werden, dass ACP zu einer Verringerung von Unsicherheiten bei Entscheidungen bei Angehörigen zur Pflege und Versorgung von Menschen mit fortgeschrittener Demenz führt (61).

In einer clusterrandomisierten Studie über 8 Stationen in einer Pflegeeinrichtung führte eine teambasierte Intervention zu mehr Gesprächen über das Lebensende und zu einer besseren Erfassung von Wünschen und Befürchtungen der Bewohner:innen sowie zu einer besseren Anpassung der Pflege an die Wünsche der Bewohner:innen (63).

In einem aktuellen Scoping-Review, der insgesamt 25 Studien einbezieht, wird darauf hingewiesen, dass bei der Versorgung von Menschen mit fortgeschrittener Demenz unvorhergesehene Situationen oder Konstellationen auftreten können. Daher sollten ACP-Dokumentationen auch Hinweise zu gegebenenfalls notwendig werdenden Surrogat-Entscheidungsprozessen enthalten, z. B. zu Entscheidungsbefugnissen von Familienangehörigen. Auch sollte ACP Inhalte der Patientenverfügung enthalten. Nach dem Review besteht Forschungsbedarf insbesondere zur personenzentrierten Befähigung eines Menschen mit Demenz eine ACP zu formulieren (Entscheidungsassistenz) sowie zu der Rolle der beratenden Person (z. B. Sozialarbeiter:in) (65).

In einem Scoping-Review zur Verwendung von Patientenverfügungen für Autonomie in der Demenzpflege fanden die Autor:innen unter Berücksichtigung von 18 Arbeiten einen Mangel an Wissen über die tatsächliche Verwendung von Patientenverfügungen in der Demenzpflege. Es bestehen z. T. erhebliche Unterschiede in den autonomierelevanten Dimensionen von Patientenverfügungen und eine uneinheitliche oder geringe Umsetzung dieses Instruments zur Sicherung der Autonomie von Menschen mit Demenz (65).

#### **Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Advance Care Planning kann die Situation von Menschen mit Demenz und die Situation am Lebensende im individuellen Sinn verbessern und ist damit von Nutzen. Ein Schadensrisiko besteht nicht.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* moderat, begrenzte Repräsentativität der Stichproben

*Direktheit:* Endpunkte wurden direkt gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* weitgehend konsistent über die Studien hinweg

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

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

Ressourcen

Das Verfahren ist aufwendig. Die Durchführung ist grundsätzlich möglich. Kurse zu Advance Care Planning werden von verschiedenen Anbietern, teilweise kostenpflichtig, bereitgestellt.

### 3.5 FAHREIGNUNG BEI DEMENZ UND LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG

| 10        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Bei Menschen mit mittelschwerer und schwerer Demenz ist die Fahreignung aufgehoben, während bei leichter Demenz die Fahreignung im Einzelfall geprüft werden sollte.<br><br>Unabhängig vom Schweregrad einer Demenz muss eine Sicherungsaufklärung erfolgen (§630c BGB Sicherungsaufklärung).                    |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(66) PMID: 28917504<br>(67) PMID: 27983557<br>(68) PMID: 27176076<br>(69) PMID: 20385882<br>(70) PMID: 9071442<br>(71) PMID: 17537088<br>(72) PMID: 26910535<br>(73) PMID: 30390211<br>(73) PMID: 29189301<br>(74) PMID: 29527643<br>(75) PMID: 31386780<br>(76) PMID: 24413539 |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |

| 11        | Empfehlung                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, bei Menschen mit leichter Demenz oder leichter kognitiver Störung mindestens jährlich, bei klinisch relevanter Progredienz auch häufiger, die Fahreignung zu beurteilen. |                       |
|           | Literatur: –                                                                                                                                                                            |                       |
|           | 85 % Konsens                                                                                                                                                                            |                       |

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

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

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

Die spezifischen Symptome, die die Fahreignung bei einer Demenz beeinträchtigen können, sind insbesondere räumliche Orientierungsstörungen, Beeinträchtigungen der räumlichen Wahrnehmung und des Arbeitsgedächtnisses sowie eine verminderte Fähigkeit, komplexe Situationen schnell zu erfassen. Hinzu können Störungen der motorischen Koordination sowie eine unzureichende Inhibition automatischer Reaktionen kommen. Der Grad der Beeinträchtigung variiert in Abhängigkeit von Subtyp und Schweregrad der Demenz (69, 75).

Die meisten Studien gibt es zur Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Sowohl im Fahrsimulator als auch im Realverkehr zeigen die Menschen mit dieser Erkrankung deutliche Einschränkungen im Vergleich zu Gesunden (66, 68, 71, 72, 75).

Menschen mit frontotemporaler Demenz (FTD) zeigen aufgrund einer Beeinträchtigung exekutiver Funktionen und der Impulskontrolle im Realverkehr und im Fahrsimulator oft einen riskanten und impulsiven Fahrstil und verursachen gehäuft Unfälle (69, 75). Zudem fehlen oft Krankheitseinsicht und eine adäquate Risikowahrnehmung. Ca. 50 % der Menschen mit einer frontotemporalen Demenz würden bereits in frühen Erkrankungsstadien einen Fahrtest nicht bestehen (76).

Zu anderen Nicht-Alzheimer-Demenzen gibt es nur wenige Studien, es ist aber auch von einer fehlenden Fahrtauglichkeit spätestens ab einem mittleren Schweregrad auszugehen (73, 75, 77).

Menschen mit leichter kognitiver Störung zeigen im Vergleich zu Gesunden beim Fahren im Realverkehr und/oder im Fahrsimulator oft geringfügige Leistungseinbußen. Diese zeigen sich meist erst in komplexen Fahrsituationen. Komorbide Depressionen haben in dieser Patientengruppe eine stärkere Auswirkung auf die Fahreignung als bei Personen mit Depression ohne kognitive Beeinträchtigungen (67, 68, 75).

Zur Nutzung elektromotorisierter Fahrräder liegen bislang keine Studien vor.

### 3.5.1 Diagnostik der Fahreignung

| 12                                                    | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)               | Wir schlagen vor, bei leichter Demenz und bei leichter kognitiver Störung die Fahreignung durch eine Kombination von fahrbezogener Anamnese und neuropsychologischer Untersuchung mit verkehrsrelevanten Tests und im Zweifelsfall im Simulator oder Realverkehr zu untersuchen. |                       |
| Evidenz für:<br><br>Fahrtauglichkeit:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(68) PMID: 27176076<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(78) PMID: 27253511<br>(79) PMID: 27623685<br>(80) PMID: 25040793<br>(72) PMID: 26910535<br>(73) PMID: 30390211<br>(81)<br>(82) PMID: 35984740                                                         |                       |
|                                                       | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |

Eine ausführliche klinische und fahrbezogene Anamnese (inklusive einer Fremdanamnese), eine differenzierte fahrspezifische neuropsychologische Testung und, wenn möglich, ein Test im Fahrsimulator oder eine Fahrverhaltensbeobachtung sind Methoden zur Prüfung der Fahreignung bei leichter Demenz und leichter kognitiver Störung. Die Testung sollte in hierfür spezialisierten Einrichtungen erfolgen. Es sollten unterschiedliche für das Fahren relevante kognitive Domänen erfasst werden, wie exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und räumlich-visuelle Funktionen. Einzelnen Tests erlauben aber nur eine begrenzte und inkonsistente Abschätzung der Fahreignung (68, 78). Durch Kombination der Verfahren kann die Aussagekraft erhöht werden (72, 78-80). Bei uneindeutigem oder grenzwertigem Ergebnis der beschriebenen Diagnostik kann den Patient:innen empfohlen werden, eine Fahrverhaltensbeobachtung mit einer Fahrlehrkraft (Rückmeldefahrt) zu absolvieren (81).

Einzeltests sind nicht prädiktiv. Auch der Mini-Mental-Status-Test (MMST) allein erlaubt keine Beurteilung der Fahreignung bei Menschen mit leichter Demenz (77, 79, 80, 82).

Bei der fahrbezogenen Anamnese sollte nach der jährlichen Fahrleistung, dem Vermeiden von Fahrten, Fahrfehlern und Unsicherheiten im Straßenverkehr, Bagatellschäden und (Beinahe-) Unfällen sowie nach der eigenen und fremdbeurteilten Einschätzung der Fahreignung gefragt werden (72, 80).

Es wird auf die Auflistung „Geeignete(r) Testverfahren und -geräte im Rahmen der Fahreignungsbegutachtung oder einer Eignungsuntersuchung nach § 11 Absatz 9 der Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV)“ von der Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt) verwiesen:



<https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Qualitaetsbewertung/Anerkennung/u3-erkennung/geeignete-Verfahren.html?nn=1816480> (Stand: 22.06.2023) (83).

Es wird empfohlen, die dort genannten Verfahren zu verwenden.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat, Stichproben nur begrenzt repräsentativ

*Direktheit:* indirekt, die Fahreignung wird immer nur approximativ bewertet

*Konsistenz der Ergebnisse:* im Wesentlichen konsistent, aber viele verschiedene Untersuchungsansätze

*Präzision:* moderat, nur Approximation der Fahreignung

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

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

##### Ressourcen

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

## 4 DIAGNOSTIK

### 4.1 DIAGNOSTIK DER DEMENZ UND ÄTIOLOGISCHE ZUORDNUNG

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

Für Betroffene und Angehörige können hohe emotionale Belastungen durch die Diagnose, die zunehmenden Beeinträchtigungen, Veränderungen im Verhalten und soziale Isolation entstehen. Physische Belastung der Angehörigen entsteht ferner durch körperliche Pflege und z. B. als Folge von Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus des Erkrankten. Pflegende Angehörige von Menschen mit Demenz haben ein erhöhtes Risiko für psychische und körperliche Erkrankungen.

Sowohl vonseiten der Menschen mit Demenz und Angehörigen wie auch vonseiten der Behandelnden bestehen oft Ängste und Vorurteile gegenüber der Diagnose einer Demenz. Gründe hierfür sind u. a. die spezielle Symptomatik von Demenzerkrankungen mit dem Verlust von persönlichkeitsdefinierenden Eigenschaften, von Selbstständigkeit und Autonomie sowie die Annahme von fehlenden therapeutischen Möglichkeiten und die noch begrenzte Wirksamkeit heute verfügbarer Interventionen. Darüber hinaus besteht gelegentlich noch immer die Vorstellung, dass eine Demenz Teil eines normalen Alterungsprozesses sei.

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

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

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Symptomatik, Prognose und therapeutischer Optionen ist neben der syndromalen Diagnose einer Demenz oder einer leichten kognitiven Störung, die sich aus der klinischen und der neuropsychologischen Untersuchung ergibt, eine ätiologische Differenzialdiagnostik erforderlich. Sie dient dazu, adäquat zu beraten und den Betroffenen und den Angehörigen die richtigen Therapien anzubieten.

Ferner soll sie die Identifikation von nicht degenerativen bzw. nicht vaskulären Ursachen eines

Demenzsyndroms ermöglichen, um hier ggf. spezielle Therapien einzuleiten. Für die ätiologische Zuordnung stehen neben der neuropsychologischen Charakterisierung Biomarker und bildgebende Verfahren zur Verfügung.

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

| 13        | Empfehlung                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Eine zeitgerechte Diagnose ist Grundlage der Behandlung und Versorgung von Menschen mit Demenz und soll den Betroffenen ermöglicht werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(84) PMID: 26484931                                                                                       |                       |
|           | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                     |                       |

| 13.1 | Sondervotum der DEGAM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Stand 2023 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|      | Wir empfehlen, dass eine Diagnosemitteilung entsprechend einer individuell an die persönliche Situation und Verfassung von Betroffenen und Angehörigen orientierten Vorgehensweise erfolgen soll. Auch hierbei ist das Recht auf Uninformiertheit von Patienten zu berücksichtigen. Wir empfehlen, bei der Indikationsstellung auch die wahrscheinlich erhöhte Rate von Suizidversuchen und etwaige negative Auswirkungen auf die Lebensqualität zu berücksichtigen, insbesondere bei Personen mit MCI. |            |
|      | Begründung: Günak et al., 2021 (85). Bisher gibt es keine eindeutige Evidenz dafür, dass eine frühe Diagnosestellung von Vorteil ist und welcher Zeitpunkt als zeitgerecht anzusehen ist. Der IQWiG-Bericht „Strukturierte Aufklärung über die Erstdiagnose“ identifiziert hier eine Forschungslücke.                                                                                                                                                                                                   |            |

In der internationalen Diskussion zum richtigen Zeitpunkt der Diagnose einer Demenzerkrankung hat sich das Konzept der „timely diagnosis“ (zeitgerechte Diagnose) durchgesetzt. Unter dem Begriff wird ein Diagnosezeitpunkt verstanden, der eine bestmögliche weitere Behandlung und Versorgung der betroffenen Person ermöglicht. Dies bedeutet unter anderem, dass die Diagnose zu einem Zeitpunkt gestellt werden sollte, an dem wirksame Interventionsmöglichkeiten eingesetzt werden können, von denen die betroffenen Personen profitieren, z. B. i. S. einer Verbesserung der Symptome oder einer Verzögerung des Fortschreitens des Krankheitsverlaufs. Eine bestmögliche Behandlungsqualität bedeutet auch die Ermöglichung eigenständiger informierter Entscheidungen in Bezug auf die eigene Lebensplanung (z. B. Advance Care Planning). Eine zeitgerechte Diagnose ist nicht grundsätzlich, aber häufig eine Diagnose im frühen Krankheitsstadium („early diagnosis“) (84).

| 14        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, dass die Diagnostik einer Demenzerkrankung die klinisch-syndromale Diagnose mit Schweregrad und eine ätiologische Zuordnung, basierend auf klinischen Kriterien, gegebenenfalls unter Hinzunahme apparativer Diagnostik, umfasst. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(86) ICD-10-GM                                                                                                                                                                                                  |                       |
|           | 83 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                     |                       |

Die syndromale Diagnose einer Demenz richtet sich nach den Kriterien der ICD-10. Die Syndromdiagnose wird im Rahmen der klinischen Untersuchung, inklusive des psychopathologischen Befundes und unter Zuhilfenahme von kognitiven Test gestellt (Abbildung 3, Anhang). Eine Demenz kann in einen leichten, mittleren und schweren Ausprägungsgrad eingeteilt werden. Die Einteilung ist eine klinische Beurteilung, der der kognitive und der funktionelle Beeinträchtigungsgrad zugrunde liegen. Der vielfach verwendete und international etablierte Mini-Mental-Status-Test (MMST) kann zur Einstufung mit herangezogen werden. Die folgende MMST-Einteilung ist nur als Orientierung zu verstehen und definiert die Einteilung nicht ausschließlich. Wesentlich ist auch, dass die Form der Demenz Effekte auf MMST-Ergebnisse hat, z. B. ist der MMST-Wert bei aphasischer Symptomatik deutlich niedriger als bei amnestischer Symptomatik bei ähnlicher Schwere des Demenzsyndroms.

#### Orientierende Demenz-Schweregradeinteilung anhand der MMST:

- leicht: 20 bis 26 Punkte
- mittelschwer: 10 bis 19 Punkte
- schwer: 0 bis 9 Punkte

Die ICD-10-GM definiert Demenzen wie folgt (86):

| <b>Demenz-Syndrom, ICD-10-GM-Definition</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Demenz (F00-F03)</b> ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen. Soll eine zugrunde liegende Krankheit angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer zu benutzen.</p> |

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

Die ätiologische Zuordnung wird mit Hilfe des neurologischen und psychopathologischen Untersuchungsbefundes, des klinischen Verlaufs, ggf. differenzialdiagnostischer Neuropsychologie, Bildgebung und ggf. der Anwendung von Biomarkern gestellt (siehe Abbildung 3, Anhang). Wesentlich ist auch der Ausschluss potenziell reversibler Ursachen einer kognitiven Störung oder Demenz. Hierzu zählen psychische und neurologische Erkrankungen, aber auch Erkrankungen anderer Organsysteme, Effekte von Substanzkonsum oder Medikamentennebenwirkungen. Zur Diagnostik und Therapie des Delirs wird auf die S1-Leitlinie „Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir“ (AWMF-Reg.-Nr.: 030-006) verwiesen (87).

Die ätiologische Zuordnung erfolgt unter Würdigung aller Informationen, die im Einzelfall zur Verfügung stehen.

#### 4.1.1 Diagnostische Kriterien der Demenz bei Alzheimer-Krankheit

##### ICD-10-GM-Definition<sup>1</sup>

##### **F00.-\* Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-+)**

Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam, aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.

##### **F00.0\* Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2) (G30.0+)**

Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr. Der Verlauf weist eine vergleichsweise rasche Verschlechterung auf, es bestehen deutliche und vielfältige Störungen der höheren kortikalen Funktionen.

##### **F00.1\* Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1) (G30.1+)**

Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn ab dem 65. Lebensjahr, meist in den späten 70er-Jahren oder danach, mit langsamer Progredienz und mit Gedächtnisstörungen als Hauptmerkmal.

Literatur: <sup>1</sup> (86)

Die International Working Group (IWG), bestehend aus Expert:innen für die Alzheimer-Krankheit, hat zuletzt 2024 diagnostische Kriterien formuliert, die den aktuellen Forschungsstand unter Berücksichtigung von Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit reflektieren (88-90). Bei diesen Kriterien ist die Diagnose der Alzheimer-Krankheit bei typischen Symptomen, auch schon in Form einer leichten kognitiven Störung, und einem Biomarker-Nachweis von Amyloid- und Tau-Pathologie möglich (klinisch-biologische Entität). Nach den Kriterien der amerikanischen Alzheimer-Gesellschaft (AA) kann die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit auch schon im asymptomatischen Stadium bei entsprechender

Biomarker-Konstellation gestellt werden (91). Nach den IWG-Kriterien wird das Vorliegen der Alzheimer-Pathologie bei einer Person ohne Symptome als ein Risikostadium, aber noch nicht als Krankheitsstadium gewertet (90).

Tabelle 4: IWG-Kriterien für die Alzheimer-Krankheit, modifiziert nach (88)

| <b>Klinisch-biologische Entität:</b>                                                                                                                                                            |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Spezifischer klinischer Phänotyp (s. Tabelle 5).</li> <li>2. Biomarker-Nachweis der Alzheimer-Krankheit (Amyloid-positiv und Tau-positiv).</li> </ol> |  |  |

Tabelle 5: Häufige und seltene Phänotypen der Alzheimer-Krankheit, modifiziert nach (88)

| <b>Häufige Phänotypen</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amnestische (häufigste) Variante</b>                                                                                                     | <b>Posteriore kortikale Atrophie</b>                                                                                                                                                                                | <b>Logopenische Variante primär progrediente Aphasie (lvPPA)</b>                              |
| Phänotyp                                                                                                                                    | Phänotyp                                                                                                                                                                                                            | Phänotyp                                                                                      |
| Fortschreitendes amnestisches Syndrom vom „Hippocampus-Typ“                                                                                 | Fortschreitende Störung der visuellen ± anderen posterioren kognitiven Funktionen                                                                                                                                   | Fortschreitende Beeinträchtigung beim Abruf von Einzelwörtern und der Wiederholung von Sätzen |
| <b>Seltene Phänotypen</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                               |
| <b>Behavioral-dysexekutive Variante</b>                                                                                                     | <b>Kortikobasales Syndrom</b>                                                                                                                                                                                       | <b>Andere Varianten der primär progredienten Aphasie</b>                                      |
| Phänotyp                                                                                                                                    | Phänotyp                                                                                                                                                                                                            | Phänotyp                                                                                      |
| Fortschreitende Apathie oder Verhaltensenthemmung und stereotypisches Verhalten oder fortschreitende vorherrschende exekutive Dysfunktionen | Fortschreitende asymmetrische klinische Erscheinung, einschließlich Gliedersteifigkeit oder -akinesie, Dystonie, Myoklonie, orobukkale oder Gliedmaßenapraxie, kortikales sensorisches Defizit, Alien-Limb-Phänomen | Semantische oder nicht flüssige PPA-Varianten                                                 |

#### 4.1.2 Diagnostische Kriterien der vaskulären Demenz

Der vaskulären Demenz liegen vaskuläre Ursachen wie mikro- oder makroangiopathische Veränderungen zugrunde.

| ICD-10-GM-Definition <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>F01.- Vaskuläre Demenz</b></p> <p>Die vaskuläre Demenz ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Der Beginn liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter.</p> <p><b>F01.0 Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn</b></p> <p>Diese entwickelt sich meist sehr schnell nach einer Reihe von Schlaganfällen als Folge von zerebrovaskulärer Thrombose, Embolie oder Blutung. In seltenen Fällen kann eine einzige massive Infarzierung die Ursache sein.</p> <p><b>F01.1 Multi-Infarkt-Demenz</b></p> <p>Sie beginnt allmählich, oft nach mehreren vorübergehenden ischämischen Episoden (TIA), die eine Anhäufung von Infarkten im Hirngewebe verursachen.<br/>Vorwiegend kortikale Demenz</p> <p><b>F01.2 Subkortikale vaskuläre Demenz</b></p> <p>Hierzu zählen Fälle mit Hypertonie in der Anamnese und ischämischen Herden im Marklager der Hemisphären. Im Gegensatz zur Demenz bei Alzheimer-Krankheit ist die Hirnrinde gewöhnlich intakt.</p> |

Literatur: <sup>1</sup>(86)

2017 wurden Kriterien für die vaskuläre kognitive Beeinträchtigung (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study, VICCCS) definiert, die das aktuelle Verständnis aufgreifen.

Tabelle 6: VICCCS-Definition der vaskulären Demenz, modifiziert nach (92)

| <b>Demenz nach Schlaganfall (Post Stroke Dementia, PSD):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Eine sofortige und/oder verzögerte kognitive Verschlechterung, die innerhalb von sechs Monaten nach dem Schlaganfall beginnt und sich nicht zurückbildet. Vor dem Schlaganfall können Anzeichen einer leichten kognitiven Beeinträchtigung vorgelegen haben, müssen aber nicht. Die PSD kann durch multiple Infarkte, strategische Infarkte und /oder subkortikale ischämische Läsionen verursacht sein und kann auch bei neurodegenerativen Pathologien diagnostiziert werden*. Der zeitliche Zusammenhang des kognitiven Abbaus mit dem Schlaganfall unterscheidet die PSD von anderen Formen vaskulärer Demenz.</p> <p>*PSD und gemischte Demenzen können beide eine gemischte Pathologie aufweisen, aber die PSD ist durch das akute Auftreten und den zeitlichen Zusammenhang mit einem Schlaganfall definiert.</p> |
| <b>Subkortikale ischämische vaskuläre Demenz (SIVaD):</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Die SIVaD ist eine Erkrankung der kleinen Gefäße. Lakunäre Infarkte und ischämische Läsionen der weißen Substanz stellen häufigsten Hirnläsionen dar.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Multi-Infarkt-Demenz (MID):**

Die MID bezeichnet die Beteiligung und den wahrscheinlichen Beitrag multipler großer kortikaler Infarkte bei einer Demenz.

**4.1.3 Diagnostische Kriterien der gemischten Demenz**

Die ICD-10-GM definiert eine gemischte Demenz über das Vorhandensein einer Alzheimer-Krankheit zusammen mit weiteren Pathologien:

**ICD-10-GM-Definition<sup>1</sup>****F00.2\* Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form (G30.8†)**

Atypische Demenz vom Alzheimer-Typ

Literatur: <sup>1</sup> (86)

Im Rahmen der VICCS wurden die gemischte Demenz ausgehend von einer vaskulären Pathologie in Kombinationen mit anderen Pathologien definiert.

Tabelle 7: VICCS-Kriterien für gemischte Demenz, modifiziert nach (92)

Gemischte Demenzen bilden eine eigenständige Untergruppe, die alle für die einzelnen Kombinationen spezifizierten Phänotypen, d. h. VCI-AD (Alzheimer-Pathologie), VCI-DLK (Lewy-Körper-Pathologie) usw., umfassen.

Es wird empfohlen, spezifische gemischte Pathologien zu benennen (z. B. „VCI-AD“) und nicht die weniger spezifische Klassifikation „gemischte Demenz“ zu verwenden, sofern möglich.

Abkürzungen: VCI (vascular cognitive impairment, vaskuläre kognitive Beeinträchtigung)

**4.1.4 Diagnostische Kriterien der Frontotemporalen Demenz mit Unterformen**

In der ICD-10 wird lediglich die Pick-Krankheit in Verbindung mit der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz definiert:

**ICD-10-GM-Definition<sup>1</sup>****F02.0\* Demenz bei Pick-Krankheit (G31.0†)**

Eine progrediente Demenz mit Beginn im mittleren Lebensalter, charakterisiert durch frühe, langsam fortschreitende Persönlichkeitsänderung und Verlust sozialer Fähigkeiten. Die Krankheit ist gefolgt von Beeinträchtigungen von Intellekt, Gedächtnis und Sprachfunktionen mit Apathie, Euphorie und gelegentlich auch extrapyramidalen Phänomenen.

Literatur: <sup>1</sup>(86)



#### 4.1.4.1 Verhaltensvariante

Für die Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (behaviorale Variante, bvFTD) liegen folgende Diagnosekriterien vor (93).

Tabelle 8: Kriterien der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz nach (93)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. bvFTD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Das folgende Symptom muss zur Diagnose einer bvFTD vorliegen:<br><b>A.</b> Eine fortschreitende Zunahme von Verhaltensänderungen und/oder von kognitiven Defiziten, die durch Beobachtung oder Fremdanamnese belegbar ist.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>II. Mögliche bvFTD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>Drei der folgenden behavioralen/kognitiven Symptome (A–F) müssen vorliegen, um die Kriterien zu erfüllen. Deren Feststellung erfordert, dass die Symptome persistieren oder wiederkehren und nicht nur einmalig oder selten auftreten.</p> <p><b>A.</b> Frühe* Verhaltensenthemmung (eines der folgenden Symptome (A.1.–A.3.) muss vorliegen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>A. 1.</b> Sozial unangemessenes Verhalten</li> <li><b>A. 2.</b> Verlust von Umgangsformen oder Anstand</li> <li><b>A. 3.</b> Impulsive, unüberlegte oder leichtsinnige Handlungen</li> </ul> <p><b>B.</b> Frühe Apathie oder Passivität (eines der folgenden Symptome (B.1.–B.2.) muss vorliegen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>B. 1.</b> Apathie</li> <li><b>B. 2.</b> Passivität</li> </ul> <p><b>C.</b> Früher Verlust von Sympathie oder Empathie (eines der folgenden Symptome (C.1.–C.2.) muss vorliegen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>C. 1.</b> Vermindertes Eingehen auf die Bedürfnisse und Gefühle anderer Personen</li> <li><b>C. 2.</b> Vermindertes Interesse an sozialen Kontakten und Beziehungen, Abnahme persönlicher Wärme</li> </ul> <p><b>D.</b> Frühes perseveratives, stereotypes oder zwanghaftes/ritualisiertes Verhalten (eines der folgenden Symptome (D.1.–D.3.) muss vorliegen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>D. 1.</b> Einfache repetitive Bewegungen</li> <li><b>D. 2.</b> Komplexes, zwanghaftes oder ritualisiertes Verhalten</li> <li><b>D. 3.</b> Sprachliche Stereotypen</li> </ul> <p><b>E.</b> Hyperoralität und Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten (eines der folgenden Symptome (E.1.–E.3.) muss vorliegen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>E. 1.</b> Veränderte Nahrungspräferenzen</li> <li><b>E. 2.</b> Essattacken, gesteigerter Konsum von Alkohol oder Nikotin/Zigaretten</li> <li><b>E. 3.</b> In den Mund nehmen oder Verzehren von nicht essbarem Material</li> </ul> <p><b>F.</b> Neuropsychologisches Profil (alle der folgenden Kriterien (F.1.–F.3.) müssen vorliegen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>F. 1.</b> Defizit bei Aufgaben mit exekutiver Komponente</li> <li><b>F. 2.</b> Relativ erhaltenes episodisches Gedächtnis</li> <li><b>F. 3.</b> Relativ erhaltene visuell-räumliche Leistungen</li> </ul> |
| <b>III. Wahrscheinliche bvFTD</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Alle der folgenden Symptome (A–C) müssen vorliegen, um die Kriterien zu erfüllen:</p> <p><b>A.</b> Die Kriterien für eine mögliche bvFTD sind erfüllt</p> <p><b>B.</b> Ein signifikantes Fortschreiten funktioneller Defizite ist erkennbar (durch den Bericht Angehöriger oder in klinischen Skalen wie der Clinical Dementia Rating Scale oder dem Functional Activities Questionnaire)</p> <p><b>C.</b> Die Ergebnisse bildgebender Verfahren sind konsistent mit der Diagnose einer bvFTD (eines der folgenden Merkmale (C.1.–C.2.) muss vorliegen)</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>C. 1.</b> Frontale und/oder anterior-temporale Atrophie im MRT oder CT</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>C. 2.</b> Frontale und/oder anterior-temporale Hypoperfusion oder Hypometabolismus, nachgewiesen durch SPECT oder PET</p> |
| <p><b>IV. bvFTD mit nachgewiesener FTLD-Pathologie</b></p> <p>Kriterium A und entweder Kriterium B oder C müssen vorliegen, um die Kriterien zu erfüllen.</p> <p><b>A.</b> Die Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche bvFTD sind erfüllt</p> <p><b>B.</b> Histopathologischer Nachweis einer FTLD in einer Biopsie oder in einer Post-mortem-Untersuchung</p> <p><b>C.</b> Vorliegen einer bekannten pathogenen Mutation</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>V. Ausschlusskriterien für die behaviorale FTD</b></p> <p>Kriterien A und B dürfen für die Diagnose einer bvFTD nicht erfüllt sein. Kriterium C kann positiv für eine mögliche bvFTD sein und muss negativ für eine wahrscheinliche bvFTD sein.</p> <p><b>A.</b> Das Muster der Defizite kann besser durch eine andere nicht degenerative Erkrankung des Nervensystems oder eine andere medizinische Störung erklärt werden.</p> <p><b>B.</b> Die Verhaltensstörungen können besser durch eine psychiatrische Diagnose erklärt werden.</p> <p><b>C.</b> Biomarker weisen stark auf eine Alzheimer-Erkrankung oder andere neurodegenerative Prozesse hin.</p>                                                                                                                                                                      |

Abkürzungen: bvFTD (behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz), FTLD (frontotemporale lobäre Degeneration)

\*“früh“ bezieht sich auf das Auftreten von Symptomen innerhalb der ersten drei Jahre.

#### 4.1.4.2 Primär progrediente Aphasien

Für die primär progredienten Aphasien liegen folgende Diagnosekriterien vor (94):

Tabelle 9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Diagnose aller primär progredienten Aphasien (PPA), modifiziert nach (94)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Einschlusskriterien (1–3 müssen vorliegen)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das prominenteste klinische Merkmal sind Schwierigkeiten mit der Sprache.</li> <li>2. Diese Defizite sind die Hauptursache für eine Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens.</li> <li>3. Die Aphasie sollte bei Symptomerstmanifestation und in der initialen Phase der Erkrankung das Hauptdefizit darstellen.</li> </ol> |
| <p><b>Ausschlusskriterien (1-4 müssen für die Diagnose einer PPA negativ beantwortet werden)</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

1. Das Muster der Defizite kann besser durch eine andere nicht degenerative Erkrankung des Nervensystems oder eine anderweitige Erkrankung erklärt werden.
2. Die kognitiven Defizite können besser durch eine psychische Krankheit erklärt werden.
3. Initial hauptsächlich Einschränkungen des episodischen oder visuellen Gedächtnisses oder der visuell-räumlicher Leistungen.
4. Initiale Verhaltensänderungen vor.

#### 4.1.4.2.1 Nicht flüssige/agrammatische primär progrediente Aphasie

Tabelle 10: Diagnostische Merkmale der nicht flüssigen/agrammatischen Variante der PPA (nf-avPPA), modifiziert nach (94)

| Nf-avPPA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Klinische Diagnose der nf-avPPA</b><br>Mindestens eines der folgenden Hauptmerkmale muss vorliegen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agrammatismus in der expressiven Sprache</li> <li>2. Angestregtes stockendes Sprechen mit inkonsistenten Lautfehlern und Lautentstellungen (Sprechapraxie)</li> </ol><br>Mindestens zwei der drei folgenden Merkmale müssen vorliegen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. beeinträchtigt Verständnis syntaktisch komplexer Sätze</li> <li>2. intaktes Einzelwortverständnis</li> <li>3. intaktes Objektwissen</li> </ol>     |
| <b>II. Durch bildgebende Verfahren gestützte Diagnose einer nf-avPPA</b><br>Beide der folgenden Kriterien müssen vorliegen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Diagnose der nf-avPPA</li> <li>2. Bildgebende Verfahren zeigen mindestens einen der folgenden Befunde:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. vorwiegend links posteriore fronto-insuläre Atrophie erkennbar im MRT</li> <li>b. vorwiegend links posteriore fronto-insuläre und temporale Hypoperfusion oder Hypometabolismus, dargestellt durch SPECT oder PET</li> </ol> </li> </ol> |
| <b>III. Pathologisch gesicherte Diagnose einer nf-avPPA</b><br>Kriterium 1 und entweder Kriterium 2 oder 3 müssen vorliegen. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Diagnose der nf-avPPA</li> <li>2. Histopathologischer Nachweis einer spezifischen neurodegenerativen Pathologie (z.B. FTLD-tau, FTLD-TDP, AD oder andere)</li> <li>3. Vorliegen einer bekannten pathogenen Mutation</li> </ol>                                                                                                                                                                         |

Abkürzungen: AD (Alzheimer's disease), FTLD (frontotemporale lobäre Degeneration), TDP (TAR-DNA-bindendes Protein 43)

#### 4.1.4.2.2 Semantische Variante der primär progredienten Aphasie

Tabelle 11: Diagnostische Kriterien der semantischen Variante der PPA (svPPA), modifiziert nach (94)

| svPPA                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Klinische Diagnose der svPPA</b><br>Beide der folgenden Hauptmerkmale müssen vorliegen: |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. beeinträchtigt Benennen</li> <li>2. beeinträchtigt Einzelwortverständnis</li> </ol> <p>Mindestens drei der folgenden diagnostischen Merkmale müssen vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. beeinträchtigt Objektwissen, vor allem für seltenes oder wenig vertrautes Material</li> <li>2. Oberflächendyslexie oder Dysgraphie</li> <li>3. intaktes Nachsprechen</li> <li>4. intakte Sprachproduktion (Grammatik und Sprechmotorik)</li> </ol>   |
| <p><b>II. Durch bildgebende Verfahren gestützte Diagnose einer svPPA</b></p> <p>Die beiden folgenden Kriterien müssen vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Diagnose der svPPA</li> <li>2. Bildgebende Verfahren zeigen mindestens einen der folgenden Befunde: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. vorwiegend anterior-temporale Atrophie im MRT</li> <li>b. vorwiegend anterior-temporale Hypoperfusion oder Hypometabolismus im SPECT oder PET</li> </ol> </li> </ol> |
| <p><b>III. Pathologisch gesicherte Diagnose einer svPPA</b></p> <p>Für eine klinische Diagnose müssen das Kriterium 1 und das Kriterium 2 oder 3 vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Diagnose der svPPA</li> <li>2. Histopathologischer Nachweis einer spezifischen neurodegenerativen Pathologie (z. B. FTLD-tau, FTLD-TDP, AD oder andere)</li> <li>3. Vorliegen einer bekannten pathogenen Mutation</li> </ol>                                                            |

Abkürzungen: AD (Alzheimer's disease), FTLD (frontotemporale lobäre Degeneration), TDP (TAR-DNA-bindendes Protein 43)

#### 4.1.4.2.3 Logopenische Variante der primär progredienten Aphasie

Tabelle 12: Diagnostische Kriterien für die logopenische Variante der PPA (lvPPA), modifiziert nach (94). Die lvPPA ist häufig eine atypische Manifestation der Alzheimer-Krankheit.

| lvPPA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>I. Klinische Diagnose der lvPPA</b></p> <p>Beide der folgenden Hauptmerkmale müssen vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wortfindungsstörungen für Einzelworte in Spontansprache und Benennen</li> <li>2. Beeinträchtigt Nachsprechen auf Satz- und Phrasenebene</li> </ol> <p>Mindestens drei der folgenden Merkmale müssen vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Phonematische Paraphasien in Spontansprache und Benennen</li> <li>2. Intaktes Einzelwortverständnis und Objektwissen</li> <li>3. Intakte Sprechmotorik</li> <li>4. Kein offenkundiger Agrammatismus</li> </ol> |
| <p><b>II. Durch bildgebende Verfahren gestützte Diagnose einer lvPPA</b></p> <p>Die beiden folgenden Kriterien müssen vorliegen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinische Diagnose der lvPPA</li> <li>2. Bildgebende Verfahren zeigen mindestens einen der folgenden Befunde: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. vorwiegend links posterior-perisylische oder parietale Atrophie im MRT</li> <li>b. parietotemporale (linksseitig betonte) Hypoperfusion oder Hypometabolismus im SPECT oder PET</li> </ol> </li> </ol>                                                                                  |
| <p><b>III. Pathologisch gesicherte Diagnose einer lvPPA</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Für eine klinische Diagnose müssen das Kriterium 1 (nachfolgend) und das Kriterium 2 bzw. 3 vorliegen:

1. Klinische Diagnose der lvPPA
2. Histopathologischer Nachweis einer spezifischen neurodegenerativen Pathologie (z. B. AD, FTLD-tau, FTLD-TDP oder andere)
3. Vorliegen einer bekannten pathogenen Mutation

Abkürzungen: AD (Alzheimer's disease), FTLD (Frontotemporale lobäre Degeneration), TDP (TAR-DNA-bindendes Protein 43)

#### 4.1.5 Diagnostische Kriterien der Demenz mit Lewy-Körpern

Die Demenz mit Lewy-Körpern (DLK) wird durch die ICD-10-GM nicht näher definiert. Sie wird zu den Demenzen bei „anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern“ zugeordnet.

| ICD-10-GM-Definition <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>F02* Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten</b><br>Formen der Demenz, bei denen eine andere Ursache als die Alzheimer-Krankheit oder eine zerebrovaskuläre Krankheit vorliegt oder vermutet wird. Sie kann in jedem Lebensalter auftreten, selten jedoch im höheren Alter. |
| <b>F02.8* Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheitsbildern</b><br>Demenz (mit):<br>Lewy-Körper-Krankheit (G31.8+)                                                                                                                                                                 |

Literatur: <sup>1</sup> (86)

Zusätzlich liegen internationale klinische Diagnosekriterien einer wahrscheinlichen und einer möglichen Demenz mit Lewy-Körpern vor (95).

Tabelle 13: Kriterien für die klinische Diagnose einer wahrscheinlichen und möglichen Demenz mit Lewy-Körper (DLK), modifiziert nach (95)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Entscheidend</b> für die Diagnose einer DLK ist eine Demenz, definiert als fortschreitender kognitiver Abbau, mit so hoher Ausprägung, dass er die normalen sozialen oder beruflichen Funktionen oder die üblichen täglichen Aktivitäten beeinträchtigt. Ausgeprägte oder anhaltende Gedächtnisstörungen müssen nicht unbedingt in den frühen Stadien auftreten, sind aber in der Regel mit fortschreitender Erkrankung erkennbar. Defizite bei Tests der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und der visuell-perzeptiven Fähigkeiten können früh auftreten und besonders ausgeprägt sein.</p>                                                                                                 |
| <p><b>Klinische Hauptmerkmale (die ersten drei treten typischerweise früh auf und können während des gesamten Verlaufs bestehen bleiben)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwankende Kognition mit ausgeprägten Schwankungen der Aufmerksamkeit und Wachsamkeit</li> <li>2. Wiederkehrende visuelle Halluzinationen, die in der Regel stark ausgebildet und detailliert sind</li> <li>3. REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die den kognitiven Symptomen vorausgehen kann</li> <li>4. Ein oder mehrere spontane Merkmale des Parkinsonismus: Bradykinese (definiert als Verlangsamung der Bewegungen und Abnahme der Amplitude oder Geschwindigkeit), Ruhetremor oder Steifheit</li> </ol> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zusätzliche klinische Merkmale</b><br>Hohe Empfindlichkeit gegenüber Antipsychotika; Haltungsinstabilität; wiederholte Stürze; Synkope oder andere vorübergehende Episoden, während denen die Person nicht ansprechbar ist; schwere autonome Dysfunktion, z. B. Verstopfung, orthostatische Hypotonie, Harninkontinenz; Hypersomnie; Hyposmie; Halluzinationen in anderen Modalitäten; systematisierte Wahnvorstellungen; Apathie, Angst und Depression                                                                                                                 |
| <b>Indikative Biomarker</b><br>Mithilfe von SPECT oder PET nachgewiesene, verminderte Dopamintransporter-Aufnahme in den Basalganglien. Abnormale (geringe Aufnahme) Jod-MIBG-Myokardszintigraphie. Polysomnographische Bestätigung von REM-Schlaf ohne Atonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zusätzliche Biomarker</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>relativer Erhalt der Strukturen des medialen Temporallappens in der CT/MRT-Untersuchung</li> <li>niedrige Aufnahme bei der SPECT/PET-Perfusions-/Stoffwechseluntersuchung mit verminderter okzipitaler Aktivität ± zingulärem Inselzeichen in der FDG-PET-Bildgebung</li> <li>ausgeprägte posteriore Slow-Wave-Aktivität im EEG mit periodischen Fluktuationen im Prä-Alpha/Theta-Bereich</li> </ol>                                                                                                   |
| <b>Eine wahrscheinliche DLK</b> kann diagnostiziert werden, wenn: <ol style="list-style-type: none"> <li>zwei oder mehr klinische Hauptmerkmale der DLK vorhanden sind, mit oder ohne dem Vorliegen indikativer Biomarker, oder</li> <li>nur ein klinisches Hauptmerkmal vorhanden ist, jedoch mit dem Vorliegen eines oder mehrerer indikativer Biomarker.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Eine wahrscheinliche DLK</b> sollte nicht allein auf der Grundlage von Biomarkern diagnostiziert werden.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Eine mögliche DLK</b> kann diagnostiziert werden, wenn: <ol style="list-style-type: none"> <li>nur ein klinisches Hauptmerkmal der DLK vorhanden ist, ohne dass ein Biomarker nachweisbar ist, oder</li> <li>ein oder mehrere indikative Biomarker vorhanden sind, ohne das Vorliegen klinischer Hauptmerkmale.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>DLK ist unwahrscheinlich</b> , wenn: <ol style="list-style-type: none"> <li>eine andere körperliche Erkrankung oder Erkrankung des Gehirns, einschließlich zerebrovaskulärer Erkrankungen, vorliegt, die das klinische Bild ganz oder teilweise erklären könnte, obwohl dies eine DLK-Diagnose nicht ausschließt und auf gemischte oder multiple Pathologien hinweisen könnte, die zum klinischen Bild beitragen, oder</li> <li>Parkinson-Merkmale die einzigen klinischen Hauptmerkmale sind und zum ersten Mal in einem Stadium schwerer Demenz auftreten.</li> </ol> |
| DLK sollte diagnostiziert werden, wenn die Demenz vor oder gleichzeitig mit der Parkinson-Symptomatik auftritt. Der Begriff Parkinson-Demenz (PDD) sollte verwendet werden, um eine Demenz zu beschreiben, die im Zusammenhang mit einer bekannten Parkinson-Krankheit auftritt.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

#### 4.1.6 Diagnostische Kriterien der Demenz bei Parkinson-Krankheit

Die Demenz bei Parkinson-Krankheit wird durch die ICD-10-GM wie folgt definiert:

##### ICD-10-GM-Definition<sup>1</sup>

**F02.3\* Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (G20.-†)**

Eine Demenz, die sich im Verlauf einer Parkinson-Krankheit entwickelt.

Literatur: <sup>1</sup> (86)

Zusätzlich liegen für den Demenz bei Parkinson-Krankheit klinisch-diagnostische Konsensuskriterien vor (96):

Tabelle 14: Kriterien für eine Demenz bei Parkinson-Krankheit, modifiziert nach (96)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>I. Kernmerkmale sind:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnose eines M. Parkinson entsprechend den „Queen Square Brain Bank“-Kriterien</li> <li>2. Ein demenzielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsamer Progression, welches sich bei bestehender Diagnose eines Parkinson-Syndroms entwickelt und sich, basierend auf Anamnese, der klinischen und psychischen Untersuchung, wie folgt darstellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne (s. unten)</li> <li>○ Abnahme der Kognition im Vergleich zum prämorbidem Niveau</li> <li>○ Die Defizite sind ausgeprägt genug, um zu Einschränkungen im täglichen Leben (sozial, beruflich oder in der eigenen Versorgung) zu führen, unabhängig von Einschränkungen, die motorischen oder autonomen Symptomen zuzuordnen sind.</li> </ul> </li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>II. Assoziierte klinische Merkmale sind:</b></p> <p><i>Kognitive Funktionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufmerksamkeit: Beeinträchtigungen der spontanen und fokussierten Aufmerksamkeit, schlechte Leistungen in Aufmerksamkeitsaufgaben; die Leistungen können im Tagesverlauf und von Tag zu Tag fluktuieren.</li> <li>• Exekutive Funktionen: Beeinträchtigungen bei Aufgaben, die Initiierung, Planung, Konzeptbildung, Regellernen, kognitive Flexibilität (Set-Shifting und Set-Maintenance) erfordern; beeinträchtigte mentale Geschwindigkeit (Bradyphrenie)</li> <li>• Visuell-räumliche Funktionen: Beeinträchtigung bei Aufgaben, die räumliche Orientierung, Wahrnehmung oder Konstruktion verlangen</li> <li>• Gedächtnis: Beeinträchtigungen beim freien Abruf kürzlich stattgefundenen Ereignisse oder beim Erlernen neuer Inhalte; das Erinnern gelingt besser nach Präsentation von Hinweisen, das Wiedererkennen ist meistens weniger beeinträchtigt als der freie Abruf.</li> <li>• Sprache: Die Kernfunktionen sind weitestgehend unbeeinträchtigt. Wortfindungsschwierigkeiten und Schwierigkeiten bei der Bildung komplexerer Sätze können vorliegen.</li> </ul> <p><i>Verhaltensmerkmale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apathie: verringerte Spontaneität, Verlust von Motivation, Interesse und Eigenleistung</li> <li>• Persönlichkeitsveränderungen und Stimmungsänderungen einschl. depressiver Symptome und Angst</li> <li>• Halluzinationen, vorwiegend visuell, üblicherweise komplexe, ausgestaltete Wahrnehmung von Personen, Tieren oder Objekten</li> <li>• Wahn, meist paranoid gefärbt, wie z. B. hinsichtlich Untreue oder Anwesenheit unwillkommener Gäste</li> <li>• verstärkte Tagesmüdigkeit</li> </ul> |
| <p><b>III. Merkmale, die die Diagnose einer Demenz bei Morbus Parkinson nicht ausschließen, aber unwahrscheinlich machen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhandensein anderer möglicher Ursachen der kognitiven Beeinträchtigung, wie z. B. Nachweis relevanter vaskulärer Läsionen in der Bildgebung.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der zeitliche Abstand zwischen Entwicklung der motorischen und der kognitiven Symptome ist nicht bekannt.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>IV. Merkmale, die annehmen lassen, dass andere Umstände oder Erkrankungen die Ursache für die geistige Beeinträchtigung darstellen, sodass die verlässliche Diagnose einer Demenz bei Parkinson-Syndrom nicht gestellt werden kann:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kognitive und Verhaltenssymptome treten allein im Zusammenhang mit anderen Symptomen auf, z.B. bei akuter Verwirrtheit aufgrund einer systemischen Erkrankung, Medikamentennebenwirkungen</li> <li>• Depression</li> <li>• Merkmale, die mit der Diagnose einer vaskulären Demenz vereinbar sind</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>Kriterien für die Diagnose „wahrscheinliche“ Parkinson-Demenz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I:</i> Die beiden Kernmerkmale unter I. müssen vorhanden sein</li> <li>• <i>II: Assoziierte klinische Merkmale:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es muss ein typisches Profil der kognitiven Einschränkungen vorliegen mit Nachweis von Defiziten in mindestens zwei der vier unter II. genannten Domänen</li> <li>○ Das Vorhandensein mindestens eines der unter II. aufgeführten Verhaltenssymptome unterstützt die Diagnose, wobei das Fehlen von Verhaltenssymptomen die Diagnose nicht ausschließt.</li> </ul> </li> <li>• <i>III:</i> Keiner der unter III. aufgeführten Punkte ist erfüllt.</li> <li>• <i>IV:</i> Keines der unter IV. aufgeführten Merkmale liegt vor.</li> </ul>                             |
| <p><b>Kriterien für die Diagnose „mögliche“ Parkinson-Demenz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I:</i> Die beiden Kernmerkmale unter I. müssen vorhanden sein. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn atypisches Profil der kognitiven Beeinträchtigung in einer oder mehreren Domänen, wie z. B. motorische oder sensomotorische Aphasie oder alleinige Störung der Merkfähigkeit (Gedächtnisleistung verbessert sich nicht nach Hilfeleistungen oder in der Wiedererkennung), bei erhaltener Aufmerksamkeit vorliegt. Verhaltenssymptome können vorliegen oder nicht.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>ODER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>III:</i> Einer oder mehrere der unter III. aufgeführten Punkte sind erfüllt.</li> <li>• <i>IV:</i> Keines der unter IV. aufgeführten Merkmale liegt vor.</li> </ul> |

#### 4.1.7 Diagnostische Kriterien für limbisch-prädominante, altersassoziierte TDP-43-Enzephalopathie (LATE)

Pathologische Aggregate des Protein Transactive response DNA binding protein 43 kDa (TDP43) treten bei der frontotemporalen Lobärdegeneration und der amyotrophen Lateralsklerose auf. Vor wenigen Jahren wurden TDP-43-Aggregate darüberhinaus bei einer Demenzform, die im hohen Alter vorkommt, die phänotypisch der typischen amnestischen Form der Alzheimer-Krankheit ähnelt, mit Atrophie des Hippocampus einhergeht und oft ohne Alzheimer-Pathologie besteht, beschrieben. Dieser pathologisch-ätiologischen Entität wurde der Name limbisch-prädominante, altersassoziierte TDP-43-Enzephalopathie (engl. limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, LATE) zugeschrieben.

Nelson et al. stellten im Rahmen eines Konsensprozesses 2019 neuropathologische Kriterien für LATE vor und aktualisierten diese 2023 (97, 98). Diese Kriterien dienen der Definition von LATE als eigenständiger neuropathologischer Entität und der Abgrenzung von anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Das LATE-NC (neuropathologic change) basiert auf einem Staging-System, das die Verteilung der TDP-43-Pathologie in spezifischen Hirnregionen



berücksichtigt (s. Tabelle 15).

Anzumerken ist, dass LATE-NC häufiger zusammen mit einer Alzheimer-Pathologie und weiteren Pathologien als isoliert auftritt. Beispielhaft wurde basierend auf den post-mortem Daten der US-amerikanischen Alzheimer's Disease Research Centers (ADRC) von insgesamt 304 Fällen bei 35 Fällen (12 %) eine reine LATE-NC, bei 232 (76 %) eine kombinierte LATE-NC mit Alzheimer-Pathologie und bei 37 Fällen (12 %) eine Kombination aus LATE-NC, Alzheimer-Pathologie und Lewy-Körper-Pathologie beschrieben (99). Inwieweit das Auftreten von Ko-Pathologien die klinische Präsentation und den Verlauf beeinflussen, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Tabelle 15: Neuropathologisches Staging-System der limbisch-prädominanten, altersassoziierten TDP-43-Enzephalopathie (LATE), modifiziert nach (98)

|                                                       | Amygdala* |                       | Hippocampus* |                       | Mittlerer FrontalerGyrus | LATE-NC Stadium        |
|-------------------------------------------------------|-----------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| TDP-43-Pathologie liegt vor (+) / liegt nicht vor (-) | NCI       | TDP-43 + Zellprozesse | NCI          | TDP-43 + Zellprozesse | NCI                      |                        |
|                                                       | +         | + oder –              | -            | + oder –              | –                        | <b>1 (optional 1a)</b> |
|                                                       | -         | + oder –              | +            | + oder –              | –                        | <b>1 (optional 1b)</b> |
|                                                       | -         | +                     | -            | + oder –              | –                        | <b>1 (optional 1c)</b> |
|                                                       | -         | + oder –              | -            | +                     | –                        | <b>1 (optional 1c)</b> |
|                                                       | +         | + oder –              | +            | + oder –              | –                        | <b>2</b>               |
|                                                       | +         | + oder –              | +            | + oder –              | +                        | <b>3 **</b>            |

Abkürzung: NCI: TDP-43 + neuronale zytoplasmatische Einschlüsse; TDP-43-Zellprozesse: zelluläre Aggregate außerhalb der Zellkerne

\*Amygdala-Region und Hippocampus-Region beziehen sich auf anatomische Bereiche auf derselben Schnittebene

Die klinischen Kriterien von Wolk et al. (2025)(100) integrieren Amyloid-Biomarker und hippocampale Atrophie in die Diagnosestellung und sollen eine Abgrenzung zur Alzheimer-Krankheit ermöglichen (s. Tabelle 16).

Tabelle 16: Klinische Kriterien für die limbisch-prädominante, altersassoziierte TDP-43-Enzephalopathie (LATE), modifiziert nach (100)

| <b>LATE als Primärdiagnose</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I. Klinische Kernmerkmale<sup>a</sup> (1 und 2 erforderlich)</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Primäres amnestisches Syndrom mit typischer Ausprägung für mediotemporale Schädigung</u></li> <li>2. Andere kognitive Domänen weitgehend bis viel später im Verlauf in der Funktion erhalten.</li> <li>3. Leichte semantische Gedächtnisstörung möglich.</li> <li>4. Langsame Krankheitsprogression, das seit mindestens 2 Jahren besteht.</li> <li>5. Alter in der Regel &gt; 75 Jahre.</li> </ol> |
| <b>II. Erforderliche Bildgebung</b><br>Signifikante Hippocampusatrophie (im Vergleich zur globalen Atrophie disproportional).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

**III. Erforderliche unterstützende Merkmale für „Wahrscheinliche LATE“**

Negatives Ergebnis in den folgenden Untersuchungen zum Ausschluss einer beta-Amyloid-Pathologie:

- a. Amyloid-PET
- b. Liquor A $\beta$ 42/40-Ratio
- c. Liquor pTau181/A $\beta$ 42 oder Gesamt-Tau/A $\beta$ 42

**IV. Erforderliche zusätzliche Kriterien, falls beta-Amyloid positiv („Mögliche LATE“)**

Falls eine beta-Amyloid-Untersuchung (s. III) positiv ist, ist ein negativer Test für eines der folgenden Tau-Biomarker erforderlich:

- a. MTL Tau-PET (bevorzugte Methode)
- b. Liquor pTau181

**Zusätzliche unterstützende bildgebende Merkmale**

1. FDG-PET ohne den typischen posterioren temporoparietalen Hypometabolismus, der bei einer Alzheimer-Krankheit auftritt, oder das anterior-temporale/frontoinsuläre Muster, das bei der temporalen Variante der FTLD zu beobachten ist.
2. FDG-PET mit erhöhtem inferiorem Temporal/MTL-Verhältnis und Fehlen anderer degenerativer Muster.
3. Strukturelle MTL-Veränderungen, die auf LATE hindeuten (ausgeprägte Atrophie, insbesondere des anterioren Hippocampuskopfes und des anterioren entorhinalen Kortex/ perirhinalen Kortex; erhöhtes inferiores temporales/MTL-Verhältnis).

**„Mögliche LATE“ bei Personen mit gleichzeitiger Alzheimer-Krankheit****Klinische Kernsyndrome**

1. Fortschreitendes amnestisches Syndrom, dass zusätzlich andere Domänen umfasst; der Gedächtnisverlust kann im Vergleich zu anderen kognitiven Domänen besonders schwerwiegend sein.
2. Im Allgemeinen schnellerer Verlauf als bei typischer Alzheimer-Krankheit allein.

**Erforderliche unterstützende Merkmale für „Mögliche LATE“ ( $\geq 1$  der folgenden Merkmale)**

1. Ausgeprägte hippocampale Atrophie im Rahmen einer leichten symptomatischen Demenz.
2. MTL-/Hippocampus-Atrophie die in keinem Verhältnis zum Grad der pathologischen Tau-Belastung steht, gemessen durch Tau-PET.
3. FDG-PET mit erhöhtem inferior-temporalen/MTL-Verhältnis.

Abkürzungen: MTL, medialer Temporallappen; pTau, Phospho-tau.

<sup>a</sup>Die klinischen Kernmerkmale unterscheiden sich von der typischen Alzheimer-Erkrankung, die allgemein als amnestisches, Multidomain-Syndrom definiert wird. Die Symptomüberlappung ist jedoch ausgeprägt, was eine rein klinische Diagnose erschwert. Die Überlappung mit der limbisch-dominanten Alzheimer-Erkrankung ist besonders ausgeprägt.

## 4.2 DIAGNOSTIK DER LEICHTEN KOGNITIVEN STÖRUNG

| 15        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Die Diagnose einer leichten kognitiven Störung (leichte neurokognitive Störung) sollte basierend auf dem klinischen Befund und dem neuropsychologischen Nachweis einer kognitiven Störung bei vollständig oder weitgehend erhaltener Alltagskompetenz und vollständiger Selbstständigkeit gestellt werden. Falls eine Ätiologie festgestellt werden kann, sollte diese der Diagnose hinzugefügt werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(86) ICD-10-GM<br>(101) ICD-11<br>(102) DSM-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |

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

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

Die Diagnose der leichten kognitiven Störung nach ICD-10 (F06.7) ist weit gefasst und bezieht sich auf kognitive Störungen bei verschiedenen, auch transienten körperlichen Erkrankungen, die nicht die Schwere einer Demenz oder eines Delirs erreichen (86). Die Kodierung zusammen mit der Alzheimer-Krankheit oder einer anderen nachgewiesenen neurodegenerativen Erkrankung ist möglich.

Im zukünftigen ICD-11 (101) und in DSM-5 (102) ist die leichte kognitive Störung als **leichte neurokognitive Störung** und im Kontext spezifischer neurodegenerativer Erkrankungen, z. B. der Alzheimer-Krankheit, definiert.

#### 4.2.1 Diagnose der Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung

| 16        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit kann bei typischer Symptomausprägung und eindeutigen Biomarkerhinweis (Tau- und beta-Amyloid-Pathologie) für das Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie auch im Stadium der leichten kognitiven Störung gestellt werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(101) ICD-11<br>(102) DSM-5<br>(88) PMID: 33933186                                                                                                                                                                           |                       |
|           | 90 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |

| 16.1 | Sondervotum der DEGAM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Stand 2023 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|      | <p>Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit kann <i>nicht</i> bereits bei typischer Symptomausprägung und eindeutigen Biomarkerhinweis (Tau- und beta-Amyloid-Pathologie) für das Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie auch im Stadium der leichten kognitiven Störung gestellt werden.</p> <p>Begründung: Wenn die international konsentierten Diagnosekriterien nicht erfüllt sind, liegt noch keine Alzheimer Erkrankung vor. Es ist unklar, wie lange es bis zur Manifestation der Erkrankung dauert. Unklar ist auch, ob bei leichten kognitiven Störungen so auch eine frühere Therapie beabsichtigt sein könnte. Das jetzige Wording bedeutet eine Ausweitung des Krankheitsbegriffes und stellt somit u. E. ein „Disease Mongering“ dar.</p> |            |

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

Vor diesem Hintergrund hat die International Working Group (IWG) das Kriterium der Alltagsbeeinträchtigung und damit der Trennung zwischen dem Stadium der leichten kognitiven Störung und der Demenz als diagnostisches Kriterium der Alzheimer-Krankheit

verlassen. Nach den IWG-Kriterien der Alzheimer-Krankheit muss ein spezifisches Symptom vorliegen und die Alzheimer-Krankheit muss über Biomarker nachgewiesen sein. In diesem Fall kann die Alzheimer-Krankheit diagnostiziert werden, auch wenn noch keine Demenz besteht.

Das geforderte Symptom bei der typischen Alzheimer-Krankheit ist die Gedächtnisstörung vom hippocampalen Typ. Diese Form der Gedächtnisstörungen ist durch ein Defizit der Einspeicherung von Lerninhalten gekennzeichnet. Gelerntes wird dabei auch unter Zuhilfenahme von Hinweis- oder Schlüsselreizen nicht erinnert. Dies kann gemessen werden durch einen Test mit Hinweis gestütztem Abruf (cued recall). Davon abzugrenzen ist ein Abrufdefizit, bei dem gelernte Dinge mit Hilfe von Hinweisreizen wieder erinnert werden können. Das Einspeicherungsdefizit ist typisch für die frühe Alzheimer-Krankheit durch Schädigung des Hippocampus. Atypische Varianten der Alzheimer-Krankheit sind frühe Manifestationen in Form einer logopenisch-aphasischen oder einer posterior-kortikalen Störung.

Zur Bestätigung der Alzheimer-Pathologie müssen die Amyloid-Pathologie und die Tau-Pathologie mittels Liquordiagnostik oder PET-Bildgebung nachgewiesen sein (88).

Dieses diagnostische Konzept ist vereinbar mit der leichten neurokognitiven Störung aufgrund einer Alzheimer-Krankheit nach DSM-5 und mit der leichten neurokognitiven Störung bei Alzheimer-Krankheit nach ICD-11.

Aktuelle Therapieentwicklungen zur Alzheimer-Krankheit umfassen das Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz als eine Zielgruppe, die zusammengefasst als frühe Alzheimer-Krankheit (early Alzheimer's disease) bezeichnet wird. Die Diagnostik einer Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung ist nicht zu verwechseln mit der Prognosestellung bzw. Risikoschätzung für eine Demenz in der Zukunft bei leichter kognitiver Störung mittels apparativer Diagnostik (s. hierzu Empfehlungen in dem Kapitel der apparativen Diagnostik).

## 4.3 ERKENNUNG VON DEMENZ ODER LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG

### 4.3.1 Nicht spezialisiertes Setting

#### 4.3.1.1 Feststellung einer kognitiven Störung bei Verdacht auf Demenz

| 17                                                                                                                                       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑↑ stark dafür (A)                                                                                               | Wir empfehlen, im nicht spezialisierten, z. B. hausärztlichen Setting einen kognitiven Kurztest (z. B. MMST, MOCA) bei selbst berichteten kognitiven Beschwerden – auch auf aktive Nachfrage – oder anderen Hinweisen für eine Demenz nach Einwilligung der betroffenen Person für die Objektivierung einer kognitiven Störung durchzuführen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität,<br>positive und negative<br>Likelihood Ratio für die<br>Diagnose einer<br>Demenz:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(103) PMID: 26052687<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(104) 37821912                                                                                                                                                                                                                                                     |                       |
|                                                                                                                                          | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |

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

Eine Metaanalyse über 149 Studien mit insgesamt über 49.000 Teilnehmenden zeigte über verschiedene Kurztests hinweg eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 89 % für die Erkennung einer kognitiven Störung oder Demenz. Im Vergleich mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) zeigte sich keine Überlegenheit einzelner Verfahren. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Settings (Hausarztpraxis, Krankenhaus, Ambulanz, Bevölkerung) (103). Bei einer leichten Demenz an der Grenze zu einer leichten kognitiven Störung kann alternativ zu dem MMST beispielweise der MOCA eingesetzt werden, der für frühe Erkrankungsstadien eine höhere Sensitivität aufweist (s. 4.3.1.2). In einer neueren Arbeit wurde die Genauigkeit von MOCA und MMST für die Erkennung der Alzheimer-Krankheit anhand eines hierarchischen Bayes'schen latenten Klassenmodells evaluiert. Insgesamt wurden 67 Studien mit 5.554 Personen (MOCA) und 76.862 Personen (MMST) in diese Metaanalyse einbezogen. Die gepoolte Sensitivität betrug 0,934 (95 % KI 0,905–0,954) für MOCA und 0,883 (95 % KI 0,859–0,903) für den MMST, während die gepoolte Spezifität 0,899 (95 % KI 0,859–0,928) für MOCA und 0,903 (95 % KI 0,87–0,923) für MMST betrug. Der

Einsatz des MOCA war sinnvoll, um eine mit der Alzheimer-Krankheit assoziierte Demenz auszuschließen, wobei die negative Likelihood Ratio (LR-) geringer war (0,074, 95 % KI 0,051–0,108). MOCA zeigte eine bessere Leistung mit einer höheren diagnostischen Odds Ratio (DOR) (124,903, 95 % KI 67,459–231,260) (104).

Für eine beispielhafte Liste mit orientierenden kognitiven Kurztests siehe Tabelle 20 im Anhang, welche auf einer Umfrage des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e. V. basiert (105), und Tabelle 23 im Anhang.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen kognitive Störungen beobachtet werden und die einer kognitiven Kurztestung zustimmen, haben einen potenziellen Nutzen durch eine Diagnostik einer Demenz oder kognitiven Störung. Bei Personen, die einer solcher Testung zustimmen, besteht durch die Testung ein geringes Schadensrisiko durch psychische Belastung bei der Erkennung einer kognitiven Störung. Dieses geringe Schadensrisiko kann durch adäquates klinisches Management reduziert werden.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

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

*Direktheit:* gegeben. Gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung in Bezug zu einem validierten Standard

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderate Konsistenz

*Präzision:* hoch, Vergleich mit validiertem Standard

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* hoch

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

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

##### Ressourcen

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

#### 4.3.1.2 Feststellung einer kognitiven Störung bei Verdacht auf eine leichte kognitive Störung

| 18                                                                                                                                                                                                                          | Empfehlung                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                                                 | Wir schlagen vor, zur Objektivierung einer leichtgradigen kognitiven Störung im nicht spezialisierten, z. B. hausärztlichen Setting, wegen höherer Sensitivität eher den MOCA als den MMST einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität,<br>Positiver und Negativer<br>Prädiktiver Wert,<br>Likelihood Ratios<br>für die Diagnose von<br>aMCI im Vergleich zur<br>klinischen<br>Goldstandard-<br>Diagnose:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(106) PMID: 26891238<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(107) PMID: 14758579<br>(108) PMID: 30047147<br>(109) PMID: 36934438                                                         |                       |
|                                                                                                                                                                                                                             | 90 % Konsens                                                                                                                                                                                            |                       |

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

Eine systematische Übersichtsarbeit zur Anwendung verschiedener kognitiver Kurztests bei leichter kognitiver Störung zeigte in der Differenzierung von Menschen mit leichter kognitiver Störung und gesunden Personen für den MOCA (12 Studien) AUCs (area under the curve) von mindestens 86 %, wohingegen die AUC für den MMST bei insgesamt 19 Studien in nur zwei Studien über 80 % (82 %, 86 %) und bei allen übrigen unter 80 % lag. Daraus leitet sich ab, dass der MOCA dem MMST in der Differenzierung von Menschen mit leichter kognitiver Störung und gesunden Personen überlegen ist (106). In einer Metaanalyse zum MOCA über 13 Studien mit 948 Patient:innen mit leichter kognitiver Störung und 1.210 Kontrollpersonen zeigten sich folgende diagnostische Werte für verschiedene Cut-offs: < 23 Punkte: Sensitivität: 74 %, Spezifität: 91 %; < 24 Punkte: Sensitivität: 80 %, Spezifität: 84 %; < 25 Punkte: Sensitivität: 84 %, Spezifität: 71 % (109).

Es gibt weitere Tests, die in Bezug auf eine leichte Beeinträchtigung z. B. im Rahmen einer Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden können. Hierzu zählt im deutschen Sprachraum z. B. der DemTect (107).



Der häufig verwendete Uhrentest zeigte in einer Metaanalyse über 18 Studien bei der Auswertung nach Shulman eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 75,7% sowie eine Sensitivität von 72,6% und eine Spezifität von 87,9% bei der Auswertung nach Sunderland für die Differenzierung einer Demenz von gesunden Personen (108). Der Uhrentest erreicht somit nicht die diagnostische Genauigkeit eines gedächtnisbasierten Tests.

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

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

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

*Direktheit:* indirekt. Gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung in Bezug zu einer Goldstandard-Diagnose der leichten kognitiven Störung, wenig direkte Vergleiche der Tests

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderate Konsistenz

*Präzision:* moderat, wenig direkte Vergleiche der Tests

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* moderat für die Differenz von MOCA und MMST

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

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

##### Ressourcen

Kognitive Kurztests sind flächendeckend verfügbar und können zu geringen Kosten angewendet werden. Der MOCA ist weniger bekannt und verbreitet als der MMST. Der MOCA steht aber als kostenfreie Version zur Verfügung.

#### 4.3.1.3 Befragung von Angehörigen im Rahmen der Diagnostik kognitiver Störungen

| 19                                                                                              | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                                          | Es wird empfohlen, im nicht spezialisierten, z. B. hausärztlichen Setting eine Befragung von Angehörigen – falls verfügbar und nach Zustimmung des Betroffenen – zum Funktionsniveau der betroffenen Person zur Diagnostik einer Demenz oder leichten kognitiven Störung durchzuführen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität,<br>AUC bzgl. Alzheimer<br>Pathologie:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(110) PMID: 32441837                                                                                                                                                                                                                                                      |                       |
|                                                                                                 | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |

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

In einer amerikanischen Studie (Demenz: n = 2.589, leichte kognitive Störung: n = 2.510 Kontrolle: n = 5.958) zeigte sich eine Sensitivität von 84,5 % und eine Spezifität von 87,3 % (AUC: 92,7 %) für die Differenzierung von Menschen mit Demenz vs. Menschen ohne Demenz anhand der 4-Item-Version des MOCA sowie eine Sensitivität von 90,9 % und eine Spezifität von 88,6 % (AUC: 95,9 %) eines Angehörigenfragebogens zur Alltagsfunktionalität (Functional Activities Questionnaire, FAQ) für die gleiche Differenzierung. Die kombinierte Anwendung erbrachte eine Sensitivität von 91,7 % und eine Spezifität von 90,8 % (AUC: 97,0 %). Die Befragung der Angehörigen allein und die Kombination von beiden waren dem Kurztest allein signifikant überlegen (110).

In der gleichen Studie zeigte die 4-Item-Version des MOCA eine Sensitivität von 80,8 % und eine Spezifität von 80,0 % (AUC: 88,5 %) für die Differenzierung von Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung vs. Personen ohne kognitive Störung. Der Angehörigenfragebogen zur Alltagsfunktionalität (FAQ) zeigte für die gleiche Differenzierung eine Sensitivität von 80,0 % und eine Spezifität von 89,0 % (AUC: 87,7 %). Die kombinierte Anwendung erbrachte eine Sensitivität von 85,2 % und eine Spezifität von 85,7 % (AUC: 92,9 %). Die Kombination war beiden einzelnen Verfahren signifikant überlegen (110).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

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

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

*Konsistenz der Ergebnisse:* eine Studie

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

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

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

#### 4.3.1.4 Anlassloses Screening auf kognitive Beeinträchtigung bei beschwerdefreien Personen

| 20                                                                                                                                                                                                                                                                                | Empfehlung                                                                                                                                                                                                | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)                                                                                                                                                                                                                                          | Ein anlassloses Screening auf kognitive Beeinträchtigung bei Personen ohne kognitive Beschwerden und ohne Hinweis auf kognitive Störungen durch andere mittels kognitiver Kurztests wird nicht empfohlen. |                       |
| Evidenz für:<br>Nutzen und Schaden<br>von Screening in Bezug<br>auf die leichte kognitive<br>Störung und Demenz<br>(krankheitsbezogene<br>Lebensqualität,<br>Depressionssymptome,<br>Angstsymptome,<br>Nutzung des<br>Gesundheitssystems,<br>Vorausplanung):<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(111) PMID: 31792940<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(112) PMID: 32129963<br>(113)                                                                                                  |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                   |                       |

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

Fowler et al, 2020 (111) führten eine klinische Studie durch, bei der 4.005 Patient:innen (mittleres Alter: 74,2 Jahre) aus Hausarztpraxen randomisiert und auf das Vorliegen einer Demenz gescreent wurden. Es wurden die Endpunkte krankheitsbezogene Lebensqualität, Depressionssymptome, Angstsymptome, Nutzung des Gesundheitssystems und Vorausplanung über ein Jahr untersucht. Es fand sich kein Unterschied in den genannten Endpunkten zwischen den Personen, die eine Screening erhielten, und den Personen, die kein Screening erhielten (111).

In einem HTA-Bericht der US Agency for Healthcare and Quality für die US Preventive Services Task Forces wurden Schaden und Nutzen eines solchen Screenings im Vergleich zu keinem Screening untersucht. Die Analyse bezog sich auf Menschen über 65 Jahre. Die Autor:innen fanden nur die o. g. Studie von (111) zu den längsschnittlichen Fragen zu Nutzen und Schaden des Screenings. Zusätzlich bewerteten die Autoren die diagnostischen Kennwerte der Screening-Instrumente metaanalytisch und fanden ähnliche Ergebnisse wie die vorherige Metaanalyse (s. 4.3.1.1, 4.3.1.2). Außerdem wurden pharmakologische und nicht pharmakologische Therapieoptionen bewertet. Die Autor:innen kommen zu dem Schluss, dass

kognitive Kurztests geeignet sind, kognitive Störungen bei anlasslosem Screening aufzudecken, dass aber in der Gesamtheit kein Hinweis für einen ausreichenden Nutzen vorliegt, um ein anlassloses Screening auf kognitive Beeinträchtigungen zu empfehlen. Hinweise für Schaden liegen ebenfalls nicht vor (112).

Nach der WHO wird ein anlassloses Screening nur empfohlen, wenn (1) die Krankheit zuverlässig detektierbar ist, (2) die Krankheit ohne Früherkennung nicht rechtzeitig erkannt worden wäre und eine rechtzeitige Diagnose für eine erfolgreiche Behandlung notwendig ist, (3) die verfügbare Behandlung ausreichend wirksam ist, (4) die Erkrankung schwerwiegend ist und (5) die Screening-Tests sicher und mit hohem Vorhersagewert sind (113).

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

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

*Risiko für Bias:* hoch, eine Studie

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

*Konsistenz der Ergebnisse:* eine Studie

*Präzision:* gering, nur eine Studie in einem amerikanischen Hausarztsetting

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* kein signifikanter Gruppenunterschied

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellungen und Präferenzen

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

##### Ressourcen

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

### 4.3.2 Neuropsychologische Diagnostik im spezialisierten Setting

#### 4.3.2.1 Diagnostik der kognitiven Störung

| 21                                                                                                                                        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                                                                                    | Wir empfehlen, bei Personen mit Verdacht auf eine leichte kognitive Störung oder eine leichte Demenz eine neuropsychologische Diagnostik zur Erkennung und Beschreibung des kognitiven Defizits durchzuführen, auch wenn kognitive Kurztests unauffällige Befunde erbracht haben oder differenzialdiagnostische Fragestellungen beantwortet werden sollen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität und<br>Spezifität in Bezug auf<br>die Differenzierung von<br>Demenz bzw. MCI vs.<br>Kontrollen:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(114) PMID: 28940127                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |
|                                                                                                                                           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |

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

Beispielhaft zeigten sich in Bezug auf die neuropsychologische Testung des Gedächtnisses in einer Metaanalyse über 47 Studien, die Menschen mit Alzheimer-Demenz mit Kontrollpersonen verglichen, für den direkten Abruf eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 89 % und für den verzögerten Abruf eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 89 %. Für die leichte kognitive Störung zeigten sich für neuropsychologische Gedächtnistests bei 38 Studien eine metaanalytische Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 81 % für den direkten Abruf sowie eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 81 % für den verzögerten Abruf (114).

Bei fortgeschrittenen Demenzerkrankungen sollte die neuropsychologische Diagnostik nur für spezifische Fragestellungen eingesetzt werden, da in diesen Erkrankungsstadien

differenzialdiagnostische Aussagen auf Basis der Testergebnisse häufig nicht mehr möglich sind.

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

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

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

Für eine beispielhafte Liste mit Skalen und Tests siehe Tabelle 20 im Anhang, welche auf einer Umfrage des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e. V. basiert (105) und Tabelle 23 im Anhang.

Tabellarische Auflistungen beispielhafter neuropsychologischer Testverfahren finden sich in (115) oder (116), eine Auflistung der am häufigsten eingesetzten Verfahren in (105).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering

*Direktheit:* gegeben. Gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung

*Konsistenz der Ergebnisse:* hohe Konsistenz

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* entfällt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

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

Ressourcen, Verfügbarkeit

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



#### 4.3.2.2 Diagnostik der frühen Alzheimer-Krankheit

| 22                                                                                                                                        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑↑ stark dafür (A)                                                                                                | Wir empfehlen, bei Personen zur Erkennung einer Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung oder der leichten Demenz in der neuropsychologischen Diagnostik neben der formalisierten Erfassung des prämorbidem Leistungsniveaus und der Alltagsfunktionalität (ADL) das episodische Gedächtnis zusammen mit anderen Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie sprachlichen und visuell-räumlichen Fähigkeiten zu untersuchen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität und<br>Spezifität in Bezug auf<br>die Differenzierung von<br>Demenz bzw. MCI vs.<br>Kontrollen:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(114) PMID: 28940127<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(88) PMID: 33933186<br>(115)<br>(117) Recommendation 1.2.10<br>(108) PMID: 30047147                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
|                                                                                                                                           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |

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

In Bezug auf die neuropsychologische Testung des Gedächtnisses zeigten sich in einer Metaanalyse über 47 Studien, die Menschen mit Alzheimer-Demenz mit Kontrollpersonen verglichen, für den direkten Abruf eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 89 % sowie für den verzögerten Abruf eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 89 %. Für die leichte kognitive Störung zeigten sich für neuropsychologische Gedächtnistests bei 38 Studien eine metaanalytische Sensitivität von 72 % und eine Spezifität von 81 % für den direkten Abruf sowie eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 81 % für den verzögerten Abruf (114).

Der häufig verwendete Uhrentest zeigte in einer Metaanalyse über 18 Studien bei der Auswertung nach Shulman eine Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 75,7 % sowie eine Sensitivität von 72,6 % und eine Spezifität von 87,9 % bei der Auswertung nach Sunderland für die Differenzierung einer Demenz von gesunden Personen (108). Der Uhrentest erreicht somit nicht die diagnostische Genauigkeit eines gedächtnisbasierten Tests. Die International Working Group (IWG) zur diagnostischen Konzeption der Alzheimer-Krankheit weist darauf hin, dass in der frühen Phase der Alzheimer-Krankheit, insbesondere in der Phase der leichten kognitiven Störung bei Alzheimer-Krankheit, der beeinträchtigte Abruf auch unter Zuhilfenahme von Schlüsselreizen spezifisch für die hippocampale Funktionsstörung ist, die diese Krankheitsphase kennzeichnet (cued recall deficit) (88). Dies kann bei der neuropsychologischen Untersuchung bei Menschen mit Verdacht auf eine frühe

symptomatische Alzheimer-Krankheit berücksichtigt werden. Ferner werden in der Übersichtsarbeit die frühen Symptome der atypischen Formen der Alzheimer-Krankheit benannt (logopenische Aphasie, posteriore kortikale Atrophie), bei denen auch Tests der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, der Sprache und visuell-räumlicher Fähigkeiten zur Anwendung kommen sollten. Außerdem ergibt sich aus der gemeinsamen Untersuchung der genannten Bereiche ein umfassendes Bild des kognitiven Beeinträchtigungsprofils der einzelnen Patient:innen.

Eine Auswahl an demenzspezifischen Testbatterien und kognitiven Leistungstests zu den zu untersuchenden kognitiven Domänen ist in Tabelle 20 und Tabelle 21 im Anhang aufgelistet. Für Skalen und Test zur Erfassung von Alltagsfertigkeiten sowie von psychischen und Verhaltenssymptomen siehe Tabelle 22 im Anhang. Diese Auflistungen stammen von einer Erhebung durch das Deutsche Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e. V., bei welcher die neuropsychologischen Diagnose-Standards von deutschen Gedächtnisambulanzen erfasst wurden (105).

Für eine Auflistung beispielhafter neuropsychologische Testverfahren, eingeteilt nach Funktionen und Teilleistungen, siehe Tabelle 23 im Anhang.

Darüber hinaus sind zur Schätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus sprachbasierte Testverfahren wie der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) verfügbar. Da sprachbasierte Verfahren im Regelfall stark von formalisierten Bildungsinhalten beeinflusst sind, empfiehlt sich der ergänzende Einsatz von „Sozialformeln“, über die ein prämorbid IQ anhand von leicht zugänglichen soziodemografischen Daten geschätzt wird (115) (116).

Tabellarische Auflistungen beispielhafter neuropsychologischer Testverfahren finden sich in (115) oder (116), eine Auflistung der am häufigsten eingesetzten Verfahren in (105).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering

*Direktheit:* gegeben. Gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung

*Konsistenz der Ergebnisse:* hohe Konsistenz

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* entfällt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

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

Ressourcen, Verfügbarkeit

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

#### 4.3.2.3 Differenzialdiagnostik

| 23                                                                                                                                                                                                                                                                   | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                                                                                          | Wir schlagen vor, bei Personen mit Verdacht auf eine leichte kognitive Störung oder eine leichte Demenz zur Differenzialdiagnose eine neuropsychologische Diagnostik durchzuführen, die neben der formalisierten Erfassung des prämorbidem Leistungsniveaus und der Alltagsfunktionalität (ADL) eine Untersuchung des episodischen Gedächtnisses zusammen mit anderen Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie der sprachlichen und visuell-räumlichen Fähigkeiten umfasst. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität und<br>Spezifität in Bezug auf<br>die Differenzierung von<br>Alzheimer-Demenz und<br>Demenz mit Lewy-<br>Körper bzw.<br>subkortikaler<br>ischämisch-vaskulärer<br>Demenz bzw.<br>Frontotemporallappen-<br>Degeneration:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(118) PMID: 16980250<br>(119) PMID: 28595184<br>(120) PMID: 28005562<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(121) PMID: 24227657<br>(117) Recommendation 1.2.11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                      | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |

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

In einer Studie bei 106 Menschen mit post mortem bestätigter frontotemporaler Demenz zeigte sich eine weniger stark beeinträchtigte Gedächtnisleistung als bei 558 Menschen mit post mortem bestätigter Alzheimer-Demenz. Tests anderer kognitiver Domänen zeigten keine sicheren Unterschiede (120).

In einer Studie bei 69 Menschen mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu 20 Menschen mit subkortikaler vaskulärer Demenz, jeweils mit post mortem-Bestätigung, zeigte sich eine schlechtere Leistung im verzögerten Abruf der Menschen mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit (119).

In einer Stichprobe von 87 Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern und 138 Menschen mit Alzheimer-Demenz zeigte die neuropsychologische Untersuchung eine differenzialdiagnostisch korrekte Zuordnung mit einer Sensitivität von 83,3 % und einer Spezifität von 91,4 %. Aufmerksamkeitsstörungen und Störungen der visuellen Wahrnehmung

sprachen eher für Demenz mit Lewy-Körpern, wohingegen Gedächtnis- und Benennstörungen eher auf die Demenz bei Alzheimer-Krankheit hinwiesen (118).

Eine Faktorenanalyse über die neuropsychologischen Testergebnisse bei insgesamt 1.646 Patient:innen einer Gedächtnisambulanz identifizierte 7 kognitive Faktoren, die teilweise signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den diagnostischen Gruppen der Alzheimer-Demenz, der leichten kognitiven Störung, der Depression und der frontotemporalen Demenz zeigten. Die Gruppe der Menschen mit frontotemporaler Demenz umfasste allerdings nur 16 Personen (121).

Eine Auswahl an demenzspezifischen Testbatterien und kognitiven Leistungstests zu den zu untersuchenden kognitiven Domänen ist in Tabelle 20 und Tabelle 21 im Anhang aufgelistet. Für Skalen und Tests zur Erfassung von Alltagsfertigkeiten sowie von psychischen und Verhaltenssymptomen siehe Tabelle 22 im Anhang. Diese Auflistungen stammen von einer Erhebung durch das Deutsche Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) e. V., bei der die neuropsychologischen Diagnosestandards von deutschen Gedächtnisambulanzen erfasst wurden (105).

Für eine Auflistung beispielhafter neuropsychologische Testverfahren, eingeteilt nach Funktionen und Teilleistungen, siehe Tabelle 23 im Anhang.

#### **Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

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

*Direktheit:* gegeben. Die Kognition wird direkt mit der Pathologie in Verbindung gebracht

*Konsistenz der Ergebnisse:* sehr wenige post mortem validierte Studien

*Präzision:* gering, Latenz zwischen Testung und Diagnosebestätigung

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* entfällt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die sich in eine spezialisierte Einrichtung begeben und die in eine weitergehende Untersuchung einwilligen, ist der Wunsch nach einer

differenzialdiagnostischen Bewertung der kognitiven Störung mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben.

Ressourcen

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

#### 4.3.2.4 Diagnostik von Depressionssymptomen

| 24                                                                                             | Empfehlung                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                        | Wir schlagen vor, bei Personen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz Symptome einer Depression mittels klinischen Interviews und Fragebogen standardisiert zu erfassen. |                       |
| Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Erkennung von Depression bei Demenz:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(122) PMID: 28152174                                                                                                                                            |                       |
|                                                                                                | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                       |                       |

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

In einer Metaanalyse über 15 Studien zeigten sich für die Erkennung einer Depression bei Demenz für die Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) eine Sensitivität von 0.84 (95% KI = 0.73–0.91) und eine Spezifität von 0.80 (95 % KI = 0.65–0.90), für die 30-Item-Version der Geriatric Depression Scale (GDS) eine Sensitivität von 0.62 (95 % KI = 0.45–0.76) und eine Spezifität von 0.81 (95 % KI = 0.75–0.85) und für die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): eine Sensitivität von 0.86 (95 % KI = 0.63–0.96) und Spezifität von 0.84 (95% KI = 0.76–0.90) (122).

In Tabelle 22 und Tabelle 23 im Anhang ist ein Auszug von Skalen und Tests zur Erfassung einer Depressivität aufgelistet. Die Daten von Tabelle 22 basieren auf einer Umfrage des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e. V. im spezialisierten Setting (105).

##### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

###### Nutzen/Schaden

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

###### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* potenzieller Selektionsbias in Studien mit Bezugspersonen

*Direktheit:* gegeben. Die Instrumente messen die Symptome der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* hoch

*Präzision:* mittelgradig

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* entfällt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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



## 4.4 BLUT- UND LIQUORDIAGNOSTIK

### 4.4.1 Blutdiagnostik

| 25        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, im Rahmen der Basisdiagnostik kognitiver Störungen folgende Blutuntersuchungen durchzuführen: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, CRP, TSH, Vitamin B12, eGFR. |                       |
|           | Literatur: –                                                                                                                                                                                                      |                       |
|           | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                            |                       |

| 26        | Empfehlung                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, im Fall spezifischer Verdachtsdiagnosen gezielte weitergehende Laboruntersuchungen durchzuführen. |                       |
|           | Literatur: –                                                                                                     |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                          |                       |

Im Rahmen der ätiologischen Diagnostik einer Demenz oder auch einer leichten kognitiven Störung spielen Blutuntersuchungen eine Rolle bei der Erkennung einer Ursache kognitiver Störungen, die nicht durch eine primäre Demenzerkrankung ausgelöst sind. Höhergradig evidenzbasierte Aussagen dazu, welche Blutparameter bei der Abklärung von kognitiven Störungen einen Nutzen haben, können nicht getroffen werden. Angestrebt wird grundsätzlich festzustellen, ob Veränderungen des Blutbilds, Elektrolytstörungen, Krankheiten der Leber und der Nieren, Schilddrüsenerkrankungen, chronische Entzündungen oder ein Vitamin-B12-Mangel vorliegt.

Im Falle klinisch unklarer Situationen (z. B. atypische Symptomausprägung, inkl. jungen Manifestationsalters oder rascher Progredienz) oder spezifischer klinischer Verdachtsdiagnosen sollen gezielt weitergehende Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Beispiele hierfür sind: Differenzial-Blutbild, Blutgas-Analyse (BGA), Drogenscreening, Urinuntersuchungen, Lues-Serologie, HIV-Serologie, Konzentrationsmessungen von Phosphat, HBA1c, Homocystein, fT3, fT4, SD-Antikörper, Kortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B6, Borrelien-Serologie, Pb, Hg, Cu, Folsäure.

#### 4.4.2 Blutbasierte Biomarker für die Alzheimer-Krankheit

| 27                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                 | Neu<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)                                                                                                                                                                                                                                                                  | Wir empfehlen nicht, die Diagnostik von zerebraler Amyloidpathologie oder anderen neuropathologischen Aspekten neurodegenerativer Erkrankungen alleine auf blutbasierte, zugelassene Biomarker zu gründen. |                   |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Pathologie (alle):<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖<br><br>Abgrenzung zu anderen<br>Demenzen:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖<br><br>Diagnostischer und<br>klinischer Nutzen<br>(Änderung der<br>Diagnose,<br>Diagnosesicherheit,<br>Patientenmanagement):<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(123) PMID: 39068545<br>(124) PMID: 39533113<br>(125) PMID: 39583647                                                                                                                         |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                    |                   |

Es sind verschiedene blutbasierte Biomarker für die Alzheimer-Krankheit in Entwicklung und einige bereits CE-zertifiziert (s. u.). Einzelne werden bereits für Selbstzahler:innen angeboten. Bei sehr guten diagnostischen Werten in Studien ist die Einführung der ersten blutbasierten Marker für die Alzheimer-Krankheit in die klinische Versorgungspraxis neu. Daher sollte die Bestimmung von Amyloid oder anderen neuropathologischen Veränderungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausschließlich auf blutbasierten Markern fußen, sondern sollte durch etablierte Marker im Liquor oder PET abgesichert werden. Da die Interpretation eines Wertes klinische Informationen, die konkrete Fragestellung und Kenntnisse über einzelne Assays einbeziehen muss, sollte aktuell die diagnostische Interpretation nur unter Einbindung eines Experten/einer Expertin für die Biomarker-basierte Diagnostik der Alzheimer-Krankheit erfolgen.

Grundsätzlich gilt, dass die Validierung der Blutbiomarker bisher oft gegenüber gemischten Referenzstandards wie Liquor oder PET und nicht gegenüber post mortem neuropathologischen Studien durchgeführt wurde. Liquor und PET haben selbst keine 100-prozentige Genauigkeit. Dies ist bei der Interpretation der berichteten Sensitivitäten und Spezifitäten der Blutbiomarker zu berücksichtigen. Zu bedenken ist ferner, dass

Komorbiditäten (z. B. Niereninsuffizienz, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen) oder Komedikation Effekte auf die Konzentration der Biomarker haben können und damit zu falsch positiven oder falsch negativen Werten führen können (126, 127). Einen Einfluss auf die Messwerte können zusätzlich technische Aspekte der Probenaufbereitung, -lagerung und -verschickung haben, was unter dem Begriff der Präanalytik zusammengefasst wird. Vorgaben für die einzelnen angebotenen Verfahren sind zu beachten. Allgemeine Leitlinien sind in Entwicklung.

Der klinisch aktuell aussagekräftigste einzelne Marker ist pTau217 im Plasma als Korrelat der neuropathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Krankheit (128) der auf verschiedenen automatisierten Messplattformen bestimmbar ist. pTau217 ist kein spezifischer Amyloid- oder Tau-Biomarker. In frühen Erkrankungsstadien besteht eher eine Korrelation mit Amyloid-Pathologie, in späteren Stadien kann eine höhere Korrelation mit Tau nachgewiesen werden (128). Aus diesem Grund wird der Begriff „neuropathologische Veränderungen bei der Alzheimer-Krankheit“ in der Leitlinie bevorzugt.

In einer Metaanalyse von insgesamt 30 Studien konnte gezeigt werden, dass Plasma- als auch Liquor-pTau217 Amyloid- und Tau-PET-Ablagerungen nachweisen konnten. Plasma-pTau217 zeigte eine Sensitivität von 82 % für den Nachweis von Amyloid und 83 % für den Nachweis von Tau (Spezifität: 86 % bzw. 83 %). Plasma-pTau217 war bei der Erkennung von Amyloidablagerungen im PET vergleichbar mit Liquor-pTau217 (129).

In einer Studie mit einer multizentrischen hausarztbasierten Kohorte mit 208 Teilnehmenden zeigte sich bei einer prospektiven Bestimmung von pTau217 im Blut eine AUC von 0,97 mit einem positiven prädiktiven Wert von 86 % und einem negativen prädiktiven Wert von 96 % in Bezug auf die Erkennung von neuropathologischen Veränderungen. In der gleichen Arbeit wurden Proben einer prospektiven Kohorte (n = 398) untersucht, die einer sekundären Gedächtnisambulanz entstammten; hierbei zeigte sich eine AUC von 0,97 mit einem positiven prädiktiven Wert von 86 % und einem negativen prädiktiven Wert von 96 % (123).

In einer Studie über 6.896 Patient:innen aus insgesamt 6 Kohorten mit verschiedenen Referenzstandards zeigten sich in Abhängigkeit vom Alter positive prädiktive Werte für die Erkennung von Alzheimer-Pathologie bei Demenz zwischen 95 % und 98 % und negative prädiktive Werte zwischen 45 % und 61 %. In der gleichen Studie zeigten sich altersabhängig positive prädiktive Werte zwischen 68 % und 93 % und negative prädiktive Werte zwischen 75 % und 94 % bei Patient:innen mit leichter kognitiver Störung (124).

In einer Studie in 415 konsekutiven Patient:innen einer Gedächtnisambulanz mit unterschiedlichen Diagnosen zeigte pTau217 eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 91 % mit einer AUC von 0,78 für die Diskriminierung von Patient:innen mit einer Alzheimer-Pathologie und Kontrollpersonen (Personen mit einer rein subjektiven kognitiven Störung) (125).

Grundsätzlich ist anzumerken, dass es bisher keine allgemeingültigen Cut-Offs für pTau217 im Plasma gibt, die über alle Kohorten hinweg oder in der klinischen Praxis für alle unterschiedlichen Messverfahren in gleicher Form angewendet werden können.

Neben pTau217 werden u. a. auch A $\beta$ 42 und A $\beta$ 40 im Plasma gemessen und Quotienten aus den einzelnen Werten gebildet. Die Ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 im Plasma zeigt eine geringere Veränderung bei Amyloid-Positivität als pTau217 und daher häufig eine geringere diagnostische Genauigkeit. Die Präzision der Messung und damit die diagnostische Genauigkeit ist aber auch wesentlich von der Messtechnik abhängig (130).

#### *Blut-basierte Biomarker für die Alzheimer-Krankheit mit europäischer CE-Zertifizierung*

Das  $\beta$ -Amyloid 1-42 und 1-40 assay kit für das voll automatisierte HISCL-5000/HISCL-800 Automated Immunoassay System („HISCL-Series“) hat im Mai 2022 eine CE-Zertifizierung in der EU für die Bestimmung von A $\beta$ 42 und A $\beta$ 40 im Blut (Plasma) erhalten. Grundlage hierfür ist u. a. eine Studie mit Proben von 397 Patient:innen, die im Rahmen einer multinationalen Phase 3 klinischen Studie für das Medikament Elenbecestat rekrutiert wurden und die alle die klinische Diagnose einer leichten kognitiven Störung oder einer leichten Demenz hatten. Die Plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 Ratio prädizierte bei 197 Patient:innen Amyloid-Positivität mit einer Genauigkeit (AUC) von 0.94 sowie mit einer Sensitivität von 96.0 %, einer Spezifität von 83.5 %, einem positiven prädiktiven Wert von 85.7 % und einen negativen prädiktiven Wert von 95.3 %. In dem Validierungssample mit 200 Patient:innen wurden eine AUC von 0.87, eine Sensitivität von 88.0%, eine Spezifität von 72.0 %, ein positiver prädiktiver Wert von 75.9 % und ein negativer prädiktiven Wert von 87.7 % erzielt (131).

Im September 2022 wurde die CE-Zertifizierung für einen massenspektrometrischen und einen ELISA-basierten Test für A $\beta$ 42 und A $\beta$ 40 im Plasma erteilt. Die Messungen werden unter dem Namen ABtest-Service angeboten. Die Proben werden dabei gefroren an die Firma versendet und die Messungen nur dort durchgeführt. Eine Studie mit der massenspektrometrischen Methode zeigte bei einer spanischen Stichprobe von 200 Personen mit rein subjektiver kognitiver Störung (36 Amyloid-Positive) eine AUC von 0.87 für Amyloid-Positivität mit einer Sensitivität von 86.1 % und einer Spezifität von 80.5 % (132). Das Ergebnis wurde an einer koreanischen Stichprobe von 148 kognitiv gesunden Personen von denen 17 Amyloid-Deposition im PET aufwiesen, repliziert. Hier zeigte sich eine AUC von 0.86 (132). In einer zweiten Studie aus Korea bei insgesamt 580 Patienten mit Alzheimer-Demenz, leichter kognitiver Störung, zerebraler Amyloidangiopathie, subkortikaler vaskuläre Enzephalopathie und jungen und älteren Kontrollen zeigte die massenspektrometrische Methode eine AUC von 0.81 mit einem positiven prädiktiven Wert von 75.8 % und einem negativen prädiktiven Wert von 76.7 % für die Erkennung von Amyloid-Positivität mittel PET (133).

In 2024 hat ein weiterer Bluttest für die Alzheimer-Krankheit unter dem Namen PrecivityAD2 eine CE-Zertifizierung der EU erhalten. Der massenspektrometrische Test misst das Verhältnis von pTau217 zu nicht an Threonin217-phosphoryliertem Tau (npTau217) zu dem Quotienten A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 im Plasma. In Deutschland ist der Test aktuell noch nicht verfügbar.

In einer Vergleichsuntersuchung verschiedener A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Messungen im Plasma in einer schwedischen Kohorte mit 182 gesunden Personen und 104 Personen mit leichter kognitiver Störung sowie einer amerikanischen Validierungsstichprobe mit 51 kognitiv gesunden Personen, 51 Personen mit einer leichten kognitiven Störung und 20 Personen mit einer Alzheimer-Demenz zeigte das Verfahren von C2N die besten diagnostischen Kennwerte in Bezug eine positive A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Ratio im Liquor mit einer AUC von 0.86 und von 0.85 in der Validierungsstichprobe in Bezug auf PET (130).

Die Validierungsstudie für den PrecivityAD2-Test zeigte bei 583 Personen (307 PET amyloid-positiv) mit leichter kognitiver Störung oder leichter Demenz eine AUC von 0.94 (134).

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

#### Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Feststellung der ätiologischen Diagnose, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere durch Änderung der Diagnose in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung, u. a. mit Antidementiva. Ein potenzieller Schaden entsteht, wie bei jeder Diagnostik, durch Konsequenzen falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse. Das Risiko hierfür ist aufgrund der fehlenden Etablierung in der Versorgungspraxis, der fehlenden allgemeingültigen Cut-Offs und fehlerhafter Interpretation bei den blutbasierten Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit in besonderem Maße gegeben. Zusätzlich besteht das Risiko der durch Nebenwirkungen der Blutabnahme, das aber nach klinischer Erfahrung sehr gering und vorübergehend ist.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* moderat. Trotz einer bereits hohen Anzahl von Studien entstammen die meisten aus wenigen Zentren und wurden an einer begrenzten Anzahl von Kohorten bzw. Stichproben durchgeführt.

*Direktheit:* indirekt. Messung eines Blutparameters als Korrelat von zerebraler Amyloid-Pathologie

*Konsistenz der Ergebnisse:* hoch in Bezug auf diagnostische Genauigkeit. Metaanalysen und Einzelstudien weisen vergleichbare Ergebnisse auf. Robuste Messtechnik durch automatisierte Verfahren

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

*Publikations-Bias:* Verdacht vorliegend, da z. T. kommerziell finanziert

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Präferenz für die Feststellung der Ätiologie einer syndromal diagnostizierten Demenz oder einer leichten kognitiven Störung hat und ein angepasstes klinisches Management wünscht. Es ist davon auszugehen, dass eine Blutabnahme zu diesem Zweck als akzeptabel gilt.

#### Ressourcen

Der Zugang zu einer Blutabnahme ist breit möglich. Die genannten Tests sind in der Fläche aktuell nicht verfügbar. Sie werden von wenigen Laboren angeboten. Die Kostenübernahme durch Versicherungen muss im Einzelfall geklärt werden.

#### 4.4.3 Liquordiagnostik – allgemein

| 28        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, eine Liquordiagnostik zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung durchzuführen, wenn sich dafür Hinweise aus der Anamnese, dem körperlichen Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben. |                       |
|           | Literatur: –                                                                                                                                                                                                  |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                       |                       |

| 29        | Empfehlung                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, die Parameter des Liquorgrundprofils zu bestimmen, wenn eine Liquordiagnostik bei Demenz durchgeführt wird. |                       |
|           | Literatur: –                                                                                                               |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                    |                       |

Die Liquordiagnostik dient ebenfalls der Erkennung möglicher nicht primärer Demenzerkrankungen als Ursache einer kognitiven Störung (z. B. entzündliche Gehirnerkrankungen) und auch der Bestätigung der Alzheimer-Krankheit (s. 4.4.3.1).

##### 4.4.3.1 Liquorbiomarker für die Alzheimer-Krankheit

###### 4.4.3.1.1 Diagnostik der Alzheimer-Krankheit und Differenzialdiagnostik

| 30                                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑↑ stark dafür (A) | Wir empfehlen, eine Liquordiagnostik mit Bestimmung der Biomarker Aβ42, Gesamt-Tau und pTau in Fällen einer Demenz oder leichten kognitiven Störung mit unklarer Ursache nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und nach Ausschluss potenziell reversibler Ursachen zur ätiologischen Differenzialdiagnostik primärer Demenz-Erkrankungen (insbesondere bei Alzheimer-Krankheit, frontotemporaler Demenz, vaskulärer kognitiver Störung/Demenz), wenn das Ergebnis einen zu erwartenden Effekt auf das klinische Management hat. |                       |

|                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evidenz für:</b><br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer<br>Pathologie (alle):<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕                                          | <b>Literatur:</b><br>(135) PMID: 21694448<br>(136) PMID: 36096664<br>(137) PMID: 19465413<br>(138) PMID: 19863188<br>(139) PMID: 19296504                                                                                                                              |
| <b>Abgrenzung zu anderen<br/>Demenzen:</b><br>Hoch ⊕⊕⊕⊕                                                                                        | <b>Weitere Hintergrundliteratur:</b><br>(140) PMID: 29562530<br>(141) PMID: 24840572<br>(142) PMID: 32234072<br>(143) PMID: 24715863<br>(144) PMID: 31914216<br>(145) PMID: 27068280<br>(146) S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik (AWMF-Reg.Nr.: 030-141) |
| <b>Diagnostischer und<br/>klinischer Nutzen<br/>(Änderung der<br/>Diagnose,<br/>Diagnosesicherheit,<br/>Patientenmanagement):</b><br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 97 % (starker) Konsens                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Liquorbiomarker erlauben eine quantitative Analyse von Proteinen und Peptiden, die eng mit der molekularen Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit assoziiert sind. Die drei wesentlichen in der Alzheimer-Diagnostik verwendeten Liquorbiomarker sind Aβ42, pTau und Gesamt-Tau. Die häufigste in der klinischen Diagnostik verwendete Variante von pTau ist pTau 181.

Es finden sich typischerweise im Vergleich zu gesunden Personen erniedrigte Werte von Aβ42. Als wahrscheinliche Ursache hierfür wird die Einlagerung von Aβ42 in lösliche Aβ-Oligomere und die neuritischen Plaques angenommen. Die Verwendung des Quotienten Aβ42/40 ist bezüglich der Feststellung einer Amyloid-Pathologie der alleinigen Quantifizierung von Aβ42 überlegen.

Die Konzentration von pTau 181 im Liquor ist bei der Alzheimer-Krankheit erhöht, was primär in Zusammenhang mit der Ausbildung von Neurofibrillen durch hyperphosphoryliertes Tau (pTau) und deren Freisetzung durch neuronale Schädigung gebracht wird. Gesamt-Tau ist im Liquor ebenfalls erhöht, was als eher unspezifischer Indikator einer neuronalen Schädigung gewertet wird (140).

Durch die Entwicklung und den Einsatz automatisierter Analysesysteme können die Parameter mit hoher Reliabilität und vergleichbar über Labore hinweg gemessen werden (142, 144). Zu beachten sind die jeweiligen Vorgaben zur Abnahme, Verarbeitung, Lagerung und Versand des Liquors, die eingehalten werden müssen, um verlässliche Messungen zu erhalten. Eine Abstimmung mit dem Labor, in dem die Liquormessungen durchgeführt werden, wird empfohlen.

In Bezug auf die Durchführung der Liquorentnahme wird auf die S1-Leitlinie zur Lumbalpunktion der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, AWMF-Reg.Nr.: 030-141) verwiesen (146).



Zahlreiche weitere Liquorbiomarker, insbesondere für die Alzheimer-Krankheit, aber auch für andere Demenzformen sind in Entwicklung. Ein regelhafter Einsatz dieser neuen Biomarker in der klinischen Praxis wird aber aktuell noch nicht empfohlen.

*Sensitivität und Spezifität der Liquorbiomarker A $\beta$ 42, pTau und Gesamt-Tau in Bezug auf die post-mortem Alzheimer-Pathologie*

Cure et al. fassten in einer Metaanalyse 20 Studien zu verschiedenen Biomarkern mit post-mortem-Validierung zusammen (141). Es wurden 2 Studien zu Liquorbiomarkern berichtet (138, 139).

In der Studie von Shaw et al. zeigte sich bei 56 Menschen mit Alzheimer-Krankheit und 52 Kontrollpersonen für A $\beta$ 42 eine Sensitivität von 96.4 %, eine Spezifität von 76.9 % und eine Genauigkeit von 87 %, für pTau 181 eine Sensitivität von 67.9 %, eine Spezifität von 73.1 % und eine Genauigkeit von 70.4 % sowie für Gesamt-Tau eine Sensitivität von 69.6 %, eine Spezifität von 92.3 % und eine Genauigkeit von 80.6 % in Bezug auf das Vorliegen der Alzheimer Pathologie (139).

In der zweiten Studie bei 47 Menschen mit Alzheimer-Demenz und 43 Personen ohne Demenz zeigten sich in Bezug auf die post-mortem-Alzheimer-Pathologie für A $\beta$ 42 eine Sensitivität von 84 %, eine Spezifität von 72 % und eine Genauigkeit von 72 %. Gesamt-Tau und pTau zeigten unter Einbezug einer Gruppe von Menschen mit Nicht-Alzheimer-Demenz keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen, sodass keine diagnostischen Kennwerte berichtet wurden (138).

*Sensitivität und Spezifität der Liquorbiomarker A $\beta$ 42, pTau und Gesamt-Tau bei Menschen mit Demenz in Bezug auf die klinische Diagnose einer Alzheimer-Demenz*

In einem Meta-Review über zwei Metaanalysen zur Differenzierung von Menschen mit Alzheimer-Demenz und gesunden Kontrollen berichteten Ferreira et al. eine Sensitivität für A $\beta$ 42 von 80 % (95 % KI: 73 %–85 %) mit einer Spezifität von 82 % (95 % KI: 74–88 %) (eine Metaanalyse, (135)), Sensitivitäten für pTau von 78 % (95 % KI: 71–84 %) und 80 % (95 % KI: 70–87 %) mit Spezifitäten von 88 % (95 % KI: 84–91 %) und 83 % (95 % KI: 75–88 %) (2 Metaanalysen, (135, 137)) sowie eine Sensitivität für Gesamt-Tau von 82 % (95 % KI: 76–87 %) und eine Spezifität von 90 % (95 % KI: 86–93 %) (eine Metaanalyse, (135)). Für die kombinierte Anwendung von A $\beta$ 42 und Gesamt-Tau wurden eine Sensitivität von 89 % (95 % KI: 84–92 %) und eine Spezifität von 87 % (95 % KI: 83–90 %) berichtet (143).

In einer Metaanalyse über 131 Studien zu A $\beta$ 42 mit insgesamt 9.949 Patient:innen und 6.841 Kontrollpersonen berechneten Olsson et al. die Ratio aus A $\beta$ 42 (Patient:innen)/A $\beta$ 42 (Kontrollen) mit 0.56 (95 % KI: 0.55–0.58,  $p < 0.001$ ). Mit dem gleichen Ansatz zeigte die Gruppe über 89 Studien zu pTau mit 7.498 Patient:innen und 5.126 Kontrollen eine Ratio von 1.88 (95 % KI: 1.79–1.97,  $p < 0.001$ ) und über 151 Studien mit 11.341 Patient:innen und 7.086 Kontrollen für Gesamt-Tau eine Ratio von 2.54 (95 % KI: 2.44–2.64,  $p < 0.001$ ) (145).

*Sensitivität und Spezifität der Liquorbiomarker A $\beta$ 42, pTau, Gesamt-Tau oder der Ratios bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Alzheimer-Krankheit in Abgrenzung zu einer Nicht-Alzheimer-Pathologie*

Bei der Differenzierung von Pathologien bei Demenzerkrankungen ist zu bedenken, dass die klinischen Syndrome nicht vollständig mit der Neuropathologie überlappen. Bei der Demenz mit Lewy-Körper liegt z. B. häufig auch eine Alzheimer-Pathologie vor. Auch bei vaskulärer

Demenz kann eine Alzheimer-Pathologie zusätzlich vorliegen. Bei der frontotemporalen Demenz gibt es die Unterform der logopenischen Aphasie, die zum überwiegenden Teil durch die Alzheimer-Krankheit bedingt ist.

In einer Metaanalyse zu Liquor-A $\beta$ 42 in der Differenzierung einer Alzheimer-Demenz von anderen Demenzen berichteten Kokkinou et al. für die Differenzierung der Alzheimer-Demenz von der vaskulären Demenz eine Sensitivität von 79 % (95 % KI 0.75–0.83) und eine Spezifität von 69 % (95 % KI 0.55–0.81) bei 11 Studien mit insgesamt 1.151 Teilnehmenden, davon 941 mit Alzheimer-Demenz. Für die Differenzierung der Alzheimer-Demenz von der frontotemporalen Demenz zeigten sich eine Sensitivität von 85 % (95 % KI 0.79–0.89) und eine Spezifität von 72 % (95 % KI 0.55–0.84) bei 17 Studien mit 1.948 Teilnehmenden, davon 1.371 mit Alzheimer-Demenz. Bei dem Vergleich der Alzheimer-Demenz mit der Demenz mit Lewy-Körpern zeigte sich eine Sensitivität von 76 % (95 % KI 0.69–0.82) und eine Spezifität von 67 % (95 % KI 0.52–0.79) bei 9 Studien mit 1.929 Teilnehmenden von denen 1.521 eine Alzheimer-Demenz hatten (147).

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

Gesamt-Tau war am höchsten in der Gruppe der Menschen mit Alzheimer-Demenz und differenzierte gegenüber der Demenz mit Lewy-Körpern mit einer Sensitivität von 73 % und einer Spezifität von 90 %, gegenüber der frontotemporalen Demenz mit einer Sensitivität und Spezifität von 74 % und gegenüber der vaskulären Demenz mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 83 %. Die Konzentration von pTau war ebenfalls am höchsten in der Gruppe der Menschen mit Alzheimer-Demenz. In Abgrenzung zur frontotemporalen Demenz zeigten sich eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 83 %. Im Vergleich der Alzheimer-Demenz zur vaskulären Demenz zeigten sich eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 78 % (148).

In einer klinischen Studie mit insgesamt 631 Fällen mit Alzheimer-Demenz und 267 Fällen von anderen Demenzen berichteten Duits et al. eine AUC von 0.8 für A $\beta$ 42, von 0.81 für pTau und von 0.79 für Gesamt-Tau. Für die Ratio pTau/A $\beta$ 42 zeigte sich eine AUC von 0.86 und für Gesamt-Tau/A $\beta$ 42 eine von 0.85 (149).

In einer Übersichtsarbeit zur Tau-Pathologie bei der Demenz mit Lewy-Körper und bei der Parkinson-Demenz wurde berichtet, dass bei 66 % von insgesamt 1.511 Autopsien bei Demenz mit Lewy-Körpern und bei 52 % von insgesamt 433 Autopsien von Menschen mit Parkinson-Demenz eine Tau-Pathologie von Braak-Stadium 3 oder höher gefunden wurde. Die Übersichtsarbeit berichtet ferner, dass bei 28 % von insgesamt 925 Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern und bei 15 % von insgesamt 172 Menschen mit Parkinson-Demenz ein erhöhtes pTau im Liquor beschrieben wurde (150).

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

In einer Metaanalyse zu den klinischen Effekten von Liquorbiomarkern im Kontext von Demenz über 17 Studien mit insgesamt 2.090 Patient:innen und 593 Klinikern zeigte sich eine Änderung der Diagnose in 25 % aller Fällen (95 % KI: 14–37 %). Es zeigte sich eine Zunahme der diagnostischen Sicherheit bei 14 % (95 % KI: 9–18 %) und ein Gesamtanteil von 31 % (95 % KI: 12–50 %), bei denen es zu einer Änderung des klinischen Managements kam (136).

*Nebenwirkungen einer Lumbalpunktion*

Das Schadensrisiko durch eine Lumbalpunktion im Kontext einer Gedächtnisambulanz wurde in Europa in einer multizentrischen Studie (23 Zentren) bei 3.868 Patient:innen untersucht. Postpunktionell berichteten 17% Rückenschmerzen im Bereich der Einstichstelle, 19% Kopfschmerzen, davon 9% in Form des typischen postpunktionellen Kopfschmerzsyndroms. 0.3% (11 Personen) erhielten leitliniengemäß einen Blut-patch, 0.7% (23 Patient:innen) wurden hospitalisiert. Der wesentliche Risikofaktor für Kopfschmerzen waren Kopfschmerzen in der Vorgeschichte. Die Nutzung einer atraumatischen Nadel (war nicht bei allen Zentren der Fall) und ein Alter > 65 Jahre waren schützende Faktoren (151). Insgesamt besteht somit neben dem Schmerz bei der Punktion selbst ein Risiko für Nebenwirkungen. Schwerwiegende bzw. irreversible Nebenwirkungen treten nicht auf bzw. sind seltene einzelne Ereignisse.

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

Nutzen/Schaden

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

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

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

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

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat in Bezug auf diagnostische Genauigkeit. Metaanalysen und Einzelstudien weisen vergleichbare Ergebnisse auf. In jüngerer Zeit methodischer Fortschritt in Bezug auf Stabilität der Messungen über Zentren

hinweg durch automatisierte Verfahren. Dadurch höhere Konsistenz bei neueren Studien

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

## 4.4.3.1.2 Anwendung von Biomarker-Ratios im Vergleich zu einzelnen Biomarkern

| 31                                                                                                                                                                           | Empfehlung                                                                                                                                                                                      | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                      | Wir schlagen vor, die Ratio Aβ42/40 im Liquor zur Feststellung einer Amyloid-Pathologie bevorzugt gegenüber der Messung von Aβ42 allein einzusetzen.                                            |                       |
| Evidenz für:<br><br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Pathologie, Amyloid<br>Pathologie:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖<br>Abgrenzung zu anderen<br>Demenzen:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(152) PMID: 30847359<br>(153) PMID: 31010420<br>(147) PMID: 33566374<br>(148) PMID: 21342021<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(149) PMID: 24721526<br>(154) PMID: 15123331 |                       |
|                                                                                                                                                                              | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                         |                       |

| 32                                                                                                                                                        | Empfehlung                                                                                                                                                                         | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                   | Wir schlagen vor, die Ratio Aβ42/pTau oder Aβ42/Gesamt-Tau im Liquor zur Feststellung einer Alzheimer-Pathologie bevorzugt gegenüber der Messung der einzelnen Marker einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br><br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Pathologie, Amyloid-<br>Pathologie/Abgrenzung<br>zu anderen Demenzen:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(149) PMID: 24721526<br>(139) PMID: 19296504<br>(148) PMID: 21342021<br>(155) PMID: 33969174<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(150) PMID: 33260030            |                       |
|                                                                                                                                                           | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                             |                       |

Im Gegensatz zur Konzentration von Aβ42 im Liquor geht man davon aus, dass die Konzentration von Aβ40 auch bei Vorliegen von Alzheimer-Pathologie unverändert bleibt (154). Aβ40 ist ein Maß für die Gesamt-Aβ-Konzentration und kann daher zur individuellen Normierung herangezogen werden, wobei ein Quotient Aβ42/Aβ40 gebildet wird. In einer post mortem-Validierungsstudie bei 211 Patient:innen konnte bestätigt werden, dass die Liquor-Ratio Aβ42/Aβ40 eine höhere diagnostische Genauigkeit für die Alzheimer-Pathologie

mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 88 % (AUC: 0.90) aufwies als A $\beta$ 42 allein mit einer Sensitivität von 76 % und einer Spezifität von 77 % (AUC: 0.81) (152).

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

In Bezug auf die Korrespondenz von A $\beta$ 42 mit Amyloid-PET-Positivität berichten die Autor:innen in vier Studien die AUC zwischen 0.81 und 0.92. Bei der Ratio A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 werden AUC von 0.91–0.98 berichtet.

In den direkten Vergleichen innerhalb der einzelnen Studien zeigten sich für beide Fragestellungen (Differenzierung Alzheimer-Krankheit vs. keine Alzheimer-Krankheit und Korrespondenz mit Amyloid-PET) nahezu durchgehend höhere AUC-Werte für die Ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 als für A $\beta$ 42 allein (153).

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

In einer Studie bei 56 Menschen mit Alzheimer-Krankheit und 52 Kontrollpersonen mit post mortem-Validierung wurden für die Ratio A $\beta$ 42/Gesamt-Tau eine Sensitivität von 85.7 %, eine Spezifität von 84.6 % und eine Genauigkeit von 85.2 % gezeigt. Für die Ratio A $\beta$ 42/p-Tau 181 zeigten sich eine Sensitivität von 91.1 %, eine Spezifität von 71.2 % und eine Genauigkeit von 81.5 % (139).

Auf den neuen automatisierten Biomarker-Plattformen zeigten Willemse et al. in Bezug auf Amyloid-PET-Positivität eine AUC für beide Verfahren für A $\beta$ 42 allein von jeweils 0.88. Hingegen zeigte die Ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 AUC von 0.93 bzw. 0.94, die Ratio A $\beta$ 42/pTau181 AUC von 0.95 bzw. 0.96 und die Ratio A $\beta$ 42/Gesamt-Tau AUC von jeweils 0.94 (155).

In einer klinischen Stichprobe von 1.385 Fällen mit einer Validierungskohorte von 1.442 Fällen berichtet Duits et al. für den Vergleich von Alzheimer-Demenz (631 Fälle) mit nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen (251 Fälle) eine AUC von 0.91 für A $\beta$ 42, von 0.83 für pTau und von 0.88 für Gesamt-Tau. Für die Ratios pTau/A $\beta$ 42 zeigte sich eine AUC von 0.92 und für die Ratio Gesamt-Tau/A $\beta$ 42 eine von 0.92. In der Arbeit wurden weitere komplexe Formeln berechnet (Hulstaert, Mulder, Mattsson, Schoonenboom), die alle vergleichbare AUC von 0.92 bzw. 0.93 zeigten (149).

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

##### Nutzen/Schaden

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

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

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat, im Wesentlichen Forschungskohorten

*Direktheit:* direkter Vergleich von Biomarker-Ratios mit einzelnen Biomarkern

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat in Bezug auf Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

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

Ressourcen

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



#### 4.4.3.1.3 Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit Liquorbiomarkern

| 33        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Menschen mit leichter kognitiver Störung, die nach Aufklärung eine Schätzung ihres individuellen Demenzrisikos haben möchten, kann eine Liquordiagnostik mit Bestimmung der Biomarker für die Alzheimer-Krankheit mit Ergebnisinterpretation durch einen Experten und Aufklärung über die Unsicherheit der Schätzung sowie mögliche psychische Belastung als Folge des Ergebnisses angeboten werden. |                       |
|           | Literatur:<br>(85) PMID: 33760039<br>(156) PMID: 32588971<br>(157) PMID: 31322563                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                       |
|           | 95 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |

#### Begründungstext für die negative Einschätzung seitens der DEGAM

Die Belege für einen positiven Entscheid erscheinen der DEGAM zu schwach für einen Vorschlag, auch wenn es nur als kann-Option genannt ist. Die Grade-Bewertung "Es besteht ein Risiko für psychische Belastung durch das Wissen um ein erhöhtes Risiko für eine Demenz." erscheint uns ausreichend für eine Ablehnung (59, 85, 158).

Manche Personen mit einer leichten kognitiven Störung stellen sich ärztlich vor, um zu erfahren, welches Risiko sie haben, zu einem späteren Zeitpunkt eine Demenz zu entwickeln, was eine zusätzliche Information über die Feststellung der Alzheimer-Krankheit bei leichter kognitiver Störung durch Biomarker hinaus ist. Dieser Wunsch kann bei Menschen mit leichter kognitiver Störung auch in Abwesenheit von Therapie, die ein Fortschreiten zu einer Demenz verzögern können, bestehen. Für die Prognostik in Bezug auf Demenz bei leichter kognitiver Störung gilt, dass bei unauffälligem Biomarkerstatus das Risiko für eine Demenz in den kommenden Jahren bei ca. 10 % oder weniger liegt, während das Risiko bei Nachweis von Amyloid-Pathologie und pathologischen pTau-Werten im Liquor bei > 90 % innerhalb von 5 Jahren liegt (159).

Die Frage, die sich stellt, ist, ob Menschen mit leichter kognitiver Störung durch eine solche Prädiktion Schaden nehmen können. Die Frage des Nutzens und Schadens durch eine Biomarker-basierte Schätzung des Demenzrisikos bei Menschen mit leichter kognitiver Störung wurde in Studien mit Amyloid-PET untersucht, die in ihrer Aussagekraft vergleichbar sind und die stellvertretend für Liquoruntersuchungen hier vorgestellt werden.

Die Aufklärung über den Biomarkerstatus und das damit verbundene Risiko für eine kognitive Verschlechterung und Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Störung wurden in einer



randomisierten klinischen Studie bei 82 Dyaden (Patient:innen, Angehörige) untersucht, wobei die Hälfte die Möglichkeit einer Amyloid-PET-Bildgebung erhielt. Beide Gruppen wurden umfassend über das Risiko für eine Demenz bei leichter kognitiver Störung aufgeklärt. Die Amyloid-PET-Gruppe erhielt zusätzlich vor und nach der Untersuchung eine umfassende Aufklärung über die Aussagekraft der Untersuchung, inklusive der Möglichkeit der Bestimmung des Demenzrisikos. Vier Wochen, 24 Wochen und 52 Wochen nach Aufklärungen wurde psychische Symptome erhoben.

In der Gruppe, die die Möglichkeit einer Amyloid-PET-Bildgebung erhielt ( $n = 39$ ), entschieden sich 37 Patient:innen nach Aufklärung für die Untersuchung, wovon eine Dyade keine Ergebnisse erhalten wollte. Von den ausgewerteten Patient:innen waren 12 Amyloid-positiv und 24 Amyloid-negativ. Es zeigten sich in keiner der Gruppen bei den Patient:innen oder den Angehörigen klinisch relevante Zunahmen von Depressions- oder Angstsymptomen. In der Gruppe der Amyloid-Positiven zeigten sich bei den Patient:innen höhere Werte auf einer Impact-of-Event-Skala (Impact of Event Scale, IES), die über die Zeit wieder abnahmen. Auf einer Skala zur Messung der psychologischen Effekte von der Mitteilung genetischer Risiken für die Alzheimer-Krankheit (Impact of Genetic Testing in Alzheimer's Disease, IGT-AD) zeigte sich eine Zunahme bei den Amyloid-positiven Patient:innen sowohl in der Distress-Skala als auch in der Skala der positiven Effekte. Bei den Angehörigen der Amyloid-Positiven zeigte sich eine Abnahme der self efficacy im Umgang mit der leichten kognitiven Störung über die Zeit (156).

In einer Studie zur Erfassung von Symptomen im Alltag mittels Ecological Momentary Assessment (EMA) wurden insgesamt 24 Menschen mit leichter kognitiver Störung innerhalb von 14 Tagen nach Mitteilung des Amyloid-Status angerufen und nach psychischen Symptomen gefragt. Es fand sich weder in der Gruppe der Amyloid-Positiven ( $N = 12$ ) noch in der Gruppe der Amyloid-Negativen ( $n = 12$ ) eine relevante Zunahme von Depressions- oder Angstsymptomen (157).

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

Es zeigte sich keine erhöhte Suizidrate in der Gruppe der Personen mit leichter kognitiver Störung oder bei den Personen mit Demenz. Eine länger zurückliegende Demenzdiagnose war mit einem reduzierten Suizidrisiko assoziiert. In Bezug auf Suizidversuche ohne Todesfolge zeigte sich eine Risikoerhöhung bei Personen mit einer kurz zurückliegenden Diagnose einer leichten kognitiven Störung ( $n = 138$ , 0.7%) oder einer Demenz ( $n = 400$ , 0.6%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $n = 253$ , 0.4%). Diese Unterschiede waren jeweils signifikant (leichte kognitive Störung: HR, 1.34; 95% KI: 1.09–1.65;  $P = .005$ ; Demenz: HR, 1.23; 95% KI, 1.05–1.44;  $P = .01$ ). Es bestand kein Zusammenhang mit kodierten psychiatrischen Diagnosen. Es zeigte sich keine signifikante Erhöhung bei länger zurückliegenden Diagnosen (85).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### **Niedrig**

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

*Direktheit:* indirekt. Es werden Konstrukte von Effekten gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Studienanzahl, schwache Konsistenz

*Präzision:* gering. Kleine Stichproben zu einzelnen Fragebögen

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

## 4.5 STRUKTURELLE BILDGEBUNG

### 4.5.1 Ausschluss potenziell reversibler Ursachen einer Demenz

| 34        | Empfehlung                                                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir schlagen vor, im Rahmen der Erstdiagnostik, u. a. zum Ausschluss potenziell reversibler Ursachen einer Demenz, eine strukturelle Bildgebung des Gehirns durchzuführen. |                       |
|           | Literatur:<br>(160) V20-03D<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(161) PMID: 14557220<br>(162) PMID: 11025796<br>(163) PMID: 24592296                                   |                       |
|           | 94 % Konsens                                                                                                                                                               |                       |

#### Ergänzung der DEGAM zum Hintergrundtext vor dem Hinweis auf die IQWiG-Recherche

Andererseits gibt es keinen Nachweis, dass eine Bildgebung insgesamt nützt (siehe IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1012). Wenn es aufgrund der Anamnese, dem klinischen Befund oder Labordiagnostik Hinweise auf eine spezifische Ursache gibt, ist eine Bildgebung dagegen eindeutig indiziert.

In der klinischen Praxis wird eine zerebrale strukturelle Bildgebung im Rahmen einer Demenzdiagnostik häufig durchgeführt, um potenziell reversible Ursachen einer Demenz zu erkennen. Das IQWiG wurde von der Leitliniengruppe beauftragt den potenziellen Nutzen und den potenziellen Schaden einer bildgebenden Untersuchung in dieser Indikation zu bewerten für den Fall, dass sich kein spezifischer klinischer Verdacht auf eine potenziell reversible Ursache vorliegt und dass davon auszugehen wäre, dass bei Aufdeckung einer möglichen reversiblen Ursache auch tatsächlich eine Behandlungsoption bestünde.

Grundlage der Formulierung dieser Frage ist, dass nach einem kanadischen HTA-Bericht klinische Zeichen oder klinische Algorithmen nicht voraussagen, wer einen potenziellen Nutzen von zerebraler Bildgebung hat. Die Autoren haben hierfür insgesamt 15 Studien ausgewertet und beziehen sich wesentlich auf die Studien von (162) und (161), ergänzt um zwei weitere Einzelzentrumsstudien aus Gedächtnisambulanzen mit 210 und 146 Patient:innen. Sie betonen die heterogene Datenlage und das Fehlen von Studien aus dem hausärztlichen Bereich. Sie kommen zu dem Schluss, dass der klinische Nutzen von struktureller Bildgebung am größten bei vermuteter gemischter Ätiologie der Demenz und bei diagnostischer Unsicherheit auch im Verlauf ist. Der Nutzen ist wahrscheinlich am geringsten bei Personen, die die klinischen Kriterien einer Alzheimer-Demenz erfüllen. (Ontario Health Technology Assessment Series, 14; No. 1, (163)).

Die genannte Studie analysierte (162) die Häufigkeit potenziell reversibler Ursachen einer Demenz, die mittels struktureller Bildgebung diagnostiziert werden können, sowie Sensitivität und Spezifität klinisch-symptomatischer Algorithmen. In der Arbeit wurden sieben Studien mit insgesamt 1.505 Patient:innen aus Gedächtnisambulanzen oder Krankenhäusern zusammengefasst, die die Häufigkeit von radiologisch zu diagnostizierenden potenziell reversiblen Demenzursachen berichteten. Über alle Studien zusammen betrug die Häufigkeit 5,6 %. Die Häufigkeit innerhalb einzelner Studien reichte von 0 % bis 10,4 %. Es wurden nur Arbeiten eingeschlossen, die einen klinischen Vorhersagealgorithmus in Bezug auf das Vorliegen eines solchen Befunds berichteten. Darauf basierend, wurden verschiedene Prädiktionsalgorithmen entwickelt und an einer hypothetischen Kohorte von 1.000 Menschen mit einer Frequenz von potenziell mittels Bildgebung zu identifizierenden reversiblen Demenzursachen von 5 % getestet. Einer von sechs Algorithmen zeigte eine Sensitivität von > 85 %. Keiner zeigte eine Spezifität von > 85 %. Alle zeigten einen positiven prädiktiven Wert (PPW) von < 15 %. Zwischen 6 und 44 Personen der hypothetischen 50 Personen (5 %) wurden je nach Algorithmus klinisch identifiziert als Personen, die eine potenziell reversible Ursache einer Demenz haben, die bildgebend darstellbar ist (162).

In der Metaanalyse von Clarfield et al. (161) über 39 Studien aus den Jahren 1987–2001 mit insgesamt 5.620 Menschen mit Demenz wurde ebenfalls die Häufigkeit potenziell reversibler Demenzursachen darstellten. 23 Studien berichteten Verlaufsdaten. Im Durchschnitt aller Studien betrug die Häufigkeit potenziell reversibler Demenzursachen 9 %. In den Studien, die Verlaufsdaten berichteten, zeigte sich eine Besserung oder Remission bei 0,6 %.

In einer unabhängigen konsekutiven Fallserie von 1.000 Patient:innen einer dänischen Gedächtnisambulanz hatten 432 Personen die Diagnose einer Demenz. Hiervon wiesen 15 Personen einen Normaldruckhydrozephalus und 8 Personen eine intrakranielle Raumforderung als potenziell reversible Hauptursache der Demenz (4 %) (164).

Auszug aus IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1012 (Auftrag: V20-03D) – Strukturelle Bildgebung, vollständiger Bericht s. (160):

**Fragestellung**

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

**Methoden**

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

**Kriterien für den Einschluss von Studien****Population**

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

### **Prüf- und Vergleichsintervention**

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

### **Endpunkte**

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

- Therapieänderung infolge eines Befundes aufgrund einer strukturellen Bildgebung
- Unerwünschte Ereignisse
- Hätten zur Beurteilung verwertbare Ergebnisse zu weiteren Endpunkten wie z. B. Demenzsymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgelegen, hätten diese ebenfalls einbezogen werden können.

### **Studientypen**

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

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

Da RCTs nicht in ausreichender Zahl und/oder Qualität für einen Vergleich vorlagen, wären auch Studien niedrigerer Evidenzstufe (wie vergleichende Kohortenstudien) in die Evidenzdarstellung einbezogen worden

### **Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Publikationssprache**

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### **Publikationszeitraum**

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

### Ergebnis

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

Da keine Studien eingeschlossen werden konnten, fehlen entsprechend Daten zu den Endpunkten. Die fehlende Evidenz weist auf einen zukünftigen Forschungsbedarf hin. ((160) V20-03D)

#### 4.5.2 CCT und MRT zur Darstellung vaskulärer Läsionen im Rahmen der ätiologischen Demenzdiagnostik

| 35                                                                                                                                                                                            | Empfehlung                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                       | Wir schlagen vor, eine MRT im Vergleich zu einer CT bevorzugt für die strukturelle Bildgebung im Rahmen der ätiologischen Demenzdiagnostik einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. vaskulärer<br>Demenz: Niedrig<br>⊕⊕⊖⊖ Interrater-<br>Übereinstimmung bzgl.<br>Läsionen und Atrophie<br>der weißen Substanz:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(165) PMID: 22672344<br>(166) PMID: 29576397                                                                                              |                       |
|                                                                                                                                                                                               | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                  |                       |

In einer Metaanalyse von 7 Autopsie- und 31 Nicht-Autopsie-Studien verglichen (165) die Sensitivität und Spezifität von CT und MRT für die Diagnose einer in den meisten Studien mit NINDS-AIREN-Kriterien diagnostizierten vaskulären Demenz. Die Sensitivität und Spezifität für entsprechende vaskuläre Läsionen waren 71 % (95 % KI: 53–85 %) und 55 % (95 % KI: 44–66 %) in 11 CT-Studien. Die Sensitivität und die Spezifität in 6 MRT-Studien waren 95 % (95 % KI: 87–98 %) und 26 % (95 % KI: 12–50 %). Die Gesamtzahl der Patient:innen betrug 4.377.

In einer Untersuchung von Ferguson et al. (166) wurden MRT- und CT-Aufnahmen in Bezug auf die Erkennung von Läsionen der weißen Substanz und von Atrophiemustern bei 70

Patient:innen verglichen. Die Übereinstimmung visueller Ratings beider Verfahren für Läsionen der weißen Substanz (gewichtetes  $K = 0.55\text{--}0.75$ ) und der Atrophie (gewichtetes  $K = 0.18\text{--}0.44$ ) war moderat. MRT war sensitiver für die Erkennung kleiner und lakunärer Infarkte (166).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* gering

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

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

*Präzision:* moderat, visuelle Ratingskalen wurden verwendet

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

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

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

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

##### Ressourcen

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

#### 4.5.3 Strukturelle MRT im Rahmen der Differenzialdiagnostik neurodegenerativer Demenzerkrankungen

| 36                                                                                       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                  | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                                   | Wir empfehlen, eine strukturelle MRT, insbesondere zur Beurteilung regionaler Atrophie, inklusive des medialen Temporallappens, und des Ausmaßes vaskulärer Läsionen in der ätiologischen Differenzialdiagnose von primären Demenzerkrankungen einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Spezifität, Sensitivität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Pathologie:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(135) PMID: 21694448<br>(141) PMID: 24840572<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(167) PMID: 3496763<br>(168) PMID: 1431963                                                                                                               |                       |
|                                                                                          | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                      |                       |

In einer Metaanalyse über 20 Studien wurden eine Sensitivität von 83 % (95 % KI: 77–87 %) und eine Spezifität von 89 % (85–91 %) (AUC: 0.93, 95 % KI: 0.90–0.95) für die Differenzierung von Menschen mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zu Gesunden mittels MRT berichtet. Für die Trennung der Alzheimer-Demenz von Nicht-Alzheimer-Demenzen betrug die Sensitivität über sieben Studien 84 % (95 % KI: 79–88 %) und die Spezifität 76 % (95 % KI: 55–89 %) (AUC: 0.85, 95 % KI: 0.81–0.87) (135).

In einer Metaanalyse zu verschiedenen diagnostischen Verfahren zur Erkennung der Alzheimer-Krankheit mit jeweils post mortem Validierung wurden fünf MRT-Studien zusammengefasst, die entweder Personen ohne Demenz oder Menschen mit Nicht-Alzheimer-Demenz als Kontrollgruppen hatten. Es wurden eine Sensitivität von 75,4 % (95 % KI: 67,0–83,3 %) und eine Spezifität von 80,0 % (95 % KI: 73,2–86,8 %) und eine AUC von 0,83 berichtet (141).

##### *Hintergrundinformation*

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

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

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



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

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

Bei der Verwendung klinischer Diagnosekriterien schließt ein MRT-Befund, der für die Diagnose nicht typisch ist, die Diagnose nicht aus. Insbesondere in frühen Krankheitsstadien kann der neuronale Schaden noch so gering sein, dass eine Atrophie in der Bildgebung nicht nachgewiesen werden kann.

Bei der Aufnahme der MRT ist in Bezug auf Sequenzen, Kippungen und Auflösung darauf zu achten, dass die regionale Atrophie, inklusive des medialen Temporallappens, sowie die vaskuläre Läsionslast bewertet werden können. Visuelle Ratings (z. B. Scheltens-Skala für den Hippocampus, Fazekas-Skala für vaskuläre Läsionen) werden empfohlen (167, 168).

In Tabelle 17 sind beispielhafte MRT-Sequenzen aufgelistet, die zur Identifizierung von Neurodegenerationsmustern herangezogen werden können. Die differenzialdiagnostischen MRT-Aufnahmen sind bei Geräten von 1,5 Tesla (T) Feldstärken möglich, aber 3T-MRT-Scanner sind zu bevorzugen (169).

Die Anwendung etablierter visueller Ratings für Atrophie und vaskuläre Läsionen ist empfehlenswert.

Tabelle 17: diagnostische MRT-Sequenzen und Schnittebenen zur Identifizierung von Neurodegenerationsmustern bei 1,5T oder 3T MRT (169)

| <b>MRT-Sequenz und Schnittebene</b> | <b>Identifizierbare Neurodegenerationsmuster</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|
| sagittale oder coronare MPRAGE      | fokale Atrophien                                 |
| sagittale oder coronare 3D FLAIR    | vaskuläre Läsionen                               |
| SWI oder T2*                        | Mikroblutungen                                   |
| DWI                                 | frischer Infarkt                                 |

Abkürzungen: DWI (Diffusion weighted imaging), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo), SWI (Susceptibility weighted imaging)

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Die MRT trägt zur ätiologischen Differenzialdiagnose bei. Dies kann einen Nutzen in Bezug auf Prognostik und Therapieentscheidungen bedingen. Bei Beachtung von MRT-Ausschlusskriterien ist das Schadensrisiko sehr gering.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering

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

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

*Präzision:* mittelgradig

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* mittelgradig zwischen den untersuchten Gruppen

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

| 37                                                                                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                      | Neu<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                | Wir schlagen vor, zur Beschreibung der Atrophie des medialen Temporallappens die visuelle Beurteilungsskala nach Scheltens anzuwenden und den Grad der Atrophie entsprechend der Skala in dem MRT-Befundbericht zu beschreiben. |                   |
| Evidenz für:<br>Spezifität, Sensitivität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Krankheit:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur<br>(170) PMID: 34510246<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(171) PMID: 8551316                                                                                                                                   |                   |
|                                                                                            | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                         |                   |

Der Grad der Atrophie des Hippocampus kann auf MR-Bildern mit koronarer Schichtführung nach der Skala von Scheltens in die Grade 0–4 eingeteilt werden, wobei 0 keiner und 4 sehr starker Atrophie entspricht (MTA-Score). Die Bewertung richtet sich nach spezifischen Landmarken. Sie zeigt bei in der Skala trainierten Bewerter:innen eine gute Reliabilität (171). Eine systematische Anwendung im Rahmen der Befundung und Befundmitteilung ermöglicht die Kommunikation des Ausprägungsgrads der Atrophie. Da es sich um eine visuelle Einschätzung im Rahmen der klinischen Befundung handelt, ist ihr Einsatz nicht mit erhöhtem Aufwand verbunden.

In einer Metaanalyse über 18 Studien mit 3.356 Patient:innen und 2.749 Kontrollpersonen zeigte sich eine gepoolte Sensitivität von 74 %, eine gepoolte Spezifität von 88 % und eine AUC von 0,88 für die Differenzierung von Patient:innen mit Alzheimer-Demenz und gesunden Kontrollpersonen. In 5 Studien wurden bei über 342 Patient:innen und 602 Kontrollen die Sensitivität und die Spezifität des visuellen MTA-Score mit volumetrischen Verfahren zur Vermessung des Hippocampus verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die gepoolten Korrelationskoeffizienten für die Intraobserver-Übereinstimmung lagen bei 0,85 (95 % KI, 0,69–0,93) und für die Interobserver-Übereinstimmung bei 0,83 (95 % KI 0,66–0,92) (170).

Basierend auf Ergebnissen einer großen Klinikkohorte (Ambulanz für Gedächtnisstörungen; AD: n = 832; SCD: n = 333), wurden dekadenspezifische MTA-Cut-off-Werte für den klinischen Einsatz vorgeschlagen: < 65: ≥ 1,0 (Sensitivität und Spezifität: 83,3 %/86,4 %); 65–74: ≥ 1,5 (73,7 %/84,6 %), 75–84: ≥ 2,0 (73,7 %/76,2 %) und ≥ 85 Jahre ≥ 2,0 (84,0 %/62,5 %). Allerdings räumten die Autor:innen ein, dass der MTA-Cut-off ab dem Alter von 85 Jahren nur begrenzt anwendbar ist (172).

Grundsätzlich ist die Anwendung des MTA-Scores auch auf einem cCT möglich. Dies erfordert allerdings eine koronare Reformierung der axial aufgenommenen Schichten, da der MTA-Score nur auf Bildern mit koronarer Schichtführung angewendet werden kann

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

Es besteht kein Schadensrisiko für die Patient:innen durch die zusätzliche Erhebung des MTA-Scores bei der Befundung der MR-Bildgebung. Ein potenzieller Nutzen besteht in der genauen Erkennung von Atrophie des Hippocampus und damit einer erhöhten diagnostischen Genauigkeit.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* moderat

*Direktheit:* Das Atrophieausmaß des Hippocampus wird direkt bewertet.

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat. Es gibt eine Varianz der diagnostischen Genauigkeit über verschiedene Studien hinweg.

*Präzision:* hoch. Die Reliabilität des MTA-Score ist bei trainierten Bewerter:innen hoch.

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering (kein Hinweis im Funnel Plot)

*Effektstärke:* mittelgradig zwischen den untersuchten Gruppen

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Betroffene eine möglichst präzise Befundung der MR-Bildgebung wünschen.

#### Ressourcen

Zusätzliche Ressourcen sind bei der Auswertung von MR-Bildgebung zur Anwendung der MTA-Scores nicht erforderlich. Der Diagnostiker/die Diagnostikerin muss in der Skala trainiert sein.

#### 4.5.4 Strukturelle Bildgebung im Verlauf

| 38        | Empfehlung                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen keine regelhafte Durchführung einer strukturellen Bildgebung im Verlauf bei Demenz. |                       |
|           | Literatur: -                                                                                      |                       |
|           | 91 % Konsens                                                                                      |                       |

Es gibt keine wissenschaftliche oder klinische Evidenz für die Notwendigkeit von regelhaften Verlaufsuntersuchungen bei Demenz. Im Einzelfall kann eine klinische Indikation bestehen, z. B. bei ungewöhnlichem Krankheitsverlauf oder bei plötzlicher Veränderung des klinischen Zustands.

#### 4.5.5 Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit MRT

| 39                                                                                                    | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                               | Wir schlagen vor, das Volumen des Hippocampus bei der Schätzung des Risikos für eine zukünftige Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Störung als ergänzendes, aber nicht als einziges Maß zu berücksichtigen, um eine Demenz im Einzelfall vorherzusagen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Konversion von<br>MCI zu Alzheimer:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(173) PMID: 32119112                                                                                                                                                                                                                               |                       |
|                                                                                                       | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                           |                       |

Manche Personen mit einer leichten kognitiven Störung stellen sich ärztlich vor, um zu erfahren, welches Risiko sie haben, zu einem späteren Zeitpunkt eine Demenz zu entwickeln. Dieser Wunsch kann bei Menschen mit leichter kognitiver Störung auch in Abwesenheit von Therapie, die ein Fortschreiten zu einer Demenz verzögern können, bestehen.

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

Die Sensitivität des Hippocampusvolumens (22 Studien) bei Menschen mit leichter kognitiver Störung für die Entwicklung einer Demenz betrug 73 % (95 % KI: 64–80 %) und die Spezifität 71 % (95 % KI: 65–77 %). Das Volumen des medialen Temporallappens (7 Studien) zeigte eine Sensitivität von 64 % (95 % KI: 53–73 %) und eine Spezifität von 65 % (95 % KI: 51–76 %). Die Seiten-Ventrikelgröße (5 Studien) zeigte eine Sensitivität von 57 % (95 % KI: 49–65 %) und eine Spezifität von 64 % (95 % KI: 59–70 %). Die Volumina des entorhinalen Kortex oder das Gesamthirnvolumen konnten aufgrund einer zu geringen Studienlage nicht metaanalytisch ausgewertet werden (173).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat, da Teilnehmende der Studien nicht vollständig der Population der Patient:innen in der Versorgung entsprechen

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

*Konsistenz der Ergebnisse:* gering, große Breite der Effektstärken

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

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

#### 4.5.6 Ausschließlicher Einsatz automatisierte MRT-Analyseverfahren in der Diagnostik

| 40                                                                                                                          | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)                                                                                    | Es wird nicht empfohlen, automatisierte Analyseverfahren für die strukturelle MRT als einzige Methode ohne radiologisch-visuelle Befundung im Rahmen der Demenzdiagnostik einzusetzen.                                                                                                                                  |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Demenz oder leichter<br>kognitiver Störung:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(174) PMID: 34964531<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(175) PMID: 36004895<br>(176) PMID: 20542124<br>(177) PMID: 20440655<br>(178) PMID: 21709375<br>(179) PMID: 25114071<br>(180) PMID: 28075620<br>(181) PMID: 23375562<br>(182) PMID: 21195775<br>(183) PMID: 21811624<br>(184) PMID: 20847449 |                       |
|                                                                                                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                       |

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

In zahlreichen Arbeiten wurden T1-gewichtete 3D-MRT-Datensätze mit etwa 1 mm<sup>3</sup> großen Voxeln visuell, auch unter Zuhilfenahme von visuellen Skalen (z. B. MTA = Scheltens Score, Erica Score, PA = Koedam Score, Global Atrophy Score) beurteilt sowie Hippocampi und temporo-mesiale Strukturen manuell, semi- oder vollautomatisch volumetriert oder das Gehirn mittels Voxel-basierter, Oberflächen-basierter, Regionen-basierter Morphometrie, Kortexdicke-Messungen, zum Teil unter Zuhilfenahme KI-basierter Algorithmen, ausgewertet. Zumeist wurden Menschen mit der Demenz vom Alzheimer-Typ oder anderen Demenzformen oder mit leichter kognitiver Störung und gesunde Kontrollen eingeschlossen und sowohl die Gruppentrennung als auch die Genauigkeit untersucht, mit der die Konversion von der leichten kognitiven Störung zu einer Demenz vorhergesagt werden kann.

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

#### *Beispielhafte einzelne Studien*

Fritzsche et al. untersuchten 15 Menschen mit Demenz vom Alzheimer-Typ, 18 Menschen mit leichter kognitiver Störung (davon 10, die im Längsschnitt eine Demenz entwickelten) und 15 Kontrollen mittels manueller Messung der Weite des Temporalhorns sowie manueller und automatisierter Hippocampus-Volumetrie. Alzheimer-Demenz-Erkrankte konnten von Gesunden mit einer Sensitivität von 60 % bzw. einer Spezifität von 80 % für die Weite des Temporalhorns, 80 % und 87 % für die manuelle und 87 % und 87 % für die automatisierte Hippocampus-Volumetrie unterschieden werden. Für die Vorhersage einer Konversion von MCI zu Alzheimer-Erkrankung betrugen die Werte 40 % und 100 %, 60 % und 88 % bzw. 70 % und 88 % (177).

Westman et al. untersuchten 30 Menschen mit Demenz vom Alzheimer-Typ und 36 Kontrollen mittels AI-unterstützter Regionen-basierter Volumetrie, Kortexdicke-Messungen und MR-Spektroskopie. Menschen mit Demenz vom Alzheimer-Typ konnten von Gesunden auf den strukturellen MRT-Aufnahmen mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 86 % getrennt werden (184).

Cuingnet et al. untersuchten bei 509 Personen aus der ADNI-Datenbank die Genauigkeit verschiedener Voxel- und Regionen-basierter Morphometrie-Verfahren sowie Kortexdicke-Messungen und wendeten eine automatische Klassifikation unter Verwendung der Parameter an. An M. Alzheimer Erkrankte konnten von Gesunden mit einer Sensitivität von 65–81 % und einer Spezifität von 77–95 % getrennt werden. Für die Trennung von Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, die eine Demenz entwickelten, im Vergleich zu Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, die keine Demenz entwickelten, betrug die Sensitivität 51–73 % und die Spezifität etwa 85 % (176).

Hänggi et al. untersuchten 59 Menschen mit Demenz vom Alzheimer-Typ, 18 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 52 Kontrollen mit Regionen-basierter Morphometrie in insgesamt 28 temporalen und parietalen Regionen. Beide Hippocampi sowie der linke Gyrus parietalis superior und Gyrus supramarginalis waren die Regionen, die Menschen mit leichter kognitiver Störung und Kontrollen am besten trennten (Sensitivitäten 62–81 %, Spezifitäten 56–67 %) (178).

Vemuri et al. analysierten strukturelle MRTs von autopsisch bestätigten 48 Menschen mit Alzheimer-Krankheit, 20 mit Demenz mit Lewy-Körpern, 47 FTLD-TDP43-Erkrankte und 120 Kontrollen mittels Voxel- und Regionen-basierter Morphometrie. In einer Cluster-Analyse sprach ein temporo-mesiales und temporo-parietales Atrophiemuster für eine Alzheimer-Erkrankung, ein frontales und temporales Atrophiemuster für eine FTLD und ein Atrophiemuster mit Beteiligung der Amygdalae, der basalen Temporallappen und des dorsalen Mittelhirns für eine Demenz mit Lewy-Körpern. In einer Leave-one-out-Klassifikation betrugen



Sensitivität und Spezifität für eine Alzheimer-Erkrankung 91 % und 84 %, für eine FTLD 84 % und 94 % und für eine DLK 79 % und 99 % (182).

Westman et al. untersuchten 75 Menschen mit Alzheimer-Erkrankung, 101 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 81 Kontrollen mittels Erfassung des MTA-Scores nach Scheltens mittels manueller Hippocampus-Volumetrie und mittels einer multivariaten Analyse mit 57 Variablen, zu denen regionale Volumina und Kortexdicke-Messungen zählten. Menschen mit Demenz vom Alzheimer-Typ konnten von Gesunden durch die Erfassung des MTA-Scores nach Scheltens mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 83 % getrennt werden. Die multivariate Analyse ergab bei ähnlicher Sensitivität eine geringfügig höhere Spezifität von 88 %. Die manuelle Volumetrie zeigte eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 85 %. Die Sensitivität für die Erkennung einer Person mit leichter kognitiver Störung, die eine Demenz entwickelte, betrug 68 %, 79 % und 68 % (183).

Hata et al. haben bei 49 Menschen mit Demenz vom Alzheimer-Typ, 30 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 30 Kontrollen Volumetrie des Hippokampus mit einer vollautomatisch durchgeführten Volumetrie der temporo-mesialen Strukturen (entorhinaler Kortex, Subiculum, G. dentatus, CA1-CA4, BA 35, 36) verglichen. Entorhinaler Kortex, Subiculum und CA1 wiesen sowohl in der Trennung von Menschen mit Demenz vom Alzheimer-Typ und Gesunden als auch von Menschen mit leichter kognitiver Störung und Kontrollen vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten wie die Hippokampus-Volumetrie auf (185).

Prestia et al. untersuchten in 2 Kohorten 42 Menschen mit prodromaler Alzheimer-Krankheit und 51 Menschen mit stabiler leichter kognitiver Störung mit manueller, semiautomatischer und vollautomatischer Hippokampus-Volumetrie. Die Sensitivität für die Erkennung der prodromalen Alzheimer-Patient:innen war mit 28–50 % gering, die Spezifität mit 61–94 % deutlich höher (181).

Ivanoiu et al. untersuchten verschiedene Biomarker (FDG-PET, Flutemetamol-PET, MRT), um 60 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 32 Gesunde zu trennen. MRT-Biomarker war das auf das intrakranielle Volumen normalisierte Hippocampus-Volumen. Dieses Maß erreichte bei einer Spezifität von 84 % eine Sensitivität von 50 % (179).

Min et al. untersuchten 30 Menschen mit milder bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ und 25 Kontrollen mittels visueller Beurteilung des medialen Temporallappens sowie vollautomatischer Volumetrie. Beide Verfahren waren mit 63 % wenig sensitiv in der Erkennung der Alzheimer-Erkrankten, erkannten aber mit 92 % bzw. 100 % zuverlässig die Gesunden (180).

### *Metaanalysen*

Quek et al. verglichen manuelle und automatisierte Volumenmessungen des Hippocampus bei Datensätzen zur Alzheimer-Krankheit. Die gepoolte standard mean difference (SMD) zwischen beiden Methoden war 0.22 (95 % KI –0.50 bis 0.93) und damit nicht signifikant. Die Autor:innen weisen auf die erhebliche Heterogenität der Studien hin (174).

Battineni et al. untersuchten Arbeiten zur Anwendung von KI in der Diagnose der Alzheimer-Krankheit mittels MRT. Es wurden 29 Studien eingeschlossen. Insgesamt wurde eine diagnostische Genauigkeit von 73.3 % bis 99 % berichtet (175).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* hoch. Viele Methoden sind noch in der Erprobung

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

*Konsistenz der Ergebnisse:* gering, große Breite der diagnostischen Genauigkeit

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich moderat

*Effektstärke:* kein Zusatzeffekt bis großer Zusatzeffekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Der Wunsch von Patient:innen nach einer richtigen Diagnose ist in den meisten Fällen groß.

#### Ressourcen

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

## 4.6 MOLEKULARE BILDGEBUNG

### 4.6.1 Fluordesoxyglukose [18F]-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) in der Diagnostik von Demenzerkrankungen

| 41                                                                                                       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Geprüft<br>Stand 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑↑ stark dafür (A)                                                               | Wir empfehlen, wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, eine FDG-PET-Untersuchung durchzuführen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Pathologie:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖              | Literatur:<br>(135) PMID: 21694448<br>(186) PMID: 32340038<br>(187) PMID: 33219525<br>(188) PMID: 18287270<br>(189) PMID: 32734458<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(190) PMID: 26484904<br>(191) PMID: 17724289<br>(192) PMID: 20539026<br>(193) PMID: 27637430<br>(194) PMID: 23953396                                                          |                       |
| Änderung des<br>klinischen<br>Managements,<br>Veränderung der<br>ätiologischen Diagnose:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                       |
|                                                                                                          | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |

Die FDG-PET misst die Aufnahme von Glukose in die Nervenzelle. Ein Hypometabolismus zeigt eine neuronale Schädigung an. Einzelne neurodegenerative Erkrankungen sind durch typische Muster des Hypometabolismus charakterisiert. Bei der Alzheimer-Krankheit liegt im typischen Fall ein Hypometabolismus beidseits temporoparietal und medioparietal (Präcuneus) vor. Bei der Demenz mit Lewy-Körpern reicht der Hypometabolismus typischerweise bis in den Okzipitallappen. Frontotemporale Erkrankungen sind durch einen typischen regionalen Hypometabolismus in Abhängigkeit vom Subtyp gekennzeichnet.

#### *Sensitivität und Spezifität von FDG-PET für die Alzheimer-Demenz*

In einer Metanalyse über 2 FDG-PET-Studien (182 Probanden) mit post mortem Validierung zeigte sich eine Sensitivität von 89 % (95 % KI: 84–94 %) und eine Spezifität von 74 % (95 % KI: 73–74 %) für die Differenzierung von Menschen mit Demenz und Alzheimer-Pathologie im Vergleich zu Menschen mit Demenz ohne Alzheimer-Pathologie anhand des Verteilungsmusters des Hypometabolismus (186).

In einer weiteren Studie mit 101 Menschen mit post mortem Befund zeigten FDG-PET-Muster eine Sensitivität von 80 % (95 % KI: 68–92 %) und Spezifität von 84 % (95 % KI: 74–93 %) für die Differenzierung von Alzheimer Pathologien vs. andere Pathologien (187).

In einer Metaanalyse zu FDG-PET zur Differenzierung von klinisch diagnostizierter Alzheimer-Demenz und Kontrollpersonen ohne Demenz über 20 Studien zeigte sich eine Sensitivität von 90 % (95 % KI: 84–94 %) und eine Spezifität von 89 % (95 % KI: 81–94 %) (AUC: 0,96; 95 % KI: 0,93–0,97) (135).

Jagust et al. zeigten in einer Autopsie-bestätigten Studie über 44 Fälle, dass die Sensitivität der FDG-PET für die pathologische Diagnose einer Alzheimer-Demenz bei 84 %, die Spezifität bei 74 % lag, während die rein klinischen Diagnose-Werte von 76 % Sensitivität und 58 % Spezifität erzielte (191). Dies deutet auf einen zusätzlichen diagnostischen Wert der FDG-PET hin.

#### *Differenzierung verschiedener Demenzformen*

In der Metaanalyse von Bloudek et al. werden für den Vergleich von Alzheimer-Demenz vs. Nicht-Alzheimer-Demenz über 10 Studien eine Sensitivität von 93 % (95 % KI: 85–97 %) und eine Spezifität von 70 % (95 % KI: 64–76 %) (AUC: 0.72, 95 % KI: 0.68–0.76) für FDG-PET angegeben (135).

#### *Zusätzliche Hintergrundinformation zur Differenzierung verschiedener Demenzformen (beispielhafte Einzelstudien)*

##### *Alzheimer-Demenz vs. frontotemporale Demenz*

Für die Differenzierung von Demenz mit Alzheimer-Pathologie und frontotemporaler Degeneration (eine Studie, 45 Teilnehmende) zeigten sich für die FDG-PET eine Sensitivität von 97 % (95 % KI: 96–98 %) und Spezifität von 66 % (95 % KI: 59–73 %) (186).

##### *Alzheimer-Demenz vs. Demenz mit Lewy-Körper*

Für die Diagnose der Demenz mit Lewy-Körper in der Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz berichten Minoshima et al. anhand von Autopsie-unterstützten Auswertungen (11 DLK, 10 AD) eine Sensitivität von 90 % bei 80 % Spezifität, basierend auf dem okzipitalen Hypometabolismus bei DLK (195). In einem systematischen Review, der insgesamt 5 Arbeiten einschloss, wurden eine gepoolte Sensitivität von 0,93 (95 % KI: 0,88–0,95) und eine gepoolte Spezifität von 0,92 (95 % KI: 0,87–0,95) in der Abgrenzung der beiden Erkrankungen berichtet (196).

##### *Varianten der Alzheimer-Krankheit*

Taswell et al. berichten eine diagnostische Genauigkeit der FDG-PET von im Mittelwert 84 % in der Differenzierung klinischer Alzheimer-Subtypen, definiert durch positives Amyloid-PET (insgesamt 94 Fälle), gegenüber einer im Mittelwert 65-%-Genauigkeit der rein klinischen Diagnose (197).

In Bezug auf die ätiologische Einordnung des kortikobasalen Syndroms (CBS) zeigte die FDG-PET mit Amyloid-PET als Goldstandard bei 45 Patient:innen eine Sensitivität von 77 % und eine

Spezifität von 100 % mit einer Genauigkeit von 88 % zur Erkennung einer zugrunde liegenden Alzheimer-Krankheit (198).

### *Frontotemporale Demenzen*

In einer Übersichtsarbeit wurde die diagnostische Wertigkeit von FDG-PET für die Differenzierung der verschiedenen Formen der primären progredienten Aphasien (PPA) untereinander zusammengefasst. Es wurden Genauigkeitswerte von 84 % über alle Varianten und von über 90 % für einzelne Varianten berichtet. Die Autor:innen weisen auf die kleinen Stichproben und die dadurch schwache Evidenz hin (199).

Bei 52 Menschen mit vermuteter behavioraler FTD ohne nachweisbare Atrophie im MRT wurden mittels FDG-PET mit einer Sensitivität von 47 % und einer Spezifität von 92 % die Personen identifiziert, die sich im Verlauf von zwei Jahren in einer für die behaviorale FTD typischen Form verschlechterten (200).

### *Effekte von FDG-PET auf das klinische Management*

In einer prospektiven Studie bei 277 Patient:innen einer Gedächtnisambulanz mit einer initialen ätiologischen Diagnose, die auf klinischer Untersuchung und struktureller Bildgebung basierte, bei der aber ein unklarer Liquorbiomarker-Befund bestand oder keine Liquorbiomarker vorlagen, zeigten Perini et al., dass die FDG-PET bei 31 % der Patient:innen (leichte kognitive Störung oder Demenz) zu einer Veränderung der initialen ätiologischen Diagnose führte (bei 32 % der Menschen mit leichter kognitiver Störung und bei 29 % der Menschen mit Demenz). Bei Patient:innen, die zuvor ätiologisch nicht zugeordnet wurden, ergab sich eine Diagnose bei 63 % (189).

Bergeron et al. untersuchten retrospektiv bei 59 Menschen mit unklarer Demenz den Effekt einer FDG-PET-Verlaufsuntersuchung. Die Anzahl der unklaren Diagnosen wurde von 80 % auf 34 % reduziert. Dies führte in 24 % der Fälle zu einer Änderung der Diagnose und bei 22 % der Patient:innen zu einer Änderung der Behandlung (190).

Laforce et al. zeigten bei 94 Menschen mit leichter kognitiver Störung und typischen und atypischen bzw. unklaren Demenzen retrospektiv durch die FDG-PET eine Veränderung der Diagnose bei 29 %, eine Reduktion unklarer Fälle um 23 % und eine 64%ige Steigerung des Einsatzes von Acetylcholinesteraseinhibitoren (192).

Motara et al. zeigten bei 136 Menschen mit verschiedenen Diagnosen aus Expertenzentren für Gedächtnisstörungen retrospektiv, dass sich bei 43 % die diagnostische Sicherheit erhöhte. Bei 35 % wurde die initiale klinische Diagnose geändert. Bei 42 % führte die FDG-PET dazu, dass weiterführende Untersuchungen nicht mehr nötig erschienen, und bei 32 % kam es zu einer Änderung der Therapie (193).

Ossenkoppele et al. zeigten retrospektiv bei 154 Patient:innen einer Gedächtnisambulanz bei kombinierter Anwendung der FDG-PET mit der Amyloid-PET einen Wechsel der Diagnose bei 23 % der Patient:innen. Die diagnostische Sicherheit erhöhte sich dabei von 71 % auf 87 % (194).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* hoch, keine Stichproben der Primärversorgung

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

*Konsistenz der Ergebnisse:* hoch in Bezug auf diagnostische Genauigkeit. Metaanalysen und Einzelstudien weisen vergleichbare Ergebnisse auf

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

Der Zugang zu FDG-PET ist grundsätzlich flächendeckend gegeben, Eine Kostenübernahme der FDG-PET kann im Einzelfall bei der gesetzlichen Krankenkasse beantragt werden.

#### 4.6.1.1 Ergänzende Verwendung voxelbasierter Analyseverfahren bei FDG-PET

| 42                                                                                          | Empfehlung                                                                                     | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                     | Wir schlagen vor, automatisierte FDG-PET-Analysen zusätzlich zu visuellen Analysen anzuwenden. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Pathologie:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(188) PMID: 18287270                                                             |                       |
|                                                                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                        |                       |

Eine internationale Multicenter-Studie zeigt bei insgesamt 548 Menschen mit Alzheimer-Demenz, leichter kognitiver Störung, Demenz mit Lewy-Körpern und frontotemporaler Demenz sowie gesunden Personen korrekte Klassifikationsraten von durchgängig > 90 % bei Anwendung der FDG-PET mit standardisierter Voxel-basierter Auswertung (188).

#### 4.6.1.2 Hexamethyl-Propylenamin-Oxim-Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (HMPAO-SPECT) in der Diagnostik von Demenzerkrankungen

| 43                                                                                                                                                | Empfehlung                                                                                                                                                                             | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                           | Wir schlagen vor, eine Perfusions-SPECT (HMPAO-SPECT) bei fehlender Verfügbarkeit einer FDG-PET als Alternative einzusetzen und automatisierte Analyseverfahren zusätzlich anzuwenden. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Alzheimer-<br>Pathologie:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖<br>Abgrenzung zu anderen<br>Demenzen:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(135) PMID: 21694448<br>(186) PMID: 32340038<br>(201) PMID: 38192155                                                                                                     |                       |
|                                                                                                                                                   | 95 % Konsens                                                                                                                                                                           |                       |

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

#### *Sensitivität und Spezifität der HMPAO-SPECT für die Alzheimer-Demenz*

In einer Metaanalyse über 3 HMPAO-SPECT-Studien (205 Probanden) zeigte sich eine Sensitivität von 64 % (95 % KI: 57–94 %) und Spezifität von 83 % (95 % KI: 76–92 %) für die Differenzierung von Menschen mit Demenz und Alzheimer-Pathologie im Vergleich zu Menschen mit Demenz ohne Alzheimer-Pathologie anhand des Verteilungsmusters der Hypoperfusion (186).

In einer weiteren Metaanalyse über 11 HMPAO-SPECT-Studien zeigte sich eine Sensitivität von 80 % (95 % KI: 71–87 %) und eine Spezifität von 85 % (95 % KI: 79–90 %) (AUC: 0.90, 95 % KI: 0.87–0.92) für die Differenzierung von klinisch diagnostizierter Alzheimer-Demenz und Kontrollpersonen ohne Demenz (135).

In der gleichen Arbeit zeigte eine Metaanalyse über 8 HMPAO-SPECT-Studien für den Vergleich von Alzheimer-Demenz vs. Nicht-Alzheimer-Demenz eine Sensitivität von 79 % (95 % KI: 65–88 %) und eine Spezifität von 81 % (95 % KI: 72–87 %) (AUC: 0.86, 95 % KI: 0.83–0.89) (135).

#### *Frontotemporale Demenzen*

In einer Übersichtsarbeit zur diagnostischen Wertigkeit von HMPAO-SPECT bei frontotemporaler Demenz wurden insgesamt 35 Studien mit 3.142 Patient:innen eingeschlossen. Es wurden eine Sensitivität zwischen 56 % und 88 % und eine Spezifität von 51 % bis 93 % in der Differenzierung der frontotemporalen Demenz von der Alzheimer-Demenz berichtet. Die Autor:innen kommen zu dem Schluss, dass Untersuchungen mittels HMPAO-SPECT in dieser Indikation nur eingesetzt werden sollen, wenn FDG-PET nicht zur Verfügung steht und die differenzialdiagnostische Klärung erforderlich, aber mit anderen Mitteln nicht zu erreichen ist (201).



#### 4.6.1.3 Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit FDG-PET

| 44                                                                                                    | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                           | Wir schlagen vor, wenn bei Menschen mit einer gesichert diagnostizierten leichten kognitiven Störung ein Anlass besteht, über den Stellenwert einer FDG-PET-Untersuchung zur Schätzung des individuellen Demenzrisikos zu informieren, die Person ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile und mögliche Konsequenzen zu beraten, bevor eine FDG-PET-Untersuchung in Betracht gezogen wird. Wir schlagen vor, nach der Aufklärung ein FDG-PET anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Konversion von<br>MCI zu Alzheimer:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(202) PMID: 25629415<br>(203) PMID: 30010119<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(204) PMID: 29387532<br>(205) PMID: 16204712<br>(206) PMID: 28671117<br>(207) PMID: 31211176<br>(208) PMID: 20592257<br>(209) PMID: 30927601<br>(210) PMID: 25646957<br>(211) PMID: 22257044<br>(212) PMID: 38355740                                                                                                                                   |                       |
|                                                                                                       | 95 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |

Manche Personen mit einer leichten kognitiven Störung stellen sich ärztlich vor, um zu erfahren, welches Risiko sie haben, zu einem späteren Zeitpunkt eine Demenz zu entwickeln. Dieser Wunsch kann bei Menschen mit leichter kognitiver Störung auch in Abwesenheit von einer Therapieoption, die ein Fortschreiten zu einer Demenz verzögern können, bestehen.

In einer Cochrane-Metaanalyse bewerteten Smailagic et al. die Wertigkeit von FDG-PET in der Prädiktion einer Demenz bei Menschen mit leichter kognitiver Störung. Insgesamt wurde 14 Studien eingeschlossen. Die Sensitivität für den Übergang von einer leichten kognitiven Störung zu einer Demenz betrug zwischen 25 % und 100 %, die Spezifität reicht von 15 % bis 100 %. Über alle Studien betrug die Sensitivität 76 % und die Spezifität 82 %. Die Autor:innen betonten die hohe Varianz der Studien, das Fehlen von allgemeingültigen Schwellenwerten sowie das Fehlen eines standardisierten Verfahrens der Auswertung (202).

Die gleiche Arbeitsgruppe publizierte 2018 ein Update, in dem sie zu einer ähnlichen Bewertung kommt. Es wird erwähnt, dass insbesondere automatisierte Analyseverfahren höhere Genauigkeit liefern können (203).

In einer aktuellen Metaanalyse über 25 Studien mit 6803 Patient:innen und einem mittleren Beobachtungszeitraum von 51 Monaten wurden eine Sensitivität zwischen 43 % und 100 %, eine Spezifität von 63 % bis 94 % und eine Genauigkeit zwischen 69 % und 96 % für die Prädiktion einer Demenz berichtet (212).

#### *Zusätzliche Hintergrundinformation (beispielhafte Studien)*

In einer Metaanalyse wurde die diagnostische Genauigkeit von FDG-PET und 11C-PIB-PET (Amyloid-PET) unter dem Aspekt der Vorhersage des kurzfristigen Übergangs zur Demenz verglichen, wobei sich eine höhere Spezifität der FDG-PET bei höherer Sensitivität der Amyloid-PET zeigte (211).

Landau et al. zeigten bei 85 Menschen mit leichter kognitiver Störung, dass FDG-PET insbesondere bei Menschen mit episodischen Gedächtnisstörungen (amnesic MCI) ein um den Faktor 11.7 erhöhtes Risiko anzeigt, eine Demenz zu entwickeln (208).

Caminiti et al. zeigten in einer multizentrischen Studie bei 80 Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, dass FDG-PET im Vergleich zu Liquorbiomarkern eine höhere Vorhersagekraft für eine Progression zur Alzheimer-Demenz und zu frontotemporalen Demenzen hat (204).

In einer Arbeit über 519 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 268 gesunden Kontrollpersonen zeigte FDG-PET eine Prädiktion für die klinische Verschlechterung. Ein unauffälliger FDG-PET-Befund hat einen negativen prädiktiven Wert von > 80 %, auch bei positivem Amyloid-Status (207).

Verschiedene Studien zeigen, dass die Hinzunahme von einzelnen klinischen bzw. testpsychologischen oder genetischen Informationen oder Biomarkern die Voraussage der FDG-PET in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz bei leichter kognitiver Störung weiter erhöhen kann (205, 206, 208-210).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Schätzung des Risikos für eine zukünftige Demenz bei Menschen mit leichter kognitiver Störung. Dieser Nutzen besteht u. a. in der Umsetzung lebensstilbasierter Präventionsmaßnahmen und in der Zukunftsplanung. Ein potenzieller Nutzen ist auch in der Möglichkeit der Feststellung eines sehr geringen Progressionsrisikos durch einen unauffälligen FDG-PET zu sehen.

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

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

*Direktheit:* direkt, Konversion zur Demenz wird klinisch durch Untersuchung bestimmt

*Konsistenz der Ergebnisse:* gering

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

## 4.6.2 [18F]-Amyloid-PET-Bildgebung

### 4.6.2.1 Amyloid-PET in der Diagnostik von Demenzerkrankungen

| 45                                                                                                                                                                                                                                     | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Geprüft<br>Stand 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑↑ stark dafür (A)                                                                                                                                                                                             | Wir empfehlen, wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET-Untersuchung durchzuführen.                                                                                                                                                                      |                       |
| Evidenz für:<br>Klinisches Management<br>(Diagnoseänderung,<br>Diagnosekonfidenz,<br>Änderung der<br>Behandlung):<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕<br><br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Amyloid-<br>Pathologie, Alzheimer-<br>Pathologie:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(213) PMID: 29689725<br>(186) PMID: 32340038<br>(187) PMID: 33219525<br>(214) PMID: 30915522<br>(215) PMID: 30938796<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(216) PMID: 34458730<br>(217) PMID: 25722748<br>(218) PMID: 35659868<br>(219) PMID: 34569949<br>(220) PMID: 35697501<br>(97) PMID: 31039256<br>(221) PMID: 25862483<br>(222) PMID: 32039841<br>(223) PMID: 22749065<br>(224) PMID: 21245183<br>(225) PMID: 33615397<br>(226) PMID: 22864813<br>(227) PMID: 32772265<br>(228) PMID: 30347188<br>(229) PMID: 25824567<br>(230) PMID: 39564918<br>(231) PMID: 39542700 |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                        | 86 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |

Die Amyloid-PET-Bildgebung wird zur Darstellung der Amyloid-Plaque-Pathologie beim Menschen verwendet. Für alle verwendeten Tracer wurden humane post mortem Validierungsstudien durchgeführt. Aktuell sind <sup>18</sup>F-Florbetaben, <sup>18</sup>F-Florbetapir und <sup>18</sup>F-Flutemetamol in Europa zugelassen. Für alle drei in der EU zugelassenen Amyloid-PET-Radiopharmaka ist in der Zulassung verankert, dass zusätzlich zur visuellen Auswertung eine

quantitative Bewertung der Amyloid-Plaque-Last mithilfe einer validierten, CE-zertifizierten Amyloid-PET-Software herangezogen werden kann.

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

In einer Metaanalyse über 4 Studien zu Amyloid-PET (426 Teilnehmende) zeigten sich in Bezug auf den post mortem Befund eine Sensitivität von 91 % (95 % KI: 79–98%) und Spezifität von 92 % (95 % KI: 76–100 %) für die Erkennung der Amyloid-Plaques Pathologie (186).

In einer aktuellen Studie mit 101 Menschen mit post mortem Befund zeigten Amyloid-PET eine Sensitivität von 96 % (95 % KI: 89–100 %) und eine Spezifität von 86 % (95 % KI: 76–95 %) für die Differenzierung von Alzheimer-Pathologien vs. andere Pathologien (187).

#### *Zusätzliche Hintergrundinformation zu Sensitivität und Spezifität von Amyloid-PET für die Amyloid-Pathologie*

In einer Studie mit 74 Personen, die zu Lebzeiten eine PET-Untersuchung erhalten hatten und die post mortem neuropathologisch untersucht wurden, zeigten sich für <sup>18</sup>F-Florbetaben eine Sensitivität von 98 % (95 % KI: 94–100%) und eine Spezifität von 89 % (95 % KI: 77–100 %) für die Erkennung von moderater bis starker Amyloid-Plaques-Pathologie\* (229).

Für <sup>18</sup>F-Florbetapir zeigten sich in einem vergleichbaren Studiendesign eine Sensitivität von 92 % (95 % KI: 78–98 %) und eine Spezifität von 100 % (95 % KI: 80–100 %) für die Erkennung von moderater bis starker Amyloid-Plaques-Pathologie\* bei Personen, bei denen die PET-Untersuchung und die Autopsie innerhalb von zwei Jahren lagen. Bei Personen, bei denen beide Untersuchungen innerhalb von einem Jahr lagen, stieg die Sensitivität auf 96 % (95 % KI: 80–100 %) an. Die Spezifität blieb bei 100 % (95 % KI: 78–100 %) (223).

In einer Untersuchung zu <sup>18</sup>F-Flutemetamol zeigten sich bei 106 Personen eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 90 % für die Erkennung moderater bis starker Amyloid-Plaques-Pathologie\* post mortem (227).

Der erste Amyloid-Tracer [11C]-PIB (Pittsburgh Compound B) ist nicht zugelassen und aufgrund der 11C-Markierung anstatt der 18F-Markierung für den breiten klinischen Einsatz aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit auch nicht geeignet. Er wird aber in der Forschung weitreichend eingesetzt. In einer multizentrischen Studie wurden 56 Teilnehmende mit verschiedenen klinischen Diagnosen und post-mortem-Befunden untersucht. Für die PET-Auswertung wurde die Centiloid-Methode verwendet, die einen Vergleich über Zentren und auch verschiedene Tracer ermöglicht (siehe auch unten). Es wurden eine Sensitivität von 89 %, eine Spezifität von 86 % und eine AUC von 0.91 für eine moderate bis starke Amyloid-Plaques-Pathologie\* gezeigt (228). (\*der Begriff moderate (moderate) bis starke (frequent) Amyloid-Plaques-Pathologie bezieht sich auf die neuropathologische CERAD-Stadieneinteilung der neuritischen Plaques. Das Stadium moderat bis stark muss vorliegen, damit eine Demenz mit einer mittleren bis hohen Wahrscheinlichkeit durch die Alzheimer-Pathologie ausgelöst ist (232)).

Es konnte gezeigt werden, dass die Intensität der Amyloid-PET-Tracer-Anreicherung mit der Quantität der Post mortem Amyloid-Pathologie im Gehirn korreliert (224, 226) .

### *Zusätzliche Hintergrundinformation zur Quantifizierung der Amyloid-Pathologie*

Die visuelle Befundung stellt die primäre Methode zur Auswertung dar. Für die zugelassenen Amyloid-PET-Tracer können gemäß den Fachinformationen aber auch quantitative Informationen (generiert von CE-gekennzeichneter Quantifizierungssoftware) ergänzend zur visuellen Auswertung von Beta-Amyloid-PET-Scans verwendet werden, z.B. mittels der sogenannten Centiloid-(CL-)Auswertung. Es konnte gezeigt werden, dass die Quantifizierung mittels Centiloid-Werten das Ausmaß der A $\beta$ -Pathologie zuverlässig mit hoher Sicherheit widerspiegelt (Schwellenwerte CL < 10 für A $\beta$ -Negativität, CL > 30 für A $\beta$ -Positivität) (230).

Die Ergebnisse der visuellen Analyse korrespondieren generell gut mit der automatisierten Centiloid-(CL-)Auswertung. In einer Analyse von 497 Amyloid-PET zeigte sich eine Übereinstimmung von visueller und CL-Auswertung von 95 % in der Einschätzung sowohl als frühe Amyloid-Pathologie (CL: 12–29) als auch als etablierte Amyloid-Pathologie (CL: > 30). In der gleichen Studie zeigte sich bei 28 Personen eine Übereinstimmung des Post-mortem-Befunds mit der visuellen Auswertung von 89 % (225). Studien konnten aber auch zeigen, dass eine ergänzende quantitative Auswertung die visuelle Beurteilung unterstützen kann, z. B. hinsichtlich der Bestimmung des Amyloid-Status mit hoher Sicherheit und der Untersucher-Übereinstimmung. Die Centiloid-Metrik hat auch Anwendung in der Patientenauswahl und dem Erfolgsmonitoring neuer Therapieformen gefunden. Mittels ergänzender Quantifizierung kann die visuelle Beurteilung somit unterstützt werden hinsichtlich Therapieauswahl, Behandlungsmonitoring und der zuverlässigen Identifizierung früher A $\beta$ -Pathologie (230, 231).

### *Differenzierung verschiedener Demenzformen*

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

Beispielhaft wurden in einer multizentrischen Studie 110 Menschen mit progredienten Aphasien untersucht. 32 Menschen hatten eine logopenische Aphasie, die meistens mit der Alzheimer-Pathologie assoziiert ist. In der Studie zeigten von diesen Personen 81.3 % einen positiven Amyloid-PET-Befund. 9.8 % von 41 Menschen mit einer semantischen Aphasie, 18.5 % der 27 Menschen mit einer nicht flüssigen Aphasie und 60 % der 10 Menschen mit einer nicht klassifizierten Aphasie zeigten ebenfalls ein positiven Amyloid-PET-Befund (219).

Singh et al. berichteten von einer konsekutiv rekrutierten Gruppe von 25 Menschen mit dem Syndrom einer posterioren kortikalen Atrophie (PCA). Alle Personen zeigten einen positiven Amyloid-PET-Befund (221). In einer Übersichtsarbeit weisen Cipriano et al. allerdings darauf hin, dass eine PCA nicht ausschließlich durch die Alzheimer-Pathologie ausgelöst werden kann, sondern auch durch andere Pathologien (218). Die Amyloid-PET kann somit die Differenzierung der PCA als atypische Form der AD von ätiologisch anders bedingten Formen ermöglichen.

In Bezug auf die frontale Variante der Alzheimer-Krankheit fanden Whitwell et al. bei 184 Menschen mit einer frontotemporalen Demenz bei 48 (26 %) einen positiven Amyloid-PET-Befund, sodass bei diesen Personen die frontale Variante der Alzheimer-Krankheit vorliegen kann (222).

Amyloid-PET kann zur ätiologischen Klärung eines kortikalen Syndroms (CBS) beitragen, das in ca. 20 % der Fälle mit einer Alzheimer-Pathologie assoziiert ist (220).

Bei Verdacht auf eine gemischte Demenz aus Alzheimer-Krankheit und vaskulären Läsionen kann die Amyloid-PET zur Darstellung der Alzheimer-Pathologie dienen (217).

Amyloid-PET eignet sich nicht zur Differenzialdiagnose Alzheimer-Demenz vs. Demenz mit Lewy-Körpern, da bis zu 50 % aller Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern Amyloid aufweisen, die Erkrankung aber durch eine  $\alpha$ -Synukleinopathie verursacht ist. Ein Zusammenhang von Amyloid und beschleunigter kognitiver Verschlechterung bei Demenz mit Lewy-Körpern ist beschrieben worden (216).

Die limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) beschreibt ein Krankheitsbild mit TDP-43-Aggregaten und Sklerose sowie Atrophie des Hippocampus mit einem klinischen Bild, das einer typischen Alzheimer-Krankheit ähnelt. LATE tritt typischerweise im hohen Alter ohne oder mit Amyloid-Pathologie auf. Bei einem hochaltrigen Menschen mit einem amnestischen Demenzsyndrom und ggf. Hippocampusatrophie bzw. einer limbischen Signatur im FDG-PET (mesial temporaler Hypometabolismus), aber einem negativen Amyloid-PET kann LATE vorliegen (233, 234). Einen positiven Biomarkernachweis gibt es für LATE aktuell nicht (97).

#### *Effekte von Amyloid-PET auf das klinische Management*

In einer Übersichtsarbeit und aggregierten Analyse zu den Effekten der Amyloid-PET auf das klinische Management fassten Fantoni et al. 7 Studien mit insgesamt 1.142 Teilnehmenden zusammen. Durch Amyloid-PET kam es in 31 % der Fälle zu einer Änderung der ätiologischen Diagnose. Bei 62 % kam es zu einer erhöhten Sicherheit der Diagnose (diagnostic confidence). Insgesamt kam es bei 72 % der Fälle zu einer Änderung des klinischen Managements. Die Autor:innen dieser Analyse sind Mitarbeitende eines Herstellers eines Amyloid Tracers (GE Healthcare) (213).

Leuzy et al. untersuchten die Effekte von Amyloid-PET auf das klinische Management von 207 Patient:innen einer Gedächtnisambulanz, bei denen trotz neuropsychologischer, MR-bildgebender und Liquor-basierter Diagnostik die ätiologische Diagnose nicht eindeutig war. Syndromal umfassten die Patient:innen Menschen mit leichter kognitiver Störung und verschiedenen Demenzformen. Nach der Durchführung der Amyloid-PET kam es zu einem Wechsel oder zur ersten Festlegung der ätiologischen Diagnose bei 44 % der Patient:innen (innerhalb der Gruppe der Menschen mit leichter kognitiver Störung bei 68 %). Die Anzahl der Patient:innen, die eine Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer erhielten, stieg nach der Amyloid-PET von 34 auf 108 (214).

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



Als sekundärer Endpunkt wurde die Änderung der ätiologischen Diagnose erfasst. Bei 25.1 % der Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz kam es nach der Amyloid-PET zu einem Wechsel von einer zuvor Alzheimer-Diagnose zu einer Nicht-Alzheimer-Diagnose. Bei 10.5 % kam es zu einem Wechsel von einer Nicht-Alzheimer Diagnose zu einer Alzheimer-Diagnose (215).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

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

*Direktheit:* direkt, direkter Nachweis der Amyloid-Pathologie

*Konsistenz der Ergebnisse:* hoch in Bezug auf die Fähigkeit der Tracer, Amyloid darzustellen

*Präzision:* moderat, verschiedene Cut-offs für Amyloid-Positivität inkl. automatisierter Analysen (z. B. Centiloid)

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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



#### 4.6.2.2 Risikoschätzung für Demenz bei leichter kognitiver Störung mit Amyloid-PET

| 46                                                                                                                                                                                                                              | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                                                     | Wir schlagen vor, wenn bei Menschen mit einer gesichert diagnostizierten leichten kognitiven Störung ein Anlass besteht, über den Stellenwert einer Amyloid-PET-Untersuchung zur Schätzung des individuellen Demenzrisikos zu informieren, die Patient:innen ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile und mögliche Konsequenzen zu beraten, bevor eine Amyloid-PET-Untersuchung in Betracht gezogen wird. Wir schlagen vor, nach der Aufklärung eine Amyloid-PET anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>[11C]-PIB-Retention in<br>neo- und subkortikalen<br>Hirnregionen,<br>Übergang von MCI zu<br>Alzheimer:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Konversion von<br>MCI zu Alzheimer:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(235) PMID: 22961445<br>(211) PMID: 22257044<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(236) PMID: 23446680<br>(237) PMID: 21280088<br>(85) PMID: 33760039<br>(156) PMID: 32588971<br>(157) PMID: 31322563<br>(212) PMID: 38355740                                                                                                                                                                                                                                |                       |
|                                                                                                                                                                                                                                 | 82 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                       |

Manche Personen mit einer leichten kognitiven Störung stellen sich ärztlich vor, um zu erfahren, welches Risiko sie haben, zu einem späteren Zeitpunkt eine Demenz zu entwickeln. Dieser Wunsch kann bei Menschen mit leichter kognitiver Störung auch in Abwesenheit von Therapie, die ein Fortschreiten zu einer Demenz verzögern können, bestehen.

Eine Metaanalyse zur Prädiktion von Demenz bei leichter kognitiver Störung über 9 [11C]-PIB-Studien mit insgesamt 274 Menschen, von denen 112 eine Alzheimer-Demenz entwickelten, zeigte Sensitivitäten von 83 bis 100 % und Spezifitäten von 46 bis 88 %. Die Autor:innen betonten die Unterschiede der Studien in Bezug auf die Messmethoden und verwendeten Schwellenwerte, was eine zusammenfassende Analyse erschwert. In einer Modellrechnung berechneten die Autor:innen bei einer Spezifität von 58 % (Median der einbezogenen Studien) eine Sensitivität von 96 %. Unter der Annahme einer Konversionsrate von 34 % von der leichten kognitiven Störung zur Demenz in einem definierten Zeitraum würde bei 100 Amyloid-PET-Aufnahmen eine Person mit einem negativen Befund eine Demenz (eventuell eine Nicht-Alzheimer Demenz) entwickeln und 28 Menschen mit einem positiven Befund würden im Untersuchungszeitraum keine Demenz entwickeln (211).

In einer europäischen [11C]-PIB-Multizenterstudie zeigten von 64 Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, die längsschnittlich über im Mittel 28 Monate untersucht wurden,

67 % der Amyloid-Positiven und keiner der Amyloid-Negativen einen Übergang zu einer Alzheimer-Demenz (235).

Villmagne et al. zeigten in einer [11C]-PIB-PET-Studie eine Konversion zur Alzheimer-Demenz bei 67 % der Personen mit einer leichten kognitiven Störung und hoher Amyloid-Last und nur bei 5 % der bei Personen mit leichter kognitiver Störung und niedriger Amyloid-Last. Bei 20 % der Personen mit niedriger Amyloid-Last fand sich dagegen ein Fortschreiten zu einer Nicht-Alzheimer-Demenz nach 20 Monaten (237).

In einer aktuellen Metaanalyse über 8 Studien mit 1.806 Patient:innen und einem minimalen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten wurden eine Sensitivität zwischen 64 % und 94 %, eine Spezifität von 48 % bis 93 % für die Prädiktion einer Demenz berichtet (212).

Im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung, spätestens in der klinischen Phase der Demenz, tritt bezüglich der mittels der Amyloid-PET-Bildgebung nachweisbaren Ablagerungen ein Plateau ein, sodass eine Prognose des weiteren Verlaufs anhand der PET-Bildgebung in diesen Stadien nicht mehr möglich ist (236).

Die Aufklärung über den Biomarkerstatus und das damit verbundene Risiko für eine kognitive Verschlechterung und Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Störung wurden in einer randomisierten klinischen Studie bei 82 Dyaden (Patient:innen, Angehörige) untersucht, wobei die Hälfte die Möglichkeit einer Amyloid-PET-Bildgebung erhielt. Beide Gruppen wurden umfassend über das Risiko für eine Demenz bei leichter kognitiver Störung aufgeklärt. Die Amyloid-PET-Gruppe erhielt zusätzlich vor und nach der Untersuchung eine umfassende Aufklärung über die Aussagekraft der Untersuchung, inklusive der Möglichkeit der Bestimmung des Demenzrisikos. 4 Wochen, 24 Wochen und 52 Wochen nach Aufklärungen wurde psychische Symptome erhoben. In der Gruppe, die die Möglichkeit einer Amyloid-PET-Bildgebung erhielt (n = 39), entschieden sich 37 nach Aufklärung für die Untersuchung, wovon eine Dyade keine Ergebnisse erhalten wollte. Von den ausgewerteten Patient:innen waren 12 Amyloid-positiv und 24 Amyloid-negativ. Es zeigten sich in keiner der Gruppen bei den Patient:innen oder den Angehörigen klinisch relevante Zunahmen von Depressions- oder Angstsymptomen. In der Gruppe der Amyloid-Positiven zeigten sich bei den Patient:innen höhere Werte auf einer Impact-of-Event-Skala (Impact of Event Scale, IES), die über die Zeit wieder abnahmen. Auf einer Skala zur Messung der psychologischen Effekte von der Mitteilung genetischer Risiken für die Alzheimer-Krankheit (Impact of Genetic Testing in Alzheimer's Disease, IGT-AD) zeigte sich eine Zunahme bei den Amyloid-positiven Patient:innen sowohl in der Distress-Skala als auch in der Skala der positiven Effekte. Bei den Angehörigen der Amyloid-Positiven zeigte sich eine Abnahme der self efficacy im Umgang mit der leichten kognitiven Störung über die Zeit (156).

In einer Studie zur Erfassung von Symptomen im Alltag mittels Ecological Momentary Assessment (EMA) wurden insgesamt 24 Menschen mit leichter kognitiver Störung innerhalb von 14 Tagen nach Mitteilung des Amyloid-Status angerufen und nach psychischen Symptomen gefragt. Es fand sich weder in der Gruppe der Amyloid-Positiven (n = 12) noch in der Gruppe der Amyloid-Negativen (n = 12) eine relevante Zunahme von Depressions- oder Angstsymptomen (157).

In einer amerikanischen Registerstudie wurde die Häufigkeit von Suizidversuchen im zeitlichen Zusammenhang mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung oder einer Demenz untersucht. Es wurden insgesamt 147.595 Personen eingeschlossen, davon 21.085 mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung, 63.255 mit einer Demenzdiagnose und 63.255

Vergleichspersonen (propensity matching). Untersucht wurde die Häufigkeit von Suizidversuchen und Suiziden in Abhängigkeit davon, wie lang die Diagnose zurücklag. Der Untersuchungszeitraum war 2011–2013 (baseline) bis 2016 (follow-up). Diagnosen im Zeitraum der Baseline wurden als kurz zurückliegend klassifiziert. Diagnosen im Zeitraum vor Baseline wurden als länger zurückliegend klassifiziert.

Es zeigte sich keine erhöhte Suizidrate in der Gruppe der Personen mit leichter kognitiver Störung oder bei den Personen mit Demenz. Eine länger zurückliegende Demenzdiagnose war mit einem reduzierten Suizidrisiko assoziiert. In Bezug auf Suizidversuche ohne Todesfolge zeigte sich eine Risikoerhöhung bei Personen mit einer kurz zurückliegenden Diagnose einer leichten kognitiven Störung ( $n = 138$ , 0.7 %) oder einer Demenz ( $n = 400$ , 0.6 %) im Vergleich zu der Kontrollgruppe ( $n = 253$ , 0.4 %). Diese Unterschiede waren jeweils signifikant (leichte kognitive Störung: HR, 1.34; 95 % KI: 1.09–1.65 %;  $P = .005$ ; Demenz: HR, 1.23; 95 % KI, 1.05–1.44 %;  $P = .01$ ). Es bestand kein Zusammenhang mit kodierten psychiatrischen Diagnosen. Es zeigte sich keine signifikante Erhöhung bei länger zurückliegenden Diagnosen (85).

### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

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

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

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

*Direktheit:* direkt. Konversion zur Demenz wird klinisch durch Untersuchung bestimmt

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

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

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

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

Ressourcen

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

### 4.6.3 [18F]-Tau-PET-Bildgebung

#### 4.6.3.1 Tau-PET in der Diagnostik von Demenzerkrankungen

| 47                                                                                                                                                                                                                               | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Neu<br>Stand 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                                                      | Wir schlagen vor, wenn die Ursache einer Demenz nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Amyloid-Diagnostik unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Alzheimer-typischen Tau-Pathologie eine Tau-PET-Untersuchung durchzuführen. |                   |
| Evidenz für:<br>Klinisches Management<br>(Diagnoseänderung,<br>Diagnosekonfidenz,<br>Änderung der<br>Behandlung):<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖<br><br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Tau-Pathologie,<br>Alzheimer-Pathologie:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(238) PMID: 32338734<br>(239) PMID: 31784374<br>(240) PMID: 36054427<br>(241) PMID: 33141172                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |
|                                                                                                                                                                                                                                  | 90 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |

In 2024 wurde in der EU der Tracer Flortaucipir zur Darstellung der Alzheimer-typischen Tau-Pathologie zugelassen. Grundlage für die Zulassung ist eine Studie bei 64 Patient:innen (Tau-Pathologie) in Anwesenheit von Amyloid-Pathologie durch 5 unabhängige Rater. Die Sensitivität von Flortaucipir betrug 92 %–100 %, die Spezifität betrug 52 %–92 %. Die Genauigkeit (Accuracy) lag zwischen 79 % und 94 %. In einer Validierungskohorte mit 16 Fällen wurden die Ergebnisse bestätigt (238).

Eine unabhängige post mortem-validierte Studie bei 26 Personen zeigte bei einem SUVR-Cut-off von 1,29 ein positives Flortaucipir-Signal bei allen Fällen mit einer Tau-Pathologie im Braak-Stadium IV–VI (239).

In einer weiteren post mortem-validierten Studie bei 33 Patient:innen mit Braak-Stadium V und VI, 58 Patient:innen mit Braak-Stadium I–IV und 52 Patient:innen mit frontotemporaler Lobärdegeneration zeigte sich in Abhängigkeit von der ausgewählten Region eine Genauigkeit von bis zu 94 % für die Differenzierung von Patient:innen im Braak-Stadium V und VI von Patient:innen mit frontotemporaler Lobärdegeneration sowie von Patient:innen mit einem Braak-Stadium I–IV. Die Differenzierung der Patient:innen mit frontotemporaler

Lobärdegeneration von Patient:innen mit einem Braak-Stadium I–IV erzielte nur eine Genauigkeit von maximal 80 % (240).

In einer weiteren post mortem validierten Studie konnte bestätigt werden, dass Flortaucipir die späte Alzheimer-Tau-Pathologie (Braak-Stadien V/VI) anzeigt, nicht aber frühere Stadien der Alzheimer-Tau-Pathologie (Braak-Stadien I–IV) und auch nicht Tau-Aggregate von Nicht-Alzheimer-Pathologie (z.B. progressive supranukleäre Paralyse, Kortikobasales Syndrom, frontotemporale Degeneration mit MAPT-Mutation) (241).

In dem Konsensprozess bestanden die zwei Ansichten, dass (1) zunächst eine Amyloid-Diagnostik gemacht werden sollte und nur in dem Fall, dass die ätiologische Zuordnung danach unklar bleibt, eine Tau-PET-Bildgebung durchgeführt werden sollte und dass (2) eine Tau-PET-Bildgebung auch ohne vorgeschaltetet Amyloid-Diagnostik aufgrund der für die Alzheimer-Krankheit typischen Tau-Ausbreitung zur Stellung der ätiologischen Diagnose einer Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden kann. Hierbei ist anzumerken, dass die Tau-PET-Bildgebung erst späte Stadien der Tau-Pathologie bei der Alzheimer-Krankheit anzeigt (Braak-Stadium V und VI).

Flortaucipir ist aktuell in der EU nicht kommerziell verfügbar.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Feststellung der ätiologischen Diagnose, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung, u. a. mit Antidementiva. Die Tau-PET erlaubt die spezifische Feststellung von Alzheimer-typischen Tau-Aggregaten und damit die Abgrenzung von anderen Tau-Pathologien. Allerdings werden nur fortgeschrittene Tau-Stadien (Braak V, VI) identifiziert. Ein Schadensrisiko besteht durch die Untersuchung bei regelrechter Durchführung und Beachtung von Kontraindikationen in keinem relevanten Ausmaß.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* gering, Post-mortem-Validierungsstudien

*Direktheit:* direkt, direkter Nachweis der Alzheimer-typischen Tau-Pathologie

*Konsistenz der Ergebnisse:* hoch in Bezug auf die Fähigkeit der Tracer, Tau darzustellen

*Präzision:* moderat, verschiedene Cut-offs und Regionen für Tau-Positivität

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich (einzelne Studien mit kleinen Stichprobenzahlen)

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

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

Ressourcen

Der Zugang zur Tau-PET ist grundsätzlich flächendeckend gegeben. Allerdings ist die tatsächliche Verfügbarkeit aktuell sehr gering. Flortaucipir ist aktuell in der EU nicht kommerziell verfügbar. Die Erstattung der Tau-PET durch die Krankenkassen ist aktuell nicht geklärt.

#### 4.6.4 Dopamintransporter-SPECT und MIBG-Szintigraphie

##### 4.6.4.1 Dopamintransporter-SPECT und MIBG-Szintigraphie in der Diagnostik der Demenz mit Lewy-Körpern

| 48                                                                                     | Empfehlung                                                                                                                                                                                                      | Geprüft<br>Stand 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                                 | Wir empfehlen, bei Verdacht auf Demenz mit Lewy-Körpern, wenn das Ergebnis einen zu erwartenden Effekt auf das klinische Management hat, eine DaT-SPECT-Untersuchung oder eine MIBG-Szintigraphie* einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Demenz mit Lewy-Körper:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(242) PMID: 31423561<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(243) PMID: 30980099<br>(95) PMID: 28592453<br>(244) PMID: 29406901<br>(245) PMID: 35256483                                          |                       |
|                                                                                        | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                         |                       |

\* Off-label-Einsatz

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

In einer Metaanalyse über insgesamt 27 Studien mit 2.236 Teilnehmenden wurde die Rolle von DaT-SPECT und MIBG-Szintigraphie in der Diagnostik der Demenz mit Lewy-Körpern untersucht.

Zwei Studien berichten post mortem Daten. Für die Erkennung einer  $\alpha$ -Synukleinopathie zeigte die DaT-SPECT eine Sensitivität von 86 % (95 % KI: 76–95%) und eine Spezifität von 81 % (95 % KI: 70–92 %) für die visuelle Auswertung. Bei semiquantitativer Auswertung wurde eine Sensitivität von 93 % (95 % KI: 74–100 %) und eine Spezifität von 75 % (95 % KI: 0.47–94 %) erzielt. Für die späte MIBG-Phase zeigte sich eine Sensitivität von 92 % (95 % KI: 81–99 %) und eine Spezifität von 87 % (95 % KI: 74–98 %); für die frühe MIBG-Phase zeigte sich eine Sensitivität von 80 % (95 % KI: 67–93 %) und eine Spezifität von 80 % (95 % KI: 69–93 %).

In Bezug auf das klinische Syndrom der Demenzen mit Lewy-Körpern zeigten sich für die visuelle DaT-SPECT-Auswertung eine Sensitivität von 89 % (95 % KI: 75–98 %) und eine Spezifität von 87 % (95 % KI: 72–97 %). Für die semiquantitative Auswertung wurden eine Sensitivität von 97 % (95 % KI: 78–100 %) und eine Spezifität von 70 % (95 % KI: 43–92 %) berichtet. Für die späte MIBG-Phase zeigte sich eine Sensitivität von 93 % (95 % KI: 81–98%) und eine Spezifität von 90 % (95 % KI: 73–97 %) und für die frühe Phase eine Sensitivität von 85 % (95 % KI: 66–96 %) und eine Spezifität von 96 % (95 % KI: 83–100 %) (242).



In einer Autopsie-validierten Studie bei 30 Patient:innen mit Demenz mit Lewy-Körpern und 26 Patient:innen ohne Lewy-Körper-Pathologie zeigten sich für die MIBG-Szintigraphie folgende diagnostische Werte: Sensitivität: 70 %, Spezifität: 96 % für die frühe Herz/Mediastinum-Rate; Sensitivität: 80 %, Spezifität: 92 % für die späte Herz/Mediastinum-Rate; Sensitivität: 80 %, Spezifität: 85 % für die Auswaschphase (245).

#### *Zusätzliche Hintergrundinformation*

In einer Untersuchung mit DaT-SPECT-Aufnahmen von 53 Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern und 155 Menschen mit Parkinson-Syndromen, die alle nach klinischen Kriterien diagnostiziert wurden, zeigte sich bei einem Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern und bei 3 Menschen mit Parkinson-Syndrom visuell ein unauffälliger Befund. Nach semiquantitativer Auswertung zeigten nur noch 2 Personen einen unauffälligen Befund (1 Person mit kortikobasalem Syndrom, 1 Person mit Multisystematrophie) (244).

Chung et al. untersuchten 29 Menschen mit Alzheimer-Krankheit und leichten Parkinson-Symptomen sowie 32 Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern und 21 Kontrollpersonen. Menschen mit der Alzheimer-Krankheit und milden Parkinson-Symptomen zeigten eine Reduktion des Dopamintransporters im Caudatum, die quantitativ aber geringer ausgeprägt war als in den anderen beiden Patient:innengruppen. In den weiteren striatalen Regionen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Menschen mit Alzheimer-Krankheit und den Kontrollpersonen (243).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* moderat, post mortem-Studien vorhanden

*Direktheit:* indirekt, indirekter Nachweis einer Reduktion dopaminerger Zellen

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* Moderat, semiquantitative Auswerteverfahren verfügbar

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

##### Wertvorstellung und Präferenzen

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

Ressourcen

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

## 4.7 ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG)

### 4.7.1 EEG in der Differenzialdiagnostik von Demenzen

| 49                                                                                                                   | Empfehlung                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓ schwach dagegen (B)                                                                            | Wir schlagen die Durchführung eines quantitativen EEG in der Regelversorgung nicht vor, um Menschen mit Alzheimer-Demenz von Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern differenzialdiagnostisch abzugrenzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Sensitivität, Spezifität<br>bzgl. Demenz mit Lewy-Körpern, Alzheimer<br>Demenz:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(246) PMID: 32825520<br>(247) PMID: 32383032<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(248) PMID: 19534305                                                                                 |                       |
|                                                                                                                      | 80 % Konsens                                                                                                                                                                                            |                       |

In einer systematischen Übersichtsarbeit über insgesamt 46 Studien zur Wertigkeit von EEG-Parametern in der Diagnostik von Demenzen und leichter kognitiver Störung berichten die Autor:innen über eine große Breite der Sensitivität und Spezifität einzelner Studien. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Datenlage zu heterogen ist, um den Einsatz in der Diagnostik zu begründen, und dass große multizentrische Studien mit standardisierten Methoden fehlen (248).

Zwei systematische Übersichtsarbeiten evaluierten die Wertigkeit des EEG für die ätiologische Zuordnung der DLK. Es wurden 43 Studien mit 6.901 Teilnehmenden (20.0 % waren Menschen mit Demenz mit Lewy-Körpern) in der ersten und 21 Studien in der zweiten Arbeit eingeschlossen (246, 247).

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

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

Ein Schadensrisiko besteht bei einer EEG-Untersuchung praktisch nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

*Risiko für Bias:* hoch

*Direktheit:* indirekter, kein direkter Nachweis der Pathologie der Erkrankungen

*Konsistenz der Ergebnisse:* unklar, wenig Zentren haben Studien publiziert

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

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

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

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

#### 4.7.2 EEG zur Feststellung eines erhöhten Epilepsierisiko bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung

| 50                                                                                 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)                                           | Wir empfehlen, ein EEG zur Identifikation eines erhöhten Epilepsierisikos bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung nicht einzusetzen.                                                          |                       |
| Evidenz dafür:<br>Prävalenz<br>epileptiformer<br>Entladungen:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(249) PMID: 20502017<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(250) PMID: 35444602<br>(251) PMID: 34034963<br>(252) PMID: 32764101<br>(253) PMID: 34919638<br>(254) PMID: 23835471<br>(255) PMID: 27696483 |                       |
|                                                                                    | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                 |                       |

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

Die Prävalenz subklinischer epileptiformer Aktivität (SEA) in Menschen mit Alzheimer-Demenz oder leichter kognitiver Störung, d. h. Patient:innen ohne bisherige klinische Manifestation einer Epilepsie, variiert in den publizierten Studien zwischen 3 % und 54 % (250). Diese Variabilität ist vor allem durch die EEG-Methode (Standard-Ruhe-EEG vs. wiederholte EEG-Ableitungen oder Langzeit-EEG-Monitoring) und den Status der betroffenen Person zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung (Wachzustand vs. REM-Schlaf vs. Non-REM-Schlaf) zu erklären, da wiederholte EEG-Ableitungen und Langzeit-EEG-Monitoring sowie Ableitung während Non-REM-Schlaf die diagnostische Sensitivität gegenüber Standard-Ruhe-EEG (254) und Ableitung im Wachzustand erhöhen (252).

Der Zusammenhang zwischen epilepsietypischen Potenzialen und der Entwicklung einer Epilepsie wurde bisher nur in einer Studie adressiert. 1.674 Menschen mit Alzheimer-Demenz oder anderen Demenzformen einer Gedächtnissprechstunde wurden mit einem Standard-Ruhe-EEG untersucht. Epilepsietypische Potenziale wurde in 42 (3 %) Patient:innen nachgewiesen. Diese waren fokal und überwiegend in den Temporallappen lokalisiert. 25 (60 %) dieser Patient:innen hatten bis zu dem Untersuchungszeitpunkt keine epileptischen Anfälle. 20 dieser Patient:innen wurden über  $2,3 \pm 2$  Jahre nachverfolgt, und 2 (10 %) Patient:innen entwickelten einen ersten unprovzierten epileptischen Anfall, 90% hatten keinen epileptischen Anfall (249).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

Ein Schadensrisiko besteht bei einer EEG-Untersuchung nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

*Risiko für Bias:* hoch, nur eine multizentrische Studie

*Direktheit:* direkt, EEG-Messung und epileptischer Anfall aus Endpunkt

*Konsistenz der Ergebnisse:* unklar, nur eine Multizenterstudie, keine Replikation

*Präzision:* gering, Fehleranfälligkeit der Methode hoch. Nur eine Methode der EEG-Analyse kam zu Anwendung

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

Der Zugang zu einem EEG ist gegeben.

## 4.8 GENETISCHE DIAGNOSTIK

### 4.8.1 Apolipoprotein-E-Genotypisierung in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Alzheimer-Krankheit

| 51                                                                                      | Empfehlung                                                                                                                                                                     | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)                                                | Wir empfehlen, die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps für die Diagnostik oder Differenzialdiagnostik oder für prognostische Fragestellung bei Demenz, nicht einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Neuropathologische<br>Diagnose der<br>Alzheimer-Krankheit:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(256) PMID: 9468467<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(257) PMID: 28323826                                                                                 |                       |
|                                                                                         | 81 % Konsens                                                                                                                                                                   |                       |

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

#### *Diagnostik der Alzheimer-Krankheit*

In einer Multizenterstudie mit 1.770 Menschen mit Demenz mit post mortem diagnostiziertem M. Alzheimer wurde die Sensitivität für das APOE4-Allel bezüglich der Diagnose einer Alzheimer-Pathologie mit 65 % und die Spezifität mit 68 % angegeben (256).

#### *Risiko für eine Alzheimer-Demenz*

In einer Metaanalyse über 4 longitudinale Studien mit insgesamt 16.844 Teilnehmenden zeigten sich folgende mittlere Lebenszeitinzidenzen (bis zum 80–85. Lebensjahr) in Prozent für eine Demenz in Abhängigkeit von dem APOE-Genotyp und in Abhängigkeit vom Alter (257):

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

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

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

Zu den rechtlichen Vorgaben, die bei der Einwilligung von genetischen Untersuchungen zu beachten sind, wird auf Kapitel 3.1.5.1 verwiesen.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering, große post mortem Studie

*Direktheit:* direkt, Der Genotyp und die post mortem Pathologie können beide direkt bestimmt werden.

*Konsistenz der Ergebnisse:* hoch

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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



#### 4.8.2 Bestimmung pathogener genetischer Varianten in der Diagnostik von Demenzen

| 52                                                                                                                | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                  | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                                                       | Wir schlagen vor, bei Verdacht auf eine monogen verursachte Demenz, z. B. bei frühem Erkrankungsbeginn oder einer positiven Familienanamnese, eine qualifizierte genetische Beratung und genetische Testung zur Ursachenklärung anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Genmutationen (APP, PS1, PS2, C9orf72, MAPT, GRN, TARDBP, FUS, VCP, CHMP2B, NOTCH3):<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(258) PMID: 35182511<br>(259) PMID: 25634383<br>(260) PMID: 22891773                                                                                                                                                          |                       |
|                                                                                                                   | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                     |                       |

Monogene Varianten der Alzheimer-Krankheit machen weniger als 1 % aller Fälle der Alzheimer-Krankheit aus. Die bisher beschriebenen pathogenen Varianten befinden sich auf dem Gen für das Amyloid-Precursor-Protein (APP) und den Genen Presenilin 1 (PS1) und Presenilin 2 (PS2). Monogene Varianten der Erkrankungen machen ca. 50 % aller Fälle mit frühem bis sehr frühem Erkrankungsbeginn aus. Oft sind mehrere Familienmitglieder erkrankt. Das Fehlen von erkrankten Familienmitgliedern schließt aber eine pathogene Variante in den genannten Genen als Ursache nicht aus. Die pathogenen Varianten werden dominant vererbt und sind hoch penetrant (259) .

30–50 % aller Fälle der frontotemporalen Demenz sind familiär. Die häufigsten pathogenen Varianten sind auf den Genen (1) C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72), häufig assoziiert mit der behavioralen Variante der frontotemporalen Demenz und mit frontotemporaler Demenz und Motoneuron-Erkrankung, (2) MAPT (Microtubule Associated Protein Tau), häufig assoziiert mit der behavioralen frontotemporalen Demenz, und (3) GRN (granulin precursor), häufig assoziiert mit der behavioralen frontotemporalen Demenz und der nicht flüssigen progredienten Aphasie. Sehr seltene pathogene Varianten finden sich ferner in den Genen TARDBP, FUS, VCP und CHMP2B (258) .

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

Therapeutische Differenzialindikationen ergeben sich zwischen monogenen und nicht monogenen Formen von Demenzen nicht.

Zu den rechtlichen Vorgaben, die bei der Einwilligung von genetischen Untersuchungen zu beachten sind, wird auf Kapitel 3.1.5.1 verwiesen.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Die Sicherung einer ätiologischen Demenzdiagnose durch den Nachweis einer monogenen Ursache kann für die betroffene Person einen Nutzen haben, führt aber zu keiner alternativen Behandlung. Das Wissen um eine Mutation bei der erkrankten Person kann zu Effekten bei Verwandten führen. Ein fehlender Nachweis einer Mutation schließt das Vorliegen einer kausalen Mutation nicht aus, sodass eine Unsicherheit bleibt.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* sehr gering. Kausale Mutationen sind für verschiedene Demenzformen nachgewiesen worden.

*Direktheit:* direkt. Die genetische Mutation wird direkt bestimmt

*Konsistenz der Ergebnisse:* hoch.

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering

*Effektstärke:* nicht zutreffend

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* nicht zutreffend

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

Die indizierte genetische Diagnostik ist im Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenkassen und der vertragsärztlichen Versorgung enthalten.

## 5 THERAPIE

Demenzerkrankungen sind zumeist durch einen mehrjährigen Verlauf mit zunehmender Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patient:innen und der Angehörigen charakterisiert und erfordern eine umfassende medizinische, pflegerische und soziale Begleitung.

Die Therapie von Demenzerkrankungen umfasst die medikamentöse und die nicht medikamentöse Behandlung der primären Demenzsymptome - kognitiven Störungen und Funktionsbeeinträchtigungen - sowie die Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen. Diese Therapien sollten in einen Behandlungsplan, der auch Beratung umfasst, eingebettet sein, auf informierter Entscheidung der betroffenen Personen basieren und den Erfordernissen einzelner Krankheitsphasen angepasst werden. Die Einbindung des betreuenden Umfelds ist ein zentraler Bestandteil der Versorgung. Verschiedene Berufsgruppen sind an der Behandlung und Versorgung von Menschen mit Demenz und leichter kognitiver Störung beteiligt (siehe Tabelle 24, Anhang).

### 5.1 DEMENTIA CARE MANAGEMENT

| 53                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Empfehlung                                                                                                           | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Wir empfehlen, ein Dementia Care Management in der Behandlung von Menschen mit Demenz zu etablieren und einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Häufigkeit der<br>Klinikeinweisung,<br>Arztkontakte, Zeit bis<br>zur Heimeinweisung:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖<br>Zeit, zu Hause zu<br>verbleiben, Globalwert<br>für neuropsychische<br>Symptome, wie<br>behaviorale und<br>psychologische<br>Symptome der Demenz<br>(BPSD),<br>Medikationsverbrauch<br>(Antidementiva),<br>Zufriedenheit:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(261) IQWiG-Bericht V20-03C                                                                            |                       |

|                                                  |              |
|--------------------------------------------------|--------------|
| Stress der informell Pflegenden:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ |              |
|                                                  | 85 % Konsens |

Die Versorgung von Menschen mit Demenz ist komplex. Sie ist stadienabhängig und wird durch verschiedene Berufsgruppen erbracht. Sie umfasst neben pharmakologischen und nicht pharmakologischen Behandlungen beispielhaft auch Beratungen der Angehörigen zum Umgang mit der Erkrankung, zu sozialrechtlichen Fragen, zur Pflege und zu Betreuungsmöglichkeiten. In der Versorgungsrealität ist häufig das Wissen um verfügbare Angebote und die Koordination der Versorgung unzureichend, sodass Betroffene erforderliche und vorhandene Angebote nicht adäquat in Anspruch nehmen können. Eine Koordinierung der Versorgung durch eine hierfür zuständige Person oder Institution kann potenziell die Inanspruchnahme vorhandener Angebote verbessern und damit positive Effekte für die Betroffenen erzielen. Unter dem Begriff Dementia Care Management werden Ansätze zusammengefasst, die eine solche Koordinierung bieten. Im deutschen Sprachraum wird die Koordination der Versorgung von Menschen mit Demenz und ihren Angehörigen unter verschiedenen Begriffen und durch verschiedene Akteur:innen erbracht. Das wesentliche Charakteristikum eines solchen Angebots sollten die Beratung und Leitung der Betroffenen und Angehörigen zu den jeweils erforderlichen Angeboten sein. Ein koordinierendes Angebot dieser Art ist flächendeckend als Krankenkassenleistung in Deutschland nicht verfügbar.

Care und Case Management können konzeptionell durch die verwendeten Ansätze unterschieden werden: Care Management findet i. d. R. auf Systemebene, Case Management auf Fallebene statt. Anzumerken ist, dass die beiden Ansätze z. T. nicht klar voneinander abzugrenzen sind und synonym verwendet werden (262).

Die Leitliniengruppe hat das IQWiG mit der Darstellung der Evidenz für Wirksamkeit von Dementia-Care-Management-Interventionen beauftragt.

IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1044 (Auftrag: V20-03C) – Dementia Care Management, vollständiger Bericht s. (261), Auszug:

### **Fragestellung**

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

### **Methoden**

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

### **Kriterien für den Einschluss von Studien**

### **Population**

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

### **Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention umfasste ein Dementia Care Management. Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

### **Endpunkte**

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

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

### **Studientypen**

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurden RCTs zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt. RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

### **Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Publikationssprache**

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### **Publikationszeitraum**

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

### **Ergebnis**

## Studienpool

Es wurden 9 RCTs zur Behandlung von Menschen mit Demenz mit einem Dementia Care Management identifiziert, von denen 6 Studien verwertbare Daten zu den zuvor festgelegten klinisch wichtigen Endpunkten berichteten. Für die Endpunkte Häufigkeit der Klinikeinweisung sowie Arztkontakte lagen keine verwertbaren Daten vor. Die Endpunkte Zeit bis zur Heimeinweisung sowie Medikationsverbrauch (Antidementiva) wurden jeweils in einer Studie mit verwertbaren Daten berichtet. Zum Endpunkt Globalwert für BPSD lagen verwertbare Daten aus 5 Studien vor, welche im Rahmen einer Metaanalyse zusammengefasst wurden, für den Endpunkt Stress der informell Pflegenden lagen Ergebnisse aus 6 Studien vor, welche aufgrund der 5 inhaltlich unterschiedlichen Messinstrumente einzeln nach Messinstrumenten dargestellt wurden.

## Zusammenfassung der Evidenzdarstellungen

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Unterschiede der Interventionen in den Studien**

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

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

### **Vergleich mit anderen systematischen Übersichten**

Wie bereits beschrieben, konnte die NICE-Leitlinie zwar aufgrund ihrer breiten Suche zur Identifizierung von Studien berücksichtigt werden. Die Fragestellungen sind jedoch nicht mit denen des vorliegenden Evidenzberichts vergleichbar. So wurden beispielsweise in der NICE-Leitlinie auch Studien zu Menschen mit schwerer Demenz sowie Studien vor 2010 eingeschlossen, die Population jedoch auf Menschen mit einem Alter ab 40 eingeschränkt. Die Kriterien für die Intervention waren ebenfalls deutlich breiter und umfassten alle (intra- und interprofessionellen) Modelle zur Koordination der Begleitung und Versorgung von Menschen mit Demenz.

Neben der NICE-Leitlinie deckte ein Cochrane Review von Reilly et al. aus dem Jahr 2015 die Fragestellung am besten ab, jedoch war dieses mit einer Suche bis 2013 nicht aktuell genug, berücksichtigte überwiegend Studien vor 2010 und berichtete keine Ergebnisse zu den Endpunkten Arztkontakte, Globalwert für BPSD sowie Medikationsverbrauch. (261), V20-03C)

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

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

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* s. IQWiG-Bericht

*Indirektheit:* s. IQWiG-Bericht

*Konsistenz der Ergebnisse:* s. IQWiG-Bericht

*Präzision:* s. IQWiG-Bericht

*Publikations-Bias:* s. IQWiG-Bericht

*Effektstärke:* s. IQWiG-Bericht

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* s. IQWiG-Bericht

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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



## 5.2 ANTIDEMENTIVE BEHANDLUNG

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

Grundsätzlich können die einzelnen nicht pharmakologischen Verfahren allein oder in Kombination (multimodal) angewendet werden. Bei multimodaler Anwendung können additive und potenziell synergistische Effekte der Interventionen entstehen, sodass eine multimodale Anwendung vorteilhaft sein kann. Auch bei Kombinationen mit Medikamenten können additive Effekte entstehen. Da es vielfältige Kombinationen von unterschiedlichen Verfahren gibt, die sich u. a. in der Methodik und Durchführung, der Intensität und Dauer sowie dem Setting unterscheiden, sind Metaanalysen nur begrenzt interpretierbar und direkte Vergleiche von Kombinationen nur begrenzt verfügbar. Es werden daher in der Leitlinie aktuell keine Empfehlungen zu spezifischen multimodalen Anwendungen gegeben.

### 5.2.1 Psychosoziale, nicht pharmakologische antidementive Behandlung

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

#### 5.2.1.1 Psychosoziale, nicht pharmakologische Behandlung der Kognition

##### 5.2.1.1.1 Kognitive Verfahren

In der Behandlung von Demenz werden verschiedene kognitive Interventionstypen unterschieden. Die Anwendung der Verfahren ist nicht an spezifische Berufsgruppen gebunden.

#### **Definition:**

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

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

Reminiszenz-Therapie: Aktivierung von Altgedächtnis in Verbindung mit positiven Emotionen durch biografiebezogenes Arbeiten

Realitätsorientierung: Hilfestellungen zur Orientierung

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

## 5.2.1.1.1.1 Kognitives Training bei Demenz

| 54                                         | Empfehlung                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)    | Wir schlagen vor, kognitives Training mit Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(263) PMID: 30909318                                                                                                      |                       |
|                                            | 91 % Konsens                                                                                                                            |                       |

In einer Metaanalyse über 33 Studien zum kognitiven Training bei leichter bis mittelschwerer Demenz mit einer großen Variabilität in der Größe der Stichproben und der Länge der Behandlungen sowie oft potenzieller Verzerrungen durch unklare Zuordnung der Patient:innen zu den Gruppen und unklarer Verblindung zeigte sich ein moderater Effekt (SMD: 0,42; 95 % KI 0,23 bis 0,62; n = 1389) im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition mit Hinweisen für überdauernde Effekte nach Beendigung der Intervention. Im Vergleich zu alternativen Interventionen zeigte sich kein sicherer Hinweis für Überlegenheit (263).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitives Training siehe Tabelle 24 im Anhang.

**Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**Nutzen/Schaden

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

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz**Niedrig**

*Risiko für Bias:* hoch, zumeist geringe Studienqualität in Bezug auf Patient:innen-Allokation und Verblindung

*Direktheit:* gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

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

*Publikations-Bias:* moderate Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* wahrscheinlich  
*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

#### Wertvorstellung und Präferenzen

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

#### Ressourcen

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

#### 5.2.1.1.2 Kognitive Stimulation bei Demenz

| 55                                          | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B) | Wir schlagen vor, kognitive Stimulation bei Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.                                                                                                                               |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖  | Literatur:<br>(264) PMID: 34292011<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(265) PMID: 35940038<br>(266) PMID: 31371930<br>(267) PMID: 29960104<br>(268) PMID: 29042888<br>(269) PMID: 35149325<br>(270) PMID: 35348260<br>(271) PMID: 34588315<br>(272) PMID: 29493789 |                       |
|                                             | 88 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |

In einer Metaanalyse über 45 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 2.444 Menschen mit leichter und mittelschwerer Demenz zeigte kognitive Stimulation, typischerweise in Gruppen durchgeführt, teilweise inklusive Realitätsorientierung und Reminiszenz-Therapie über mindestens 4 Wochen, im Vergleich zu einer Kontrollbedingung eine moderate Effektstärke von  $g = 0,49$  (95 % KI: 0,35–0,63) auf den primären Endpunkt globale Kognition jeweils am Ende der Behandlung. Die metaanalytische Effektgröße betrug bei aktiver Kontrolle  $g = 0,41$  (95 % KI: 0,18–0,65) und bei passiver Kontrollbedingung  $g = 0,51$  (95 % KI: 0,34–0,68). Es zeigte sich eine hohe Varianz der Effektstärken über alle Studien. Es zeigte sich kein signifikanter metaanalytischer Effekt bei Untersuchungen nach therapiefreiem Intervall (264). Weitere Metaanalysen zur kognitiven Stimulation kommen zu ähnlichen Ergebnissen (265) (268, 269, 271). Chen et al. betonen in einer Metaanalyse, dass kognitive Stimulation in Kombination mit antidementiver Pharmakotherapie wirksamer ist als antidementive

Pharmakotherapie allein und dass eine langfristige kognitive Stimulationsintervention stärkere Effekte auf die Kognition zeigt als eine zeitlich begrenzte oder niederfrequente Erhaltungstherapie (266).

In Metaanalysen speziell zur Reminiszenz-Therapie oder Realitätsorientierung bei Demenz wurden in einzelnen Studien kleine bis moderate positive Effekte auf die Kognition beschrieben. Es wurde auf die hohe Variabilität der Studienqualität und der Ergebnisse hingewiesen (267, 270, 272).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

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

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

###### **Niedrig**

*Risiko für Bias:* hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

*Direktheit:* gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

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

*Publikations-Bias:* moderate Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* wahrscheinlich

*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

##### Wertvorstellung und Präferenzen

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

##### Ressourcen

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

## 5.2.1.1.1.3 Selbstdurchgeführtes computerbasiertes kognitives Training bei Demenz

| 56                                              | Empfehlung                                                                                                                            | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓ schwach dagegen (B)       | Wir schlagen keine Anwendung von selbst durchgeführten, computerbasierten kognitiven Trainingsprogrammen für Menschen mit Demenz vor. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(273) IQWiG-Bericht V20-03A                                                                                             |                       |
|                                                 | 94 % Konsens                                                                                                                          |                       |

Menschen mit Demenz und Angehörige stellen häufig die Frage, ob selbst durchgeführte, computerbasierte kognitive Trainings zur Verbesserung der Kognition empfohlen werden können. Die Leitliniengruppe hat das IQWiG mit der Recherche und Bewertung der Evidenz zu dieser Frage beauftragt. Anzumerken ist, dass die Entwicklung in dem Feld sehr dynamisch ist und die Formen des Trainings kontinuierlich weiterentwickelt werden.

Auszug aus IQWiG-Evidenzbericht 1083 (V20-03A), vollständiger Bericht s. (273):

#### Fragestellung

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

#### Methoden

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

#### Kriterien für den Einschluss von Studien

#### Population

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

#### Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention umfasste kognitives Training/kognitive Stimulation zur eigenständigen Durchführung ohne Trainer:in mittels einer App bzw. Website. Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

### **Endpunkte**

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

- Kognition
- Gedächtnisleistung
- Aufmerksamkeit
- Exekutivfunktion

### **Studientypen**

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

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

### **Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Publikationssprache**

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### **Publikationszeitraum**

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

### **Ergebnisse**

### **Studienpool**

Es wurden 6 RCTs identifiziert, in denen Menschen mit einer leichten Alzheimer-Demenz mit einem webbasierten kognitiven Training behandelt werden sollten. Von diesen RCTs lieferten 5 verwertbare Daten zu den zuvor festgelegten für die Entscheidung kritischen Endpunkte. Für alle zuvor festgelegten Endpunkte lagen verwertbare Daten aus mindestens einer RCT vor.

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

Ausschließlich in einer Studie zu jedem Vergleich (274) und (275) wurden verwertbare Ergebnisse zu einem Nachbeobachtungszeitraum berichtet.

### **Ergebnisse der Evidenzdarstellung**

Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich zum Teil in der individuellen Gestaltung der Intervention. So umfasste beispielsweise die Intervention in Brem (2020) ein tägliches (Montag bis Freitag) einstündiges Training über einen Zeitraum von 6 Wochen. In (276) hingegen erfolgte ein 2-wöchentliches 1-stündiges Training über 15 Wochen. Diese individuellen Unterschiede sollten bei der Interpretation der folgenden Ergebnisse berücksichtigt werden.

### **Kognition**

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

Beim webbasierten kognitiven Training und bei der Sockeltherapie wiesen die Effekte für den MOCA und den MMST aus 2 Studien zu Interventionsende in entgegengesetzte Richtungen und die Konfidenzintervalle überlappten nicht. Dies ist möglicherweise auf Unterschiede in der Interventionsdauer (2 versus 12 Wochen), die potenzielle Wirkung des motorischen Trainings in der Kontrollgruppe in (275) sowie auf die Unterschiede der Sockeltherapie zurückzuführen. Da in diesem Fall ein gepoolter Effekt nicht interpretierbar war, wurden die Studien (277) und (275) getrennt dargestellt. Für diesen Vergleich lag insgesamt eine sehr niedrige Qualität der Evidenz vor.



Beim webbasierten kognitiven Training und bei der Sockeltherapie nach einer Nachbeobachtung lagen für den MMST ausschließlich Ergebnisse einer Studie mit niedriger Qualität der Evidenz vor. Diese zeigten, bei einer Nachbeobachtungszeit von 26 Wochen, statistisch nicht signifikant höhere Beeinträchtigungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

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

### **Gedächtnisleistung**

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

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

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

### **Aufmerksamkeit**

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

Beim webbasierten kognitiven Training und bei der Sockeltherapie lag ausschließlich Evidenz mit niedriger Qualität aus einer Studie für den Trail-making Test A vor, welche sowohl nach Interventionsende als auch zum Nachbeobachtungszeitpunkt statistisch

nicht signifikant längere Zeiten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte.

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

### **Exekutivfunktion**

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

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

Insgesamt zeigte sich kein einheitliches Bild der Effekte. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz lagen für den Endpunkt Exekutivfunktion keine auffälligen Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen zu den betrachteten Zeitpunkten vor. ((273) V20-03A)

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben keinen sicheren Nutzen von der Anwendung selbst durchgeführter computerbasierter kognitiver Trainingsprogramme. Ein relevantes

Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

*Risiko für Bias:* hoch, keine größeren doppelblinden Studien

*Direktheit:* gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

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

*Publikations-Bias:* moderate Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* sehr gering

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* unklar

*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit Demenz der Wunsch nach einem selbst durchgeführten computerbasierten kognitiven Training variabel ausgeprägt ist.

Ressourcen

Selbst durchführbares kognitives Training am Computer ist verfügbar.

#### 5.2.1.1.1.4 Kognitive Verfahren bei leichter kognitiver Störung

| 57                                         | Empfehlung                                                                                                                                                  | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)    | Wir schlagen vor, kognitives Training oder kognitive Stimulation mit Personen mit leichter kognitiver Störung zur Verbesserung der Kognition durchzuführen. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(278) PMID: 30682429<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(279) PMID: 29282641                                                             |                       |
|                                            | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                      |                       |

Bei einer leichten kognitiven Störung wird oft die Frage nach der Effektivität eines kognitiven Trainings gestellt.

In einer Netzwerk-Metaanalyse zu den Effekten von kognitivem Training, kognitiver Stimulation und kognitiver Rehabilitation auf Kognition bei leichter kognitiver Störung zeigten Liang et al. einen signifikanten Effekt für kognitives Training (mean difference (MD) = 0,70; 95 % KI: 0,11–1,30; n = 433 vs. 414) und für kognitive Stimulation (MD = 0,95; 95 % KI: 0,27–1,70; n = 433 vs. 414). Für kognitive Rehabilitation zeigte sich kein signifikanter Effekt (n = 48 vs. 52). Subgruppenanalysen bestätigten die Effekte für das Gruppen- und Einzelsetting. Es besteht das Risiko für Bias in Bezug auf unzureichende Verblindung (278).

In einer Metaanalyse beschreiben Sherman et al., dass Interventionen, die spezifisch auf Gedächtnisleistungen fokussieren, die größten Effekte auf Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung erreichen (279).

Die digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) NeuroNation Med hat eine vorläufige Zulassung des BfArM bis zum 12.05.2025 für ein selbst gesteuertes kognitives Training für die Indikation leichte kognitive Störung (F06.7) erhalten. Die Daten aussagekräftiger Wirksamkeitsstudien sind bisher nicht in einem Peer-Review-Journal erschienen. Eine Empfehlung kann erst nach Veröffentlichung dieser Daten formuliert werden.

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitives Training und kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation oder kognitivem Training. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

*Direktheit:* gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

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

*Publikations-Bias:* moderate Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* wahrscheinlich

*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung kognitive Stimulation oder kognitives Training wünschen.

Ressourcen

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

## 5.2.1.1.2 Künstlerische Therapie: Musiktherapie bei Demenz

| 58                                         | Empfehlung                                                                                                                 | Neu<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)    | Wir schlagen vor, mit Menschen mit Demenz aktive und rezeptive Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition durchzuführen. |                   |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(280) PMID: 36973733                                                                                         |                   |
|                                            | 96 % (starker) Konsens                                                                                                     |                   |

Musiktherapie kann rezeptiv in Form von Musikhören (z. B. persönlich präferierte Musik) oder aktiv, z.B. in Form von Singen oder dem Spielen von Instrumenten, durchgeführt werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit über 8 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 689 Patient:innen wurden mit verschiedenen Ansätzen signifikante Effekte auf die globale Kognition oder Teilleistungen, z. B. Gedächtnisleistung, im Vergleich zu z. T. auch aktiven Kontrollbedingungen gezeigt. Aufgrund einer zu großen Heterogenität der Studien war eine Metaanalyse nicht möglich (280).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für psychosoziale, nicht pharmakologische Interventionen siehe Tabelle 24 im Anhang.

**Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von Musiktherapie für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. psychische und Verhaltenssymptome). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* hoch, wenige randomisierte kontrollierte Studien

*Direktheit:* gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet.

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

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

*Publikations-Bias:* moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* wahrscheinlich

*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition positiv bewerten.

Ressourcen

Die Verfügbarkeit von Musiktherapeut:innen ist begrenzt.

### 5.2.1.1.3 Körperliche Aktivierung bei Demenz und leichter kognitiver Störung

| 59                                          | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                               | Modifiziert<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B) | Wir schlagen vor, dass Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training (größter Effekt bei 150 Minuten pro Woche) zur Verbesserung der kognitiven Leistung erhalten. |                           |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖  | Literatur:<br>(281) PMID: 34004389<br>(282) PMID: 38824515<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(283) PMID: 36436448<br>(284) PMID: 35577539<br>(285) PMID: 34490652<br>(286) PMID: 36497772<br>(287) PMID: 36042589                  |                           |
|                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                  |                           |

Körperliche Aktivität hat verschiedene positive Effekte bei Menschen mit Demenz und leichter kognitiver Störung. Zahlreiche Studien haben die Effekte auf Kognition untersucht. Körperliche Aktivierung in Studien ist im Regelfall angeleitete Aktivierung.

In einer Netzwerk-Metaanalyse zu körperlichen Übungen (exercise intervention) über insgesamt 71 randomisierte kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 5.606 Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung zeigten sich signifikant positive Effekte auf die globale Kognition (45 Studien) für Krafttraining (SMD: 1.05, 95 % KI: 0.56–1.54), aerobes Training (SMD: 0.67, 95 % KI: 0.32–1.01), Multikomponentenübungen (SMD: 0.60, 95 % KI: 0.28–0.92) und Mind-body-Übungen (z. B. Yoga) (SMD: 0.64, 95 % KI: 0.25–1.03).

Signifikante Effekte auf spezifische kognitive Funktionen zeigten sich für die exekutiven Funktionen (28 Studien) für Krafttraining (SMD: 0.85, 95 % KI: 0.21–1.49) und für aerobes Training (SMD: 0.47, 95 % KI: 0.06–0.88). Für Gedächtnisfunktionen (27 Studien) zeigte nur Krafttraining einen signifikanten Effekt (0.32, 95 % KI: 0.01–0.63) (281).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen weitere Metaanalysen zu körperlichem Training bei Demenz (284, 286) und bei leichter kognitiver Störung (283, 288). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich kein Moderatoreffekt verschiedener Demenzformen (284). In einer vergleichenden Metaanalyse wurden eine vergleichbare Effektgröße von körperlichen Aktivitätsinterventionen und die Behandlung mit dem Acetylcholinesterasehemmer bei Demenz beschrieben (285).

In einer Netzwerk-Metaanalyse über 27 Studien mit 2.242 Patient:innen wurde der quantitative Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Kognition bei Menschen mit Demenz untersucht. Es zeigte sich ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Trainingsdosis und der kognitiven Verbesserung. Die optimale Dosis für körperliche Betätigung liegt bei 650 METs/min/Woche (metabolic equivalents), was etwa 150 Minuten mäßig intensiver Bewegung pro Woche oder 75 Minuten intensiven Übungen pro Woche entspricht. Die verschiedenen Trainingsarten (aerobes Training, gemischtes Training,



Widerstandstraining, Tai-Chi) waren unterschiedlich wirksam, wobei aerobes Training den größten Effekt auf die kognitiven Funktionen zeigte (282).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für körperliches Training siehe Tabelle 24 im Anhang.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

###### **Niedrig**

*Risiko für Bias:* hoch, wenige größere doppelblinde Studien

*Direktheit:* gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

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

*Publikations-Bias:* moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* wahrscheinlich

*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz eine Verbesserung der Kognition wünschen.

##### Ressourcen

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

#### 5.2.1.1.4 Verbesserung der Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarker-Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch nicht pharmakologische Verfahren

| 60        | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung mit zusätzlichem Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Krankheit können kognitives Training oder kognitive Stimulation und körperliches Training vorgeschlagen werden (analog zu Empfehlungen 54 und 55). Darüber hinausgehend kann keine weitere nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung empfohlen werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(289) V20-03F                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |

Bei Personen, bei denen eine Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung mittels Biomarker diagnostiziert wurde, stellt sich häufig die Frage nach nicht pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung.

Die Leitliniegruppe hat das IQWiG beauftragt, die Recherche und die Bewertung der Evidenz für diese Fragestellung durchzuführen.

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für therapeutische (nicht-pharmakologische) Interventionen siehe Tabelle 24 im Anhang.

Auszug aus IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1018 (Auftrag: V20-03F) – Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Einschränkung und Biomarker-Nachweis, vollständiger Bericht s. (289):

#### Fragestellung

Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte von nicht medikamentösen Interventionen im Vergleich zur Standardtherapie bei Menschen mit leichter kognitiver Störung (MCI, mild cognitive impairment), bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimer-Krankheit vorhanden ist

#### Methoden

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

## **Kriterien für den Einschluss von Studien**

### **Population**

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit MCI, bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimer-Krankheit vorhanden ist, aufgenommen.

Ein Biomarker-Nachweis bei Menschen mit MCI soll zur Feststellung des Vorliegens der Alzheimer-Krankheit und zur genaueren Einschätzung des späteren Demenzrisikos dienen. Der Biomarker-Nachweis erfolgt durch eine Liquoranalyse (Bestimmung von pathologischen Tau-Proteinablagerungen und Amyloid-Proteinablagerungen) oder/und eine Amyloid-Positronenemissionstomographie (Amyloid-PET; Bestimmung von Amyloid-Proteinablagerungen).

### **Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfenden Interventionen stellten folgende nicht medikamentöse Interventionen dar:

- kognitive Interventionen
- körperliche Interventionen
- Ernährungsinterventionen
- Entspannungsverfahren
- Kombinationsansätze von diesen Verfahren (multimodale Therapien)

Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

### **Endpunkte**

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die nicht medikamentösen Interventionen erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Menschen mit MCI der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet wurden:

- Kognition
- Übergang zur Demenz
- Depression
- Angst
- Schlafstörungen/nächtliche Unruhe
- Apathie
- Amyloid-Veränderungen

### **Studientypen**

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

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

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

### **Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Publikationssprache**

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### **Publikationszeitraum**

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

### **Einordnung der Evidenzergebnisse**

#### **Studienpool**

Für die untersuchte Fragestellung konnten nur wenige Studien identifiziert werden. Menschen mit MCI stellen eine heterogene Population dar. Mit Biomarkern, die es ermöglichen sollen, Menschen mit MCI mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz frühzeitig zu erkennen, soll der Weg geebnet werden, Präventionsmaßnahmen gezielt an Hochrisikopersonen zu adressieren. Die Biomarker für die Alzheimer-Krankheit werden in Marker für die Amyloid-Pathologie, für die Tau-Pathologie und für die Neurodegeneration unterschieden. Für die vorliegende Fragestellung wurden lediglich Studien mit Menschen mit MCI eingeschlossen, bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimer-Krankheit durch eine Liquoranalyse (Bestimmung von pathologischen Tau-Proteinablagerungen und Amyloid-Proteinablagerungen) oder/und eine Amyloid-PET (Bestimmung von Amyloid-Proteinablagerungen) vorhanden war. Die klar begrenzte Definition der Studienpopulation führte zu einer deutlichen Reduktion des Studienpools.

2 der eingeschlossenen Studien lieferten keine verwertbaren Ergebnisse und konnten somit nicht für die Evidenzdarstellung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die RCT von Soininen et al. (2017) (290) beispielsweise schloss 311 Menschen mit prodromaler Alzheimer-Krankheit ein, von denen 94 Personen den gemäß den Einschlusskriterien geforderten Biomarker-Nachweis der Amyloid-Positivität mittels Liquoranalyse aufwiesen. Allerdings fehlten separate Auswertungen für diese

Personengruppe. Für zukünftige Studien ist es wünschenswert, dass solche separaten Auswertungen zur Verfügung gestellt werden, um u. a. mehr Daten über die verschiedenen Biomarker für die gezielte Auswahl von Hochrisikopersonen für Präventionsmaßnahmen zu gewinnen.

### Ergebnis der Evidenzdarstellungen

Der Endpunkt Kognition wurde bei Tarumi et al. (2019) über die Teilaspekte Gedächtnisfunktion und Exekutivfunktionen und bei Delrieu et al. (2019) über einen zusammengesetzten kognitiven Scorewert abgebildet. Bei Tarumi (2019) führte das Aerobic-Training im Vergleich zu Stretching & Toning zu einer Verbesserung der Exekutivfunktion, gemessen anhand des Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Letter Fluency Score. Bei Delrieu et al. (2019) besserten die Multidomain-Intervention und Placebo sowie die Multidomain-Intervention in Kombination mit PUFA im Vergleich zu Placebo den zusammengesetzten kognitiven Score. Die Qualität der Evidenz wurde jeweils als sehr niedrig bewertet. Das bedeutet, dass das Gesamtvertrauen in die Effektschätzungen als sehr niedrig bewertet wird und der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist. Die Abstufungen der Evidenz basierten vorrangig auf schwerwiegenden bis sehr schwerwiegenden Studienlimitationen und schwerwiegenden Einschränkungen der Übertragbarkeit. ((289) V20-03F)

### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

Es gibt unsichere Hinweise für einen Effekt von körperlichem Training oder einer multimodalen Intervention im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit. Ein Schaden ist durch die genannten Interventionen nicht zu erwarten.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

*Risiko für Bias:* hoch

*Direktheit:* gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

*Präzision:* gering, kleine Stichproben

*Publikations-Bias:* geringe Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* klein bis mittelgradig

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* unklar

*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit der Wunsch nach einer wirksamen nicht pharmakologischen Intervention zur Verbesserung der Kognition vorhanden ist.

Ressourcen

Nicht pharmakologische Interventionen sind grundsätzlich verfügbar. Die tatsächliche Verfügbarkeit ist häufig aber limitiert.

### 5.2.1.2 Psychosoziale, nicht pharmakologische Behandlung zur Verbesserung der Alltagsfunktionen

| 61                                                                                       | Empfehlung                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑↑ stark dafür (A)                                               | Wir empfehlen, dass Menschen mit Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training) zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens angeboten wird. |                       |
| Evidenz für:<br>Durchführung der<br>Aktivitäten des<br>täglichen Lebens:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(288) PMID: 35162238<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(291) PMID: 35171074                                                                               |                       |
|                                                                                          | 83 % Konsens                                                                                                                                                                  |                       |

Neben der Kognition ist die Alltagsfunktionsfähigkeit bei der Demenz eingeschränkt. Im Folgenden werden psychosoziale bzw. nicht pharmakologische Verfahren zur Behandlung der Alltagsfunktionalität in Bezug auf die vorliegende Evidenz dargestellt.

In einer Metaanalyse über 9 Studien (n = 449) mit Menschen mit Demenz verschiedener Schweregrade zeigte sich ein positiver Effekt von körperlicher Aktivität im Vergleich zu Kontrollbedingungen auf die Fähigkeiten zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen auf verschiedenen Skalen (SMD: 0.56, 95 % KI: 0.32–0.79) (288).

In einem systematischen Review über 13 randomisierte klinische Studien mit insgesamt n = 811 Menschen mit Alzheimer-Demenz wird bei geringer Qualität der Evidenz ein Effekt von körperlichen Übungen, auch im häuslichen Umfeld unter Einbezug der versorgenden Angehörigen, auf die Fähigkeit zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens beschrieben. Die Übungen umfassten sowohl aerobische Übungen als auch Kraftübungen und Übungen zu Balance und Flexibilität (291).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für körperliches Training siehe Tabelle 24 im Anhang.

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* hoch, wenige größere doppelblinde Studien

*Direktheit:* indirekt. Es werden validierte Skalen zur Messung der Durchführung Alltagsaktivitäten verwendet, die auf Beobachtungen von Angehörigen basieren.

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

*Präzision:* gering. Es werden Skalen verwendet, die auf Beobachtung durch Angehörige basieren

*Publikations-Bias:* moderate Wahrscheinlichkeit

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* wahrscheinlich

*Einfluss von Confoundern:* wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz körperliche Aktivierung wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel. Angeleitetes Training ist in der Verfügbarkeit limitiert. Lokale Sportangebote sollten bezüglich der Möglichkeit der Teilnahme von Menschen mit Demenz geprüft werden.



## 5.2.2 Antidementive Pharmakotherapie

### 5.2.2.1 Antidementive Pharmakotherapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz

| 62                                                                           | Empfehlung                                                                                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                       | Wir empfehlen, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(292) Abschlussbericht<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(293) S3-Leitlinie Demenzen<br>(117)<br>(294) PMID: 36096687                                                         |                       |
|                                                                              | 91 % Konsens                                                                                                                                                                                      |                       |

| 62.1 | Sondervotum der DEGAM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Stand 2023 |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|      | <p>Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.</p> <p>Wir schlagen zudem vor, bei Einleitung einer Therapie mit Antidementiva Betroffene und/oder ihre Angehörigen über die Notwendigkeit der Therapiekontrolle und gegebenenfalls über die Notwendigkeit des Absetzens zu informieren.</p> <p>Begründung: Die DEGAM spricht sich für einen schwächeren Empfehlungsgrad aus, da der Nutzen nur marginal ist bei durchaus relevanten unerwünschten Wirkungen.</p> <p>Literatur:<br/>(295, 296)</p> |            |

Die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind in Deutschland zugelassen zur Therapie der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz (s. Tabelle 18). Es handelt sich um symptomatische Therapien.

Sie sind wirksam hinsichtlich Besserung kognitiver Funktionen (Donepezil: Cohen's d: −0.51 (−0.60, −0.42), Galantamin: Cohen's d: −0.51 (−0.59, −0.43), Rivastigmin: Cohen's d: −0.42 (−0.65, −0.19) und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten (Donepezil: Cohen's d: −0.44 (−0.66, −

0.21); Galantamin: Cohen's d: -0.18 (-0.26, -0.10), Cohen's d: Rivastigmin: -0.27 (-0.37, -0.16) (IQWiG-Bericht. Jahr: 2007, Nr. 17 (292)).

Die Auswahl des Acetylcholinesterasehemmers sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen. Es sollte immer die höchste zugelassene Dosis angestrebt werden.

Die Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf und sind im Regelfall transient. Persistierende Nebenwirkungen, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen, wobei eine Dosisreduktion die Verträglichkeit erhöhen kann. Bei der Pflasterapplikation von Rivastigmin können Hautreaktionen auftreten, die auch zu einer Beendigung der Therapie führen können. Ein Wechsel des Präparats bei Nebenwirkungen innerhalb der Substanzklasse ist sinnvoll, da eine unterschiedliche Nebenwirkungssensitivität bei den einzelnen Präparaten bei einer Person beobachtet wird. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Acetylcholinesterasehemmer wird auf die Fachinformation verwiesen.

Eine Metaanalyse über 24 Studien (12 RCTs, 12 Kohortenstudien, mittlere Nachbeobachtungszeit 6–120 Monate) mit insgesamt 79.153 Patient:innen mit Alzheimer-Krankheit (13 Studien), Parkinson-Krankheit (1 Studie), vaskulärer (1 Studie) oder anderen Demenzdiagnosen (9 Studien) zeigte eine gepoolte Gesamtmortalität von 15,1 pro 100 Personenjahre. Die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern war mit einer niedrigeren Gesamtmortalität verbunden (RR: 0,74, 95 % KI 0,66–0,84; bereinigte HR 0,77, 95 % KI 0,70–0,84). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untergruppen nach Demenzdiagnose, Alter, individuellem Medikament oder Schweregrad der Demenz. Für die Bewertung der kardiovaskulär bedingten Mortalität standen weniger Studien zur Verfügung (3 RCTs, 2 Kohorten, 9.182 Patient:innen), so dass die Aussagen weniger robust sind, aber auch hier war das Risiko niedriger (RR: 0,61, 95 % KI 0,40–0,93, bereinigte HR 0,47, 95 % KI 0,32–0,68) (294).

Tabelle 18: Zugelassene Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz

| Wirkstoff   | Initial-dosis (pro Tag) | Steigerung                   | Minimal wirksame Dosis (pro Tag) | Maximal-dosis (pro Tag)          | Anmerkung                                                                                                                                                                                      | Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen |
|-------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Donepezil   | 5 mg                    | nach 4 Wochen um 5 mg        | 5 mg                             | 10 mg                            | auch als Schmelztablette erhältlich                                                                                                                                                            | s. Fachinformation                                                         |
| Galantamin  | 8 mg                    | nach je 4 Wochen um 8 mg     | 16 mg                            | 24 mg                            | auch als Tropfen (2 × tgl.) erhältlich                                                                                                                                                         | s. Fachinformation                                                         |
| Rivastigmin | 2 × 1,5 mg              | nach je 2 Wochen um 2×1,5 mg | 2 × 3 mg oder 9,5 mg transcutan  | 2 × 6 mg oder 13,3 mg transcutan | auch als Pflaster (4,6 mg/d, nach 4 Wochen 9,5 mg/d) oder Tropfen (2 × tgl.) erhältlich<br><br>nach 6 Monaten Therapie mit 9,5 mg/d (Pflaster) und Verschlechterung Aufdosierung auf 13,3 mg/d | s. Fachinformation                                                         |

**Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition und Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten von kleiner bis moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz. Nebenwirkungen sind typischerweise dosisabhängig und transient. Persistierenden Nebenwirkung, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Acetylcholinesteraseinhibitoren wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-

Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

*Konsistenz der Ergebnisse:* konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* schwach bis moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* vorhanden

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie mit Acetylcholinesterasehemmer wünschen. Im Fall von Nebenwirkungen kann sich diese Einschätzung ändern und eine Behandlung kann nicht mehr gewünscht sein.

#### Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

| 63                                                                           | Empfehlung                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)                                     | Wir empfehlen, Memantin aufgrund fehlender Evidenz für Wirksamkeit bei der leichten Alzheimer-Demenz nicht einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(297) PMID: 30891742                                                                                      |                       |
|                                                                              | 100 % (starker) Konsens                                                                                                 |                       |

Der N-methyl-d-aspartate (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Memantin ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie. Memantin ist für die Behandlung der leichten Alzheimer-Demenz in Deutschland nicht zugelassen.

In einer Metaanalyse zu Memantin bei leichter Alzheimer-Demenz mit 600 Patient:innen aus 4 Studien zeigte sich kein signifikanter Effekt für Kognition (0.21 ADAS-Cog Punkte (95 % KI – 0.95 bis 1.38) oder Aktivitäten des täglichen Lebens (–0.07 ADL 23 Punkte (95 % KI –1.80 bis 1.66) im Vergleich zu Placebo (297). Die Verträglichkeit von Memantin ist im Regelfall sehr gut. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Memantin wird auf die Fachinformation verwiesen.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Memantin hat keinen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen bei der leichten Alzheimer-Demenz. Die Verträglichkeit von Memantin ist gut. Das Schadensrisiko ist sehr gering

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu Memantin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %).

*Konsistenz der Ergebnisse:* konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kein Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* kein Effekt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie ohne Wirksamkeitsnachweis nicht wünschen.

#### Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

### 5.2.2.2 Antidementive Pharmakotherapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz

| 64                                                                           | Empfehlung                                                                                                                                                                      | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                       | Wir empfehlen, Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(297) PMID: 30891742<br>(298) A10-06                                                                                                                              |                       |
|                                                                              | 91 % Konsens                                                                                                                                                                    |                       |

| 64.1 | Sondervotum der DEGAM                                                                                                                                                               | Stand 2023 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|      | Wir schlagen vor, Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der mittel-schweren bis schweren Alzheimer-Demenz einzusetzen. |            |
|      | Die DEGAM spricht sich für einen schwächeren Empfehlungsgrad aus, da die Einschätzung des Nutzen-Risikoverhältnisses keine stärkere Empfehlung zulässt.                             |            |

Der N-Methyl-d-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Memantin ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie.

In einer Metaanalyse über 3.700 Menschen mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz über 14 Studien zeigten sich auf Kognition und auf Alltagsfähigkeiten kleine Effekte (Kognition: 3.11 Severe Impairment Battery (SIB)-Punkte (95 % KI 2.42–3.92); Alltagsfunktionen: 1.09 ADL19-Punkte (95 % KI 0.62–1.64) (297).

Das IQWiG hat den patientenbezogenen Nutzen von Memantin bei mittelschwerer bis schwerer Demenz auf Kognition und den Hinweis für Nutzen auf alltagspraktische Fähigkeiten bestätigt (298) .

Tabelle 19: Memantin bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz

| Wirkstoff | Initialdosis (pro Tag) | Steigerung     | Minimal wirksame Dosis (pro Tag) | Maximaldosis (pro Tag)                                                           | Anmerkung                  | Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen |
|-----------|------------------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Memantin  | 5 mg                   | 5 mg pro Woche | 20 mg                            | 20 mg<br>Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich (s. Fachinformation) | auch als Lösung erhältlich | s. Fachinformation                                                         |

### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

Memantin hat einen kleinen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen bei der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Die Verträglichkeit von Memantin ist üblicherweise gut. Mögliche Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerz, Obstipation, erhöhter Blutdruck und Schläfrigkeit, die zumeist passager auftreten. Das Schadensrisiko ist sehr gering.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Memantin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %).

*Konsistenz der Ergebnisse:* konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nein (Maximaldosis)

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen wünschen.

#### Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

| 65                                                                           | Empfehlung                                                                                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                      | Wir schlagen vor, den Einsatz von Donepezil oder transdermalem Rivastigmin zur Behandlung von Kognition und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der schweren Alzheimer-Demenz zu erwägen.* |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(299) PMID: 29923184<br>(300) PMID: 19042161<br>(301) PMID: 23924050                                                                                                                |                       |
|                                                                              | 88 % Konsens                                                                                                                                                                                      |                       |

\*Die Behandlung stellt eine Off-label-Behandlung dar.

Sollte es in der Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz dazu kommen, dass eine Behandlung mit dem zugelassenen Medikament Memantin nicht möglich ist oder es erhebliche Zweifel an der Wirksamkeit im Einzelfall gibt und eine Behandlungsindikation besteht, kann der Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern, die für die leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz zugelassen sind, erwogen werden.

In einer Metaanalyse über 5 randomisierte klinische Studien mit 1.348 Menschen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz zeigte sich ein signifikanter Effekt von Donepezil auf die Kognition (Severe Impairment Battery (SIB), MD 5.92, 95 % KI 4.53–7.31) und über 3 Studien mit 733 Teilnehmenden auf die Alltagsfunktionen (Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living score for severe Alzheimer's disease (ADCS-ADL-sev), MD 1.03, 95 % KI 0.21–1.85) (299).

Eine randomisierte klinische Studie mit transdermalen Rivastigmin 4,6 mg/24 h als Kontrollbehandlung (Eindosierungsdosis ohne nachgewiesenen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen) im Vergleich zu transdermalem 13,3 mg/24 h Rivastigmin bei 716 Menschen mit schwerer Alzheimer-Demenz zeigte eine signifikante Überlegenheit der höheren Dosis in Bezug auf Kognition (SIB, least-squares means difference: 4.9, 95 % KI 2.8–7.0;  $p < 0.001$ ) und Alltagsfunktionen (ADCS-ADL-SIV, least-squares means difference: 1.2, 95 % KI: 0.2–2.3,  $p = 0.025$ ) bei vergleichbarer Verträglichkeit (301).

In einer Studie mit insgesamt 407 Menschen mit schwerer Alzheimer-Demenz zeigte sich eine Überlegenheit von Galantamin auf Kognition (SIB, least squares mean difference 4.36, 1.3–7.5;  $p = 0.006$ ). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Alltagsfunktionen (300).

Donepezil ist in den USA auch für die Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz zugelassen.

#### Von der Evidenz zur Bewertung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition und Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten von kleiner bis moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Donepezil oder Rivastigmin.



Nebenwirkungen treten auf, sind typischerweise dosisabhängig und transient.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu Donepezil und Rivastigmin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %).

*Konsistenz der Ergebnisse:* konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nein

*Einfluss von Confoundern:*

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen wünschen.

#### Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung in der Indikation schwere Alzheimer-Demenz, daher handelt es sich um Off-label-Behandlungen.

### 5.2.2.3 Kombinationsbehandlungen bei Alzheimer-Demenz

| 66                                                                           | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)                                     | Wir empfehlen, eine Kombinationsbehandlung aus einem Acetylcholinesterasehemmer und Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der Alzheimer-Demenz aller Schweregrade nicht einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br>Hoch ⊕⊕⊕⊕ | Literatur:<br>(302) PMID: 29717478                                                                                                                                                                                                                |                       |
|                                                                              | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                           |                       |

In der klinischen Praxis stellt sich insbesondere beim Fortschreiten der Symptomatik unter Monotherapie mit einem Antidementivum oft die Frage, ob die Kombination von einem Acetylcholinesterasehemmer mit Memantin einen zusätzlichen Therapieeffekt erzielen würde.

In einer Metaanalyse über 13 randomisierte Studien, die eine Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer in Monotherapie mit der Kombination aus einem Acetylcholinesterasehemmer mit Memantin verglichen, konnte für die leichte bis mittelschwere und die mittelschwere bis schwere Demenz weder für Kognition noch für Alltagsfunktionen eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden (302).

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Es besteht kein Nutzen durch die Kombinationstherapie. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch die Kombinationstherapie.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %)

*Konsistenz der Ergebnisse:* inkonsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* moderat

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kein Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nein

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz keine Kombinationstherapie wünschen, die einer Monotherapie nicht überlegen ist.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

#### 5.2.2.4 Dauer der antidementiven Pharmakotherapie

| 67                                                                              | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                         | Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der Alzheimer-Demenz langfristig einzusetzen, auch bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(303) PMID: 35608903                                                                                                                                                                                                         |                       |
|                                                                                 | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                     |                       |

| 67.1 | Sondervotum der DEGAM                                                                                                                                                                                               | Stand 2023 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|      | Die DEGAM weist darauf hin, dass die Cholinesterasehemmer nur für die leichte bis mittelschwere Demenz zugelassen sind und eine Weiterverordnung im Stadium der schweren Demenz einen Off-label Gebrauch darstellt. |            |

In der klinischen Praxis stellt sich oft die Frage nach der Dauer der Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer, insbesondere wenn die betroffenen Personen unter der Behandlung eine Verschlechterung bis in das schwere Stadium zeigen.

In einer Metaanalyse über 7 randomisierte kontrollierte Absetzstudien mit insgesamt 759 Patient:innen und Beobachtungszeiträumen von 6 Wochen bis zu 12 Monaten zeigte sich eine Verschlechterung der Kognition bei Menschen mit Demenz, bei denen Acetylcholinesterasehemmer abgesetzt wurde, im Vergleich zu Menschen mit Demenz, bei denen die Behandlung fortgeführt wurde im kurzen Beobachtungszeitraum (SMD: 0.42, 95 % KI: -0.64 bis -0.21; 4 Studien), in einem mittleren Beobachtungszeitraum (SMD -0.40, 95 % KI -0.87 bis 0.07; 3 Studien) und nach 12 Monaten (-2.09 standardisierter Mini-Mental-Status-Test (SMMST)-Punkte, 95 % KI -3.43 bis -0.75; 1 Studie). In Bezug auf Alltagsfunktionen zeigte sich kein signifikanter Effekt im kurzen Beobachtungszeitraum, ein Effekt im mittleren Beobachtungszeitraum (SMD -0.38, 95 % KI -0.74 bis -0.01; 2 Studien) und ein Effekt nach 12 Monaten (MD -3.38 Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS)-Punkte, 95 % KI -6.67 bis -0.10; eine Studie) zugunsten der Weiterbehandlung (303).

Hieraus ergibt sich, dass Evidenz für eine langfristige Behandlung der Alzheimer-Demenz vorliegt, auch bei Personen, die sich in der Symptomatik bis in das schwere Krankheitsstadium hinein verschlechtern. Im Einzelfall stellt sich dann die Frage, wann eine Therapie beendet werden soll. Hierfür kann keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden. Gründe für eine

Beendigung der Therapie können z. B. neu aufgetretene Kontraindikationen sein. Außerdem können im Verlauf der Behandlung, häufig im fortgeschrittenen Stadium der Demenz, Zweifel an der Wirksamkeit bestehen und es können Umstände auftreten, die die weitere Einnahme problematisch machen, wie zum Beispiel eine Ablehnung der Medikamenteneinnahme. Auch die Phasen der sehr schweren Demenz mit weitgehend aufgehobener Kommunikationsfähigkeit und mit Bettlägerigkeit bzw. vollständiger Pflegebedürftigkeit kann Situationen bedingen, in denen in einem gemeinsamen Beschluss der bevollmächtigten Person bzw. der betreuenden Person, den Angehörigen und den behandelnden Personen die antidementive Therapie beendet werden kann.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Es besteht ein Nutzen durch eine Wirksamkeit in Bereich der Kognition und Alltagsfunktionen durch eine Langzeitbehandlung mit Acetylcholinesterasehemmern im Vergleich zum Absetzen der Therapie. Es besteht kein wesentliches Risiko neuer Nebenwirkungen bei Fortführung der Therapie im Vergleich zum Absetzen. Es besteht das Risiko der beschleunigten symptomatischen Verschlechterung durch Absetzen.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat, durch Indikation zum Absetzen

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst

*Konsistenz der Ergebnisse:* inkonsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* moderat

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* klein

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* trifft nicht zu

*Einfluss von Confoundern:* Die Studien wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %).

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Fortführung der Behandlung wünschen, wenn ein Absetzen mit dem Risiko der Verschlechterung verbunden ist. Es gibt auch betroffene Personen, die ein Absetzen wünschen.

#### Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

### 5.2.2.5 Antidementive Pharmakotherapie der vaskulären Demenz

| 68                                                                              | Empfehlung                                                                                                                                                                  | Modifiziert<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                         | Wir schlagen vor, Donepezil oder Galantamin oder Rivastigmin in hoher Dosierung oder Memantin bei Menschen mit vaskulärer Demenz zur Behandlung der Kognition einzusetzen.* |                           |
| Evidenz für:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(304) PMID: 33704781<br>(297) PMID: 30891742<br>PMID: 35048806                                                                                                |                           |
|                                                                                 | 92 % Konsens                                                                                                                                                                |                           |

\*Die Behandlung stellt eine Off-label-Behandlung dar.

In einer Metaanalyse über 8 Studien zur Behandlung der leichten bis mittelschweren vaskulären Demenz mit insgesamt 4.373 Patient:innen über einen Zeitraum von 24 Wochen wurden ein signifikanter, sehr kleiner Effekt durch Donepezil 5 mg (MD –0.92 ADAS-Cog-Punkte, 95 % KI: –1.44 bis –0.40) und ein kleiner bis moderater Effekt durch Donepezil 10 mg (MD –2.21 ADAS-Cog-Punkte, 95 % KI –3.07 bis –1.35) sowie durch Galantamin 24 mg (MD –2.01 ADAS-Cog-Punkte, 95 % KI –3.18 bis –0.85) auf Kognition im Vergleich zu Placebo gezeigt. Für Rivastigmin konnte kein signifikanter Therapieeffekt auf Kognition nachgewiesen werden (304).

In einer Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2022 mit 11 RCTs (n = 5.375 Personen mit leichter bis mittelschwerer Demenz) konnten die Ergebnisse bestätigt werden. Es fand sich zusätzlich ein signifikanter Effekt für Rivastigmin auf die Kognition (MMST) (MD 0.60, 95 % KI 0.10 bis 1.10), nicht aber auf die ADAS-cog (MD –1.10, 95 % KI –2.56 bis 0.36) (Shi et al. 2022, PMID: 35048806).

Als Nebenwirkungen wurden die für die Medikamentengruppen bekannten beschrieben (s. Fachinformation), wobei die Nebenwirkungsrate bei 5 mg Donepezil in der Häufigkeit nicht unterschiedlich von Placebo war. Bei 10 mg Donepezil zeigte sich eine erhöhte Nebenwirkungsrate (OR: 1.95, 95% KI 1.20–3.15). Auch für Galantamin zeigte sich eine leicht erhöhte Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Placebo (OR: 1.57, 95% KI 1.02–2.43) (304).

In einer Metaanalyse über 2 Studien mit insgesamt 750 Personen zeigte sich ein kleiner bis moderater Effekt von Memantin im Vergleich zu Placebo auf Kognition bei leichter bis mittelschwerer vaskulärer Demenz (2.15 ADAS-Cog-Punkte, 95 % KI 1.05–3.25). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigte sich unter der Behandlung mit Memantin eine leichte Häufung von Schwindel (6.1 % vs. 3.9 %) und Kopfschmerzen (5.5 % vs. 4.3 %) (297).

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen im Bereich der Kognition durch die Behandlung der Kognition bei vaskulärer Demenz mit Donepezil (10 mg), Galantamin (24 mg) oder Memantin (20 mg). Es bestehen die Risiken der Nebenwirkungen der Medikamente.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* weitgehend über die Studien hinweg

*Präzision:* moderat. Die vaskuläre Demenz ist breit definiert und umfasst verschiedene Untergruppen, die unterschiedlich gut respondieren könnten. Der Anteil der Menschen mit neuropathologisch gemischter Demenz (z. B. zusätzlich Alzheimer-Pathologie) ist nicht bekannt.

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering (kein Hinweis im Funnel Plot).

*Effektstärke:* klein bis moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* trifft zu

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine wirksame Behandlung der Kognition wünschen.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung in der Indikation, die Therapie stellt damit eine Off-label-Behandlung dar.

### 5.2.2.6 Ginkgo biloba in der Behandlung von Demenz

| 69                                                                              | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br><br>↑ schwach dafür (B)                                     | Wir schlagen vor, Ginkgo biloba EGb 761 in einer Dosis von 240 mg täglich zur Behandlung der Kognition und Alltagsfunktionen bei leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz mit nicht psychotischen Verhaltenssymptomen einzusetzen. |                       |
| Evidenz:<br>Kognition, Aktivitäten<br>des täglichen Lebens:<br><br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(305) PMID: 25114079<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(306) Abschlussbericht A05-19B<br>(307) PMID: 21923430                                                                                                                             |                       |
|                                                                                 | 97 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                        |                       |

In der klinischen Praxis stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit von Ginkgo biloba in der Behandlung von Demenzen.

Ginkgo biloba EGb 761 (Extrakt von Ginkgo biloba 761) wurde in randomisierten Placebo-kontrollierten Studien in Bezug auf Wirksamkeit geprüft. Die Studienpopulationen umfassten meistens gemischte Gruppen aus Menschen mit Alzheimer-Demenz, gemischter Demenz und vaskulärer Demenz im leichten bis mittleren Schweregrad. In einigen Studien wurden nur Menschen mit zusätzlichen nicht psychotischen Verhaltenssymptomen (u. a. Apathie, Depression, Angst) eingeschlossen. In einer Metaanalyse über 9 Studien mit insgesamt 2.561 Personen zeigte sich im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Effekt auf Kognition (SMD: -2.86, 95 % KI -3.18 bis -2.54) und auf Alltagsfunktionen (SMD: -0.36, 95 % KI -0.44; -0.28). Die Effekte waren in der Subgruppe der Menschen mit Alzheimer-Demenz ähnlich stark wie in den Subgruppen mit gemischter und vaskulärer Demenz. In der Gruppe der Menschen mit nicht psychotischen neuropsychiatrischen Symptomen waren die Effekte größer als in der Gesamtgruppe. Es zeigte sich keine erhöhte Nebenwirkungsrate (305).

Das IQWiG sah in seinem Bericht von 2008 für 240 mg EGb 761 einen Nutzen für die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsfunktionen und einen Hinweis für Nutzen auf kognitive Funktionen (306).

Die Studien, die zu Ginkgo biloba EGb 761 durchgeführt wurden, haben in den meisten Fällen breitere Einschlusskriterien als die Studien zu Acetylcholinesterasehemmern und Memantin und verwenden auch andere Instrumente zur Erfassung der Endpunkte, sodass ein direkter Vergleich der Datenlagen zwischen beiden nur eingeschränkt möglich ist.

In einer Metaanalyse von 18 randomisierten kontrollierten Studien wurde die Wirkung von standardisierten Ginkgo-biloba-Blattextrakten (GBE) auf Parameter der Hämostase im Zusammenhang mit dem Blutungsrisiko untersucht. Im Vergleich der mittleren Differenz am Ende der Behandlung oder der Veränderung des Ausgangswerts während der Behandlung zwischen den Verum- und den Placebo-Gruppen zeigten sich keine Hinweise für ein erhöhtes Blutungsrisiko (307).



### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Es besteht ein Nutzen im Bereich der Alltagsfunktionen und der Kognition durch die Behandlung mit Ginkgo biloba EGb 761, 240 mg, insbesondere bei Menschen mit Demenz und nicht psychotischen Verhaltenssymptomen.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat

*Indirektheit:* Kognition wird direkt gemessen, die Fähigkeit, die Alltagsfunktionen durchzuführen, wird über die Berichte der Angehörigen indirekt erhoben

*Konsistenz der Ergebnisse:* Die Ergebnisse sind nicht konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* gering. Es werden heterogene Patient:innengruppen in den Studien behandelt und kognitive Tests verwendet, die in anderen Studien mit ähnlichen Patient:innengruppen nicht zur Anwendung kommen.

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* Dosierungen unter 240 mg sind wahrscheinlich nicht wirksam

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Behandlung zur Besserung von Kognition und Alltagsfunktionen wünschen.

#### Ressourcen

Ginkgo biloba EGb 761 ist zugänglich und verfügbar. Es gehört in dieser Indikation zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen.

### 5.2.2.7 Antidementive Pharmakotherapie der Demenz bei Parkinson-Krankheit

| 70                                             | Empfehlung                                                                                                                                                   | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)        | Wir schlagen vor, zur Behandlung der Kognition bei Demenz bei Parkinson-Krankheit Rivastigmin-Kapseln oder Rivastigmin-Pflaster oder Donepezil einzusetzen.* |                       |
| Evidenz für:<br><br>Kognition:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(308) PMID: 30783428<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(309) PMID: 24434526                                                              |                       |
|                                                | 94 % Konsens                                                                                                                                                 |                       |

\*Rivastigmin-Kapseln sind zur Behandlung der Demenz bei Parkinson-Krankheit zugelassen. Bei Donepezil und dem Rivastigmin-Pflaster handelt es sich um eine Off-label-Behandlung.

In einer Metaanalyse über 3 Studien zu Rivastigmin-Kapseln mit insgesamt 609 Menschen mit Parkinson-Demenz zeigte sich in Bezug auf den Endpunkt Kognition, gemessen mit dem MMST oder dem MOCA, eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo (SMD: 0.45, 95 %KI: 0.28–0.62). Die Dosis soll mindestens 6 mg pro Tag als Kapsel oder 9.5 mg pro Tag als Pflaster betragen. Ein ähnlicher Effekt zeigte sich für Donepezil über 5 Studien mit insgesamt 715 Patient:innen (SMD: 0.51, 95 % KI: 0.36–0.66). Es gibt keine Evidenz für Wirksamkeit für Galantamin oder Memantin (308). Die Nebenwirkungen entsprechen der Substanzgruppe (s. Fachinformation).

In einer vergleichenden randomisierten Open-label-Studie mit 583 Patient:innen über 76 Wochen zeigten die Rivastigmin-Kapseln eine leichte Überlegenheit hinsichtlich der kognitiven Endpunkte im Vergleich zu der Pflasterapplikation, während die gastrointestinalen und motorischen Nebenwirkungen bei der Pflasterapplikation geringer waren (309).

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Rivastigmin oder Donepezil bei der Parkinson-Demenz.

Nebenwirkungen treten auf, sind typischerweise dosisabhängig und transient.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Studien zu Donepezil und Rivastigmin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Parkinson-Demenz durchgeführt.

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* nicht bekannt  
*Effektstärke:* mittlerer Effekt  
*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nein  
*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie zur Verbesserung von Kognition wünschen.

#### Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung für Donepezil.

### 5.2.2.8 Antidementive Pharmakotherapie bei Demenz mit Lewy-Körpern

| 71                                         | Empfehlung                                                                                                                     | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)    | Wir schlagen vor, zur Behandlung der Kognition bei leichter bis mittelschwerer Demenz mit Lewy-Körpern Donepezil einzusetzen.* |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(308) PMID: 30783428<br>(310) PMID: 38439217                                                                     |                       |
|                                            | 97 % (starker) Konsens                                                                                                         |                       |

\*Es handelt sich um eine Off-label-Behandlung.

In eine Metaanalyse gingen Daten von 312 Patient:innen, die mit Placebo oder 10 mg Donepezil behandelt wurden, ein. Der Mittelwert der MMST-Differenz (MD: 1,50; 95 % KI, 0,67–2,34) und die Chancen für eine klinische Verbesserung, gemessen mit dem CIBIC-plus (OR: 2,20; 95 % KI, 1,13–4,26), von Baseline bis Woche 12 waren in der Donepezil-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (310).

Es bestehen keine Hinweise auf eine Wirksamkeit von Rivastigmin, Galantamin oder Memantin auf die kognitive Leistung bei Demenz mit Lewy-Körpern (308).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Donepezil bei der Demenz mit Lewy-Körpern.

Nebenwirkungen treten auf, sind typischerweise dosisabhängig und transient.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Studien zu Donepezil wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Demenz mit Lewy-Körpern durchgeführt.

*Konsistenz der Ergebnisse:* weitgehend konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* moderat, begrenzte Fallzahl

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* mittlerer Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nein

*Einfluss von Confoundern:* keine

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz mit Lewy Körpern eine Therapie zur Verbesserung von Kognition wünschen.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung für Donepezil.

### 5.2.2.9 Antidementive Pharmakotherapie der frontotemporalen Demenz

| 72        | Statement                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Es kann keine pharmakologische Behandlung zur Verbesserung der Kognition bei frontotemporaler Demenz empfohlen werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(311) PMID: 37633762                                                                  |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                |                       |

In eine Netzwerk-Metaanalyse der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen wurden 7 RCTs mit 243 Teilnehmer:innen einbezogen. Keine der identifizierten pharmakologischen Interventionen wirkte sich signifikant positiv auf die kognitive Funktion aus (281).

### 5.2.2.10 Antidementive Pharmakotherapie der leichten kognitiven Störung

| 73                                         | Empfehlung                                                                                                                         | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↓↓ stark dagegen (A)   | Wir empfehlen keine Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern bei der leichten kognitiven Störung zur Verbesserung der Kognition. |                       |
| Evidenz für:<br>Kognition:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(312) PMID: 22972133                                                                                                 |                       |
|                                            | 94 % Konsens                                                                                                                       |                       |

| 74        | Statement                                                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit von Acetylcholinesterasehemmern bei der leichten kognitiven Störung mit Biomarkernachweis für die Alzheimer-Krankheit. |                       |
|           | Literatur: –                                                                                                                                                     |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                          |                       |

In der klinischen Versorgung stellt sich oft die Frage nach einer medikamentösen Behandlung der leichten kognitiven Störung ohne und mit vorliegender Information über den Alzheimer-Biomarkerstatus der betroffenen Person.

In einer Metaanalyse über 9 Studien mit insgesamt 5.149 Menschen mit leichter kognitiver Störung zeigt sich keine Überlegenheit von Acetylcholinesterasehemmern im Vergleich zu Placebo bei Menschen mit leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Kognition (312) .

Studien zu Acetylcholinesterasehemmern bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarkernachweis für die Alzheimer-Krankheit liegen nicht vor.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Es besteht kein Nutzen durch die Gabe eines Acetylcholinesterasehemmers oder einer anderen pharmakologischen Behandlung in Bezug auf die Kognition bei der leichten kognitiven Störung. Es besteht ein Nebenwirkungsrisiko.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen.

*Konsistenz der Ergebnisse:* konsistent über die Studien hinweg

*Präzision:* hoch

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kein Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nein

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine nicht wirksame Therapie nicht wünschen.

##### Ressourcen

Acetylcholinesterasehemmer sind verfügbar. Sie sind zur Behandlung der leichten kognitiven Störung nicht zugelassen.

### 5.3 BEHANDLUNG VON PSYCHISCHEN UND VERHALTENSSYMPTOMEN

Im Verlauf einer Demenz treten psychische und Verhaltenssymptome bei der überwiegenden Zahl der betroffenen Personen auf. Hierzu zählen z. B. Depression, Angst und Apathie, aber auch Aggressivität, psychotische Symptome, enthemmtes Verhalten oder Schlafstörungen. Psychische und Verhaltenssymptome führen oft zu einer erheblichen Belastung der Betroffenen und des versorgenden Umfelds, z. B. der pflegenden Angehörigen. Sie sind auch oft der Grund für einen Umzug der betroffenen Person in eine Pflegeeinrichtung oder für die Aufnahme in einem Krankenhaus.

Psychische und Verhaltenssymptome stehen oft im Kontext der Umgebung und der Kommunikation mit der betroffenen Person. Daher sollte bereits in der Beratung auf Kommunikationsstrategien und Milieugestaltung eingegangen werden, um das Auftreten von psychischen und Verhaltenssymptomen zu vermeiden. Sollten trotzdem entsprechende Symptome auftreten, sollte zunächst versucht werden, durch Ursachenerkennung und Anpassung der Kommunikation oder der Umgebung oder z. B. auch bestimmter Abläufe die Symptomatik zu verbessern. Erst in dem Fall, dass dies nicht ausreichend ist, sollten psychopharmakologische Behandlungen erwogen werden. In Notfallsituationen kann auch direkt psychopharmakologisch behandelt werden.

#### 5.3.1 Nicht pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen bei Demenz

##### 5.3.1.1 Depression

##### 5.3.1.1.1 Bewegungstherapie

| 75                                          | Empfehlung                                                                                                                         | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)      | Wir empfehlen, Bewegungstherapie, bevorzugt als Angebot in Gruppen, zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenz anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Depression:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(313) PMID: 33762262<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(314)                                                   |                       |
|                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                            |                       |

Körperliches Training kann z. B. von Physiotherapeut:innen/Bewegungstherapeut:innen oder Sporttherapeut:innen durchgeführt werden.

In einer Netzwerk-Metaanalyse über insgesamt 213 Studien und 25.177 Patient:innen wurden verschiedene Verfahren zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Menschen mit Demenz verglichen. Neben anderen Interventionen zeigte Bewegungstherapie mit sozialer Interaktion (mittlere Differenz: –12.37, 95 % KI: –19.01 bis –5.36) Überlegenheit gegenüber der Standardbehandlung (313).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Bewegung und soziale Kontakte haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat

*Indirektheit:* direkte Messung der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an körperlicher Aktivierung kann begrenzt sein.

#### Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende Gruppenangebote, allerdings ist die Verfügbarkeit nicht immer gegeben. Es können Gruppen in verschiedenen Settings angeboten oder organisiert werden.



### 5.3.1.1.2 Kognitive Verhaltenstherapie

| 76                                         | Empfehlung                                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ ↑ stark dafür (A)    | Wir empfehlen, als psychotherapeutisches Verfahren kognitive Verhaltenstherapie in der Behandlung von Depressionssymptomen bei leichter Demenz anzubieten. |                       |
| Evidenz für<br>Depression:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(315) PMID: 35466396<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(314) PMID: 35429541                                                            |                       |
|                                            | 83 % Konsens                                                                                                                                               |                       |

In einer Metaanalyse über 11 RCTs mit insgesamt 893 Menschen mit leichter Demenz zeigte die kognitive Verhaltenstherapie Überlegenheit gegenüber TAU (treatment as usual) in Bezug auf die Reduktion von Depressionssymptomen mit einer SMD von  $-0.40$  (95 % KI:  $-0.57$  bis  $-0.23$ ). Die Studien umfassten Follow-up-Zeiträume von bis zu zwei Jahren (315).

In einer weiteren Metaanalyse zur kognitiven Verhaltenstherapie zur Behandlung der Depression bei Demenz über insgesamt 37 RCTs wurden verschiedene Anwendungsformen untersucht. Es wurde gezeigt, dass internetbasierte (SMD:  $-1.3$ , 95 % KI:  $-2.88$  bis  $-0.66$ ), telefonbasierte (SMD:  $-1.29$ , 95 % KI:  $-1.89$  bis  $-0.61$ ) und im persönlichen Kontakt (SMD:  $-1.04$ , 95 % KI:  $-2.01$  bis  $-0.07$ ) durchgeführte kognitive Verhaltenstherapie zu vergleichbaren Ergebnissen führte (314).

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Ein relevantes Schadensrisiko besteht wahrscheinlich nicht.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat

*Indirektheit:* direkte Messung der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an einer kognitiven Verhaltenstherapie kann im Einzelfall begrenzt sein.

#### Ressourcen

Kognitive Verhaltenstherapie bei Demenz wird in der Versorgung nahezu nicht angeboten.

### 5.3.1.1.3 Stimulationsverfahren, Reminiszenztherapie, Ergotherapie

| 77                                          | Empfehlung                                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)     | Wir schlagen vor, kognitive Stimulation oder Reminiszenztherapie oder Ergotherapie zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenz anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Depression:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(316) PMID: 33762262                                                                                                                |                       |
|                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                           |                       |

In einer Netzwerk-Metaanalyse über insgesamt 213 Studien und 25.177 Patient:innen wurden verschiedene Verfahren zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Menschen mit Demenz verglichen. Neben anderen Verfahren zeigten kognitive Stimulation (mittlere Differenz: –2.93, 95 % KI: –4.35 bis –1.52), Ergotherapie (mittlere Differenz: –2.59, KI: –4.70 bis –0.40) und Reminiszenztherapie (mittlere Differenz –2.30, 95 % KI: –3.68 bis –0.93) zeigten Überlegenheit gegenüber der Standardbehandlung (316).

Anzumerken ist, dass die Ergotherapie ein Berufsfeld ist und kognitive Stimulation und Reminiszenztherapie spezifische Verfahren sind. In der Metaanalyse von Watt et al. werden unter Ergotherapie Case Management oder Therapien zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der funktionelle Unabhängigkeit, durchgeführt durch Ergotherapeut:innen verstanden (316).

Innerhalb der Ergotherapie kann aber auch Reminiszenztherapie oder kognitive Stimulation angeboten werden.

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitives Training und kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Kognitive Stimulation oder Reminiszenztherapie oder Ergotherapie haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat bis hoch

*Indirektheit:* direkte Messung der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* gering

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an kognitiver Stimulation oder Reminiszenztherapie oder Ergotherapie ist in den meisten Fällen gegeben, kann aber im Einzelfall auch nicht gegeben sein.

#### Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende professionelle Angebote, allerdings ist die Verfügbarkeit im Regelfall begrenzt, insbesondere im ambulanten Bereich.

#### 5.3.1.1.4 Künstlerische Therapien: Musiktherapie, Tanztherapie

Künstlerische Therapien (Musik-, Tanz-, Kunst- und Poesietherapie u. a.) nutzen künstlerische Medien und Vorgehensweisen in der therapeutischen Beziehung zur Förderung von Ausdruck, Kommunikation, Kreativität, Selbstwahrnehmung und Persönlichkeitsentwicklung.

| 78                                          | Empfehlung                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)     | Wir schlagen vor, Musiktherapie oder Tanztherapie zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenz anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Depression:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(317) PMID: 30033623<br>(318) PMID: 35069306                                                       |                       |
|                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                          |                       |

##### *Tanztherapie*

In einer Metaanalyse zur Tanztherapie bei Demenz zur Reduktion von Depression über insgesamt 5 RCTs mit 458 Patient:innen zeigte sich eine Überlegenheit der Tanztherapie im Vergleich zu Kontrollbedingungen am Ende der Behandlung ohne überdauernde Effekte nach Therapieende (SMD: −0.42, 95 % KI: −0.60 bis −0.23) (318).

##### *Musiktherapie*

In einer Metaanalyse über 11 Studien mit 503 Patient:innen, die in Pflegeeinrichtungen lebten und unterschiedliche Schweregrade der Demenz aufweisen, zeigte Musiktherapie in Einzel- und Gruppensettings mit aktiven und passiven Anteilen eine Reduktion von Depressionssymptomen im Vergleich zu TAU (SMD −0.27, 95 % KI −0.45 bis −0.09) (317).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Musiktherapie oder Tanztherapie haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat bis hoch

*Indirektheit:* direkte Messung der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* gering

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an Tanz- oder Musiktherapie ist eventuell in einzelnen Fällen begrenzt.

Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende professionelle Angebote, allerdings ist die Verfügbarkeit im Regelfall sehr begrenzt.

#### **5.3.1.2      Angst**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung der Angst bei Demenz.

##### *Kognitive Verhaltenstherapie*

In einer Metaanalyse zur Psychotherapie zur Behandlung von Angstsymptomen bei Demenz und leichter kognitiver Störung zeigte sich kein Hinweis für Wirksamkeit für die kognitive Verhaltenstherapie über 3 RCTs mit insgesamt 143 Personen (SMD –0.03, 95 % KI: –0.36 bis 0.30). Es zeigte sich auch kein Hinweis für die Wirksamkeit supportiver Verfahren (315) .

##### *Musiktherapie und Aktivierungsansätze*

In einer Metaanalyse über 13 Studien zur nicht pharmakologischen Behandlung von Angstsymptomen bei Menschen mit Demenz in Pflegeeinrichtungen, die hauptsächlich Musiktherapie und Aktivierungsansätze umfassten, zeigte sich keine Evidenz für Wirksamkeit (319) .

##### *Achtsamkeitsbasierte Therapien*

In einer Metaanalyse über 11 RCTs zur achtsamkeitsbasierten Therapie (mindfulness-based therapy) zur Behandlung depressiver Symptome bei Menschen mit Demenz zeigte sich kein Effekt der Intervention im Vergleich zu einer Kontrollintervention (320) .

Es kann keine spezifische nicht pharmakologische Therapie zur Behandlung von Angstsymptomen bei Demenz vorgeschlagen werden.

#### **5.3.1.3      Halluzinationen**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung von Halluzinationen bei Demenz.

#### **5.3.1.4      Psychose**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung von Psychose (Wahn) bei Demenz.

### 5.3.1.5 Agitation/Aggression

#### 5.3.1.5.1 Aktivierung, künstlerische Therapie: Musiktherapie, Berührungstherapie

| 79                                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                      | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)     | Wir empfehlen bei agitiertem Verhalten, personalisierte Aktivierung oder Musiktherapie oder Berührungstherapie einzusetzen.                                                                     |                       |
| Evidenz für:<br>Agitation:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(321) PMID: 31862527<br>(322) PMID: 29438597<br>(316) PMID: 31610547<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(323) PMID: 32813272<br>(324) PMID: 36924042<br>(325) PMID: 31763689 |                       |
|                                            | 89 % Konsens                                                                                                                                                                                    |                       |

Agitation als angetriebenes, unruhiges Verhalten und Aggression werden häufig zusammen in klinischen Studien untersucht, aber getrennt ausgewertet.

In einem systematischen Review und einer Netzwerk-Metaanalyse über insgesamt 148 RCTs mit insgesamt 21.686 Menschen mit Demenz zeigte eine Überlegenheit von multidisciplinary care (SMD: −0.5, 95 % KI: −0.99 bis −0.01), Massage und Berührungstherapie (SMD: −0.75, 95 % KI: −1.12 bis −0.38) und Musik mit Massage und Berührungstherapie (SMD: −0.91, 95 % KI: −1.75 bis −0.07) gegenüber TAU in der Behandlung von agitiertem Verhalten (316).

In einer Netzwerkmetaanalyse zu nicht pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von agitiertem Verhalten bei Demenz mit 65 RCTs und 11 verschiedenen Interventionen zeigte sich eine Überlegenheit von personalisierter Aktivierung, tiergestützter Therapie und Massage gegenüber einer Kontrollbedingung oder anderen Interventionen (321).

#### *Personalisierte Aktivierung*

In einer Metaanalyse über 7 Studien mit insgesamt 485 Menschen mit Demenz in Pflegeeinrichtungen zeigte ein personalisiertes Aktivierungsprogramm im Vergleich zu TAU oder einer aktiven Kontrolle eine Überlegenheit in der Reduktion von agitiertem Verhalten (SMD: −0.26, 95 % KI: −0.53 bis 0.01) (322).

#### *Tiergestützte Therapien*

In einer Übersichtarbeit über 3 RCTs mit insgesamt 143 Menschen mit Demenz konnte kein Hinweis für Wirksamkeit im Vergleich zu Kontrollbedingungen auf Agitation (SMD: −0.39, 95 % KI: −0.89 bis 0.10) nachgewiesen werden (325).

### *Lichttherapie*

In einer Metaanalyse über 11 RCTs zeigte sich kein Effekt von Lichttherapie auf agitiertes Verhalten bei Menschen mit Demenz (324).

### *Aromatherapie*

In einem Review über 5 Studien zur Aromatherapie bei Demenz zeigte sich kein Hinweis für Wirksamkeit auf agitiertes Verhalten (323).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von agitiertem Verhalten stellt einen Nutzen dar. Ein relevantes Schadensrisiko besteht bei den genannten Interventionen wahrscheinlich nicht.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat bis hoch

*Indirektheit:* direkte Messung des agitierten Verhaltens

*Konsistenz der Ergebnisse:* Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* gering bis moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Besserung von agitierten Symptomen wünschen. Im Einzelfall kann es zu Ablehnung der genannten Therapien kommen.

##### Ressourcen

Die genannten Therapien sind grundsätzlich anwendbar. Sie sollten durch geschultes Personal durchgeführt werden, was die Verfügbarkeit limitiert.



#### **5.3.1.6 Apathie**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung von Apathie bei Demenz.

#### **5.3.1.7 Unangemessenes Verhalten/Enthemmung**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung von unangemessenem Verhalten oder Enthemmung bei Demenz.

#### **5.3.1.8 Schlafstörungen**

Aufgrund der heterogenen Datenlage lässt sich keine Empfehlung zur Lichttherapie oder anderen nicht pharmakologischen Verfahren bei Schlafstörungen bei Demenz ableiten.

In einer Metaanalyse über 4 Studien mit insgesamt 242 Menschen mit Demenz zur Lichttherapie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Häufigkeit des Erwachens während der Nacht (SMD:  $-0.31$ , 95 % KI:  $-0.56$  bis  $-0.05$ ). Andere Schlafparameter wurden nicht beeinflusst (324).

In einer weiteren Metaanalyse über 18 RCTs zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des Aufwachens ( $p = 0.04$ ) durch Lichttherapie. Zusätzlich zeigten sich ein positiver Effekt auf die Schlafqualität ( $p = 0.01$ ) und ein Anstieg in der Schlaftiefe ( $p = 0.01$ ) mit kleiner bis mittlerer Effektgröße. Die Evidenz wird als insgesamt schwach beschrieben ( $g = 0.26$ – $0.43$ ) (326).

Eine weitere Metaanalyse über 11 Studien zur Lichttherapie bei Demenz fand keinen signifikanten Effekt für zirkadiane Aktivität, gemessen mit Aktimetern, und auch keine Effekte für Schlafparameter, wie Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, Einschlaf latenz oder Häufigkeit des Aufwachens (327).

#### **5.3.1.9 Wandering**

Unter Wandering wird das rastlose Gehen über lange Zeiträume bei Demenz verstanden.

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung von Wandering bei Demenz.

#### **5.3.1.10 Vokalisierungen/Rufen**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung von Vokalisierungen oder Rufen bei Demenz.

#### **5.3.1.11 Abwehrverhalten**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Behandlung von Abwehrverhalten bei Demenz.

**5.3.1.12 Nahrungsaufnahme**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme bei Demenz.

**5.3.2 Nicht pharmakologische Therapien von Verhaltenssymptomen bei leichter kognitiver Störung****5.3.2.1 Depression****5.3.2.1.1 Körperliche Aktivierung, kognitives Training, künstlerische Therapie: Tanztherapie**

| 80                                          | Empfehlung                                                                                                                               | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)      | Wir empfehlen, bei Depressionssymptomen bei leichter kognitiver Störung körperliche Aktivierung und/oder kognitives Training anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Depression:<br>Moderat ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(283) PMID: 36436448<br>(328) PMID: 34841997                                                                               |                       |
|                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                  |                       |

In einer Metaanalyse über 7 RCTs zur körperlichen Aktivität bei leichter kognitiver Störung zeigte sich eine Verbesserung der Depressionssymptome (SMD: –0.38, 95 % KI: –0.63 bis –0.12) (283).

In einer Netzwerk-Metaanalyse über 22 RCTs zeigten kognitive Trainingsverfahren (SMD: –0.25, 95% KI: –0.46 bis –0.04) und körperliche Aktivität (SMD: –0.33, 95 % KI: –0.56 bis –0.10) signifikante Effekte in der Reduktion von Depressionssymptomen bei leichter kognitiver Störung (328).

In einer Metaanalyse zur kognitiven Verhaltenstherapie bei leichter kognitiver Störung über 3 Studien konnte kein Effekt im Vergleich zu Kontrollbedingungen nachgewiesen werden (315).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für therapeutische (nicht-pharmakologische) Interventionen siehe Tabelle 24 im Anhang.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors): körperliche Aktivierung, kognitives Training**

#### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Bewegung und kognitives Training haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat bis hoch

*Indirektheit:* direkte Messung der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, viele Studien, oft geringe Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* gering bis moderat

*Dosis-Wirkungsbeziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit leichter kognitiver Störung eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an körperlicher Aktivierung oder kognitivem Training kann begrenzt sein.

#### Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende Gruppenangebote, allerdings ist die Verfügbarkeit nicht immer gegeben. Es können Gruppen in verschiedenen Settings angeboten oder organisiert werden. Beides kann auch ohne professionelle Leitung durchgeführt werden.

| 81                                          | Empfehlung                                                                                          | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)     | Wir schlagen vor, bei Depressionssymptomen bei leichter kognitiver Störung Tanztherapie anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Depression:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(318) PMID: 35069306                                                                  |                       |
|                                             | 89 % Konsens                                                                                        |                       |

In einer Metaanalyse zur Tanztherapie über 3 Studien mit insgesamt 210 Menschen mit leichter kognitiver Störung zeigte sich eine signifikante Reduktion der depressiven Symptome ( $d = -0.31$ , 95 % KI:  $-0.63$  bis  $-0.01$ ) (318).

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors): Tanztherapie

##### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Bei Tanztherapie besteht kein relevantes Schadensrisiko.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* hoch

*Indirektheit:* direkte Messung der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* gering bis moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit leichter kognitiver Störung eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an Tanztherapie kann begrenzt sein.

##### Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende Gruppenangebote. Die Verfügbarkeit für Menschen mit leichter kognitiver Störung ist aber sehr begrenzt.

### 5.3.2.1.2 Kognitive Verhaltenstherapie

| 82                                      | Statement                                                                                                                                         | Neu<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B) | Wir schlagen vor, bei Depressionssymptomen bei leichter kognitiver Störung kognitive Verhaltenstherapie anzubieten.                               |                   |
| Depression:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖             | Literatur:<br>(329) PMID: 32131911;<br>(315) PMID: 35466396<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(330) NVL Depression (AWMF-Reg.-Nr.: nvl-005) |                   |
|                                         | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                           |                   |

Die kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung der Depression ist ein evidenzbasiertes Verfahren und wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie Depression (NVL Depression, AWMF-Reg.-Nr.: nvl-005) bei leichter, mittelschwerer und schwerer Depression empfohlen (330). Im Kontext von Demenzerkrankungen und leichter kognitiver Störung wird eine Differenzierung der Depression in 3 Schweregrade typischerweise nicht vorgenommen.

Es liegt ein metaanalytischer Wirksamkeitsnachweis für die kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung einer Depression bei leichter Demenz vor (315). In dieser Metaanalyse über 3 Studien mit 339 Patient:innen konnte allerdings keine Überlegenheit der kognitiven Verhaltenstherapie in Bezug auf Depressionssymptome bei der leichten kognitiven Störung gezeigt werden (315). In einer weiteren randomisierten klinischen Studie bei 198 Patient:innen, die nicht in der Metaanalyse eingeschlossen war, zeigte sich eine signifikante Überlegenheit ( $p < 0.001$ ) der kognitiven Verhaltenstherapie in Bezug auf Depressionssymptome bei leichter kognitiver Störung (329). Die Kontrollbedingungen in den genannten Studien sind typischerweise normale Alltagsaktivität ohne Interventionen oder Stretching bei Studien zur körperlichen Aktivität. Die untersuchten Interventionen sind im Regelfall Gruppentherapien.

Vor dem Hintergrund der heterogenen Studienlage bei leichter kognitiver Störung, aber dem Wirksamkeitsnachweis bei Personen ohne kognitive Störungen und bei Personen mit leichter Demenz erscheint eine Empfehlung der kognitiven Verhaltenstherapie bei Depression bei leichter kognitiver Störung gerechtfertigt.

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Ein relevantes Schadensrisiko besteht wahrscheinlich nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* moderat

*Indirektheit:* direkte Messung der Depression

*Konsistenz der Ergebnisse:* sehr inkonsistent, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

*Präzision:* moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich gering (kein Hinweis im Funnel Plot)

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht bekannt

*Einfluss von Confoundern:* nicht bekannt

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit einer leichten kognitiven Störung eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an einer kognitiven Verhaltenstherapie kann im Einzelfall begrenzt sein.

#### Ressourcen

Kognitive Verhaltenstherapie bei leichter kognitiver Störung wird in der Versorgung wenig angeboten. Insbesondere im ländlichen Raum bestehen in manchen kommunalen Regionen Versorgungsdefizite.

#### **5.3.2.2     Angst**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Verbesserung von Angst bei leichter kognitiver Störung.

#### **5.3.2.3     Apathie**

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit nicht pharmakologischer Interventionen zur Verbesserung von Apathie bei leichter kognitiver Störung.

### 5.3.3 Technische Unterstützungssysteme zur Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz

| 83        | Statement                                                                                                                                                            | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Es liegt keine ausreichende Evidenz für Wirksamkeit von technischen Unterstützungssystemen in der Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz vor. |                       |
|           | Literatur:<br>(331) IQWiG-Bericht V20-03B                                                                                                                            |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                              |                       |

Es werden zunehmend technische Unterstützungssysteme (z. B. Roboter, Sensoren) für die Versorgung von Menschen mit Demenz angeboten. Die Leitliniengruppe hat das IQWiG mit der Erstellung und Bewertung der Evidenz für Wirksamkeit von technischen Unterstützungssystemen bei psychische und Verhaltenssymptomen bei Demenz beauftragt.

Auszug aus IQWiG-Evidenzbericht Nr. 1036 (Auftrag: V20-03B) – Technische Unterstützungssysteme, vollständiger Bericht s. (331):

#### Fragestellung

Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte technischer Unterstützungssysteme, die auf behaviorale und psychologische Aspekte der Demenz abzielen, im Vergleich zur Standardtherapie bei Menschen mit leichter bis schwerer Demenz.

#### Methoden

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

#### Kriterien für den Einschluss von Studien

##### Population

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

##### Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellten technische Unterstützungssysteme dar, die auf behaviorale und psychologische Aspekte der Demenz abzielen. Dazu gehören insbesondere folgende Interventionen:

- virtuelle Begleiter (VIBE) und Navigationsassistenten
- Therapie- und Zuwendungsroboter (z. B. Robbe Paro)
- Unterstützungsroboter (z. B. CompanionAble, Car-O-Bot)
- sensorische Erfassung am Körper (z. B. Smart Wearables)

Technische Unterstützungssysteme, die ausschließlich darauf abzielen, die Kognition zu verbessern, wurden ausgeschlossen.

Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

### **Endpunkte**

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

- Depression
- Angst
- Apathie
- Agitation/Aggression
- Schlafstörungen (nächtliche Unruhe/Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen)
- Appetit
- abendliche Unruhe (Wandering)

### **Studientypen**

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

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden.

### **Studiendauer**

Es war geplant, nur Studien mit einer Nachbeobachtungszeit nach Beendigung der Intervention von mindestens 4 Wochen einzuschließen. Jedoch erscheinen für die Versorgung von Menschen mit Demenz auch solche Interventionen relevant, die unmittelbar während ihrer Anwendung einen Effekt zeigen. Daher wurden auch Studien ohne eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 4 Wochen eingeschlossen.

### **Publikationssprache**

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### **Publikationszeitraum**

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



## **Einordnung der Evidenzergebnisse**

### **Studienpool**

Fast alle Studien untersuchten den Effekt von Zuwendungsrobotern, eine einzige Studie untersuchte den Effekt eines Schlaf-Monitoring-Systems. Zu anderen technischen Unterstützungssystemen, wie z. B. VIBE und Navigationsassistenten oder Unterstützungsrobotern wurden keine Studien identifiziert.

Anders als ursprünglich geplant, wurden auch Studien ohne eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 4 Wochen eingeschlossen, da für die Versorgung von Menschen mit Demenz auch solche Interventionen relevant erscheinen, die unmittelbar nach Interventionsende einen Effekt zeigen. Somit lagen Ergebnisse für zwei verschiedene Zeitpunkte vor: nach Interventionsende sowie zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt.

### **Ergebnis der Evidenzdarstellungen für den Vergleich Zuwendungsroboter versus Standardtherapie**

Für die Endpunkte Depression und Agitation/Aggression lagen jeweils Ergebnisse aus mehreren Studien vor. Die gepoolten Effektschätzungen waren jeweils nicht statistisch signifikant zum üblichen Signifikanzniveau. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage (im Forest Plot) keine auffällige Veränderung erkennbar.

Für die Endpunkte Angst und Apathie lag jeweils das Ergebnis einer einzigen Studie vor. Die Effektschätzungen waren jeweils nicht statistisch signifikant zum üblichen Signifikanzniveau. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage keine auffällige Veränderung erkennbar.

Für den Endpunkt Schlafstörungen lagen Ergebnisse aus zwei Studien vor. Die Ergebnisse konnten nicht metaanalytisch zusammengefasst werden, da in diesen Studien verschiedene Operationalisierungen berichtet wurden. Die meisten Ergebnisse zeigten zwar in die gleiche Richtung (zugunsten der Prüfintervention; Ausnahme: Schlafdauer), jedoch waren nicht alle Ergebnisse statistisch signifikant – sowohl nach Interventionsende als auch zum Nachbeobachtungszeitpunkt. Zudem erscheint die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse teilweise fraglich. Beispielsweise lagen die Schlaffeffizienz-Level beider Gruppen sowohl vor als auch nach der Intervention in einem Bereich, der von der National Sleep Foundation weder als klar ausreichend noch als klar mangelhaft eingeschätzt wird, während sich die Zeit nächtlicher körperlicher Aktivität durch die Zuwendungsroboter in eingeschränktem Umfang um 0,19 Stunden (entspricht etwa 11 Minuten) verringerte. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage keine auffällige Veränderung erkennbar.

### **Ergebnis der Evidenzdarstellungen für den Vergleich Schlaf-Monitoring-System versus kein Schlaf-Monitoring-System**

Für den Endpunkt Schlafstörungen lag ein Ergebnis aus einer Studie nach Interventionsende zur Operationalisierung der Häufigkeit des nächtlichen Verlassens des Betts vor. Die Effektschätzung war nicht statistisch signifikant zum üblichen Signifikanzniveau. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage keine auffällige Veränderung erkennbar.

### **Vergleich mit anderen systematischen Übersichten**

Es wurden 13 systematische Übersichten identifiziert. In keiner dieser systematischen Übersichten wurde die GRADE-Methodik angewendet. In den systematischen Übersichten, die den Vergleich Zuwendungsroboter versus Standardtherapie untersuchten, finden sich – wie im vorliegenden Evidenzbericht – Ergebnisse zu den Endpunkten Depression und Agitation/Aggression, jedoch nicht zu den Endpunkten Appetit und Wandering. Im Unterschied zum vorliegenden Evidenzbericht finden sich dort keine Ergebnisse zu den Endpunkten Angst, Apathie und Schlafstörungen. Zudem finden sich in den systematischen Übersichten keine Auswertungen zum Nachbeobachtungszeitpunkt.

### **Forschungsbedarf**

Das Fehlen von Studien zu anderen technischen Unterstützungssystemen, wie z. B. VIBE und Navigationsassistentz oder Unterstützungsrobotern, das Fehlen (verwertbarer) Ergebnisse zu den Endpunkten Appetit und Wandering sowie die niedrige Qualität der Evidenz hinsichtlich der Endpunkte Angst, Apathie und Schlafstörungen weisen auf einen zukünftigen Forschungsbedarf hin ((331) V20-03B).

#### 5.3.4 Pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen

Der Einsatz von Psychopharmaka sollte dann erwogen werden, wenn nicht pharmakologische Interventionen nicht wirksam oder nicht umsetzbar sind. In Notfallsituationen kann eine direkte psychopharmakologische Behandlung erforderlich sein.

Bei Behandlung mit Antidepressiva sollte darauf geachtet werden, dass die Präparate keine anticholinerge Nebenwirkung haben. Zusätzlich sollten Antidepressiva vermieden werden, die die Sturzgefahr und Blutungsneigung erhöhen. Auf spezifische Kontraindikationen einzelner Medikamente, auch im Kontext von Polypharmazie und Multimorbidität, sollte geachtet werden. Bei Wirksamkeit können Antidepressiva analog zur Behandlung der Depression unabhängig von Demenz langfristig gegeben werden.

Für Antipsychotika gelten die gleichen Auswahlkriterien wie für Antidepressiva. Antipsychotika sind zusätzlich mit erhöhten Risiken für Nebenwirkungen assoziiert (s. u.) sowie mit einem negativen Effekt auf die Kognition. Ihr Einsatz sollte daher zeitlich begrenzt sein. Regelmäßige Absetzversuche, z. B. monatlich, sollen durchgeführt werden.

Der Einsatz von Antikonvulsiva ist zurzeit für die Behandlung von Verhaltenssymptomen bei Patient:innen mit Demenz nicht indiziert (332).

##### *Risiken durch Antipsychotika bei Demenz*

**Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse (CVA):** In der systematischen Übersichtsarbeit von Hsu et al. (333) wurde ein signifikanter Anstieg des allgemeinen CVA-Risikos bei Behandlung mit Antipsychotika der ersten Generation berichtet (OR 1,49; 95 % KI 1,24–1,77). Die Risikoerhöhung durch Antipsychotika der zweiten Generation (OR 1,31; 95 % KI 0,74–2,30) war nicht signifikant. Die Gabe von Antipsychotika bei Menschen mit Demenz war auch mit einem signifikanten CVA-Risiko verbunden (OR 1,17; 95 % KI 1,08–1,26). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

**Risiko für Mortalität:** In der Arbeit von von Maust et al. (334), die Medicare-claims-Daten zur Grundlage hatte, hatten Personen mit Demenz, die Haloperidol erhielten, im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Erhöhung des Sterberisikos um 3,8 % (95 % KI, 1,0–6,6 %;  $P < .01$ ) mit einer Number needed to harm (NNH) von 26 (95 % KI, 15–99); gefolgt von Risperidon mit 3,7 % (95 % KI, 2,2–5,3 %;  $P < .01$ ) und einer NNH von 27 (95 % KI, 19–46); Olanzapin mit 2,5 % (95 % KI, 0,3–4,7 %;  $P = .02$ ) mit einer NNH von 40 (95 % KI, 21–312) und Quetiapin mit 2,0 % (95 % KI, 0,7–3,3 %;  $P < .01$ ) mit einer NNH von 50 (95 % KI, 30–150). In der Gruppe der atypischen Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin und Risperidon) zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg des Mortalitätsrisikos mit einer um 3,5 % höheren Mortalität (95 % KI, 0,5–6,5 %;  $P = .02$ ) in der hoch dosierten Untergruppe im Vergleich zur niedrig dosierten Gruppe. Im direkten Vergleich mit Quetiapin war das dosisadjustierte Mortalitätsrisiko sowohl bei Risperidon (1,7 %; 95 % KI, 0,6–2,8 %;  $P = .003$ ) als auch bei Olanzapin (1,5 %; 95 % KI, 0,02–3,0 %;  $P = .047$ ) erhöht.

**Risiko von Somnolenz und extrapyramidalen Symptomen:** Die typischen Antipsychotika (335) können das Risiko von Somnolenz mit den damit verbundenen Risiken beim alten

Menschen erhöhen (Risikoverhältnis (RR) 2,62, 95 % KI 1,51–4,56, 3 Studien, n = 466), ebenso das Risiko von extrapyramidalen Symptomen (RR 2,26, 95 % KI 1,58–3,23, 3 Studien, n = 467). Die atypischen Antipsychotika erhöhen ebenfalls das Risiko von Somnolenz (RR 1,93, 95 % KI 1,57–2,39, 13 Studien, n = 3.878; Belege mit hoher Sicherheit) und sind auch mit einem erhöhten Risiko für extrapyramidale Symptome verbunden (RR 1,39, 95 % KI 1,14 bis 1,68, 15 Studien, n = 4.180; mäßige Sicherheit). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

**Weitere Risiken:** In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird zusätzlich auf ein erhöhtes Pneumonie- und Thrombose-Risiko sowie auf Gangstörungen bei Antipsychotika-Therapie bei Demenz hingewiesen (336).

Die betroffene Person und die juristisch vertretende Person müssen über die potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

#### 5.3.4.1 Depression

| 84                                              | Empfehlung                                                                                                                                      | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)         | Wir schlagen vor, Mirtazapin oder Sertralin zur Behandlung von Depression bei der Alzheimer-Demenz einzusetzen.                                 |                       |
| Evidenz für:<br><br>Depression:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(337) PMID: 34238048<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(330) NVL Depression, AWMF-Reg.-Nr.: nvl-005<br>(338) PMID: 28781611 |                       |
|                                                 | 95 % Konsens                                                                                                                                    |                       |

In einem systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse, der insgesamt 25 Studien umfasste, wurden 14 verschiedene Antidepressiva bezüglich ihrer Wirksamkeit bei Demenz evaluiert (siehe Abbildung 2; (337)) Endpunkte waren die Effektivität, gemessen auf Depressionsskalen (mittlere Veränderung im Depressionswert von Baseline zu Endpunkt der Studie), und die Sicherheit (Anzahl der Adverse Events) sowie der Einfluss auf die Kognition, gemessen anhand des MMST. Die Fläche unter der kumulativen Rangkurve wurde zur Schätzung der Rangwahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen Medikamente verwendet. Im Vergleich zu Placebo zeigten nur Mirtazapin (SMD: –1,94; 95 KI –3,53 bis –0,36;  $p < 0,05$ ) und Sertralin (SMD, –1,16; 95 % KI, –2,17 bis –0,15;  $p < 0,05$ ) eine signifikant überlegene Wirkung gegenüber Placebo.

In Bezug auf die Beeinflussung der kognitiven Funktion gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Antidepressiva und Placebo.

Clomipramin erhöhte das Risiko für unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo (Odds Ratio: 3,01; 95 % KI, 1,45 bis 4,57;  $p < 0.05$ ). Trizyklische Antidepressiva (TCA) im Allgemeinen, Venlafaxin und Paroxetin zeigen die ungünstigsten Sicherheitsprofile (337).

Die meisten Studien hatten geringe Fallzahlen. Allgemein ist die Studienlage zur Wirksamkeit einer medikamentösen antidepressiven Behandlung bei Menschen mit einer Demenz und einer gleichzeitig bestehenden Depression limitiert. Es besteht Forschungsbedarf.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach den Empfehlungen der NVL Depression (AWMF-Reg.-Nr.: nvl-005) (330) .

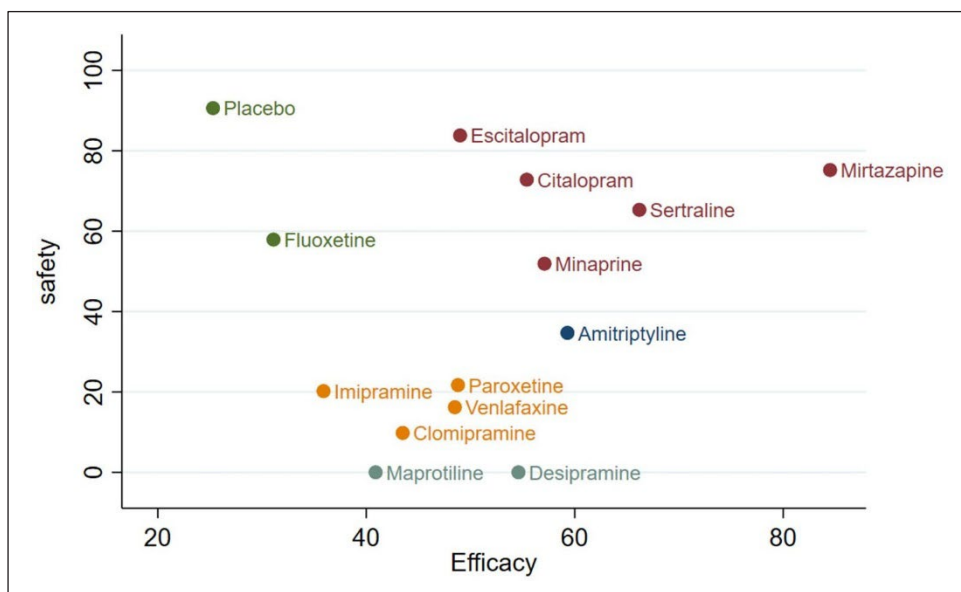


Abbildung 2: Cluster-Ranking-Diagramm auf der Grundlage der Clusteranalyse der Fläche unter den kumulativen Ranking-Kurven (SUCRA) der Wirksamkeits- und Sicherheitswerte.

Jede Farbe steht für eine Gruppe von Behandlungen, die demselben Cluster angehören. Behandlungen, die in der oberen rechten Ecke liegen, sind wirksamer und haben weniger unerwünschte Ereignisse als die anderen Behandlungen (337).

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Depression stellt einen Nutzen für die betroffene Person dar. Mirtazapin und Sertralin können Nebenwirkungen haben (s. Fachinformation).

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias: moderat*

*Indirektheit:* Die Symptome der Depression werden in den Studien direkt zu Placebo gemessen. Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Antidepressiva ist meist nicht durch Head-to-head-Vergleiche durchgeführt worden, sondern indirekt anhand einer Netzwerk-Metaanalyse

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz über die Studien hinweg

*Präzision:* in vielen Studien geringe Patientenzahlen (in 13 von 27  $\leq 60$  Patient:innen eingeschlossen); Dauer der Studien: 19/27 Studien  $< 8$  Wochen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* Komorbiditäten

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Alzheimer-Demenz eine Therapie der Depression wünschen. Gleichzeitig bestehen gelegentlich Vorbehalte gegenüber psychopharmakologischer Behandlung. Es kann darauf hingewiesen werden, dass die Verträglichkeit der genannten Medikamente im Allgemeinen gut ist, dass kein Abhängigkeitspotenzial besteht und dass keine Verschlechterung der Kognition zu erwarten ist.

#### Ressourcen

Die Medikamente sind in Deutschland verfügbar und zur Behandlung einer depressiven Episode zugelassen.

#### 5.3.4.2 Angst

| 85        | Statement                                                                                                                                                                  | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für die Therapie von Angst und Angststörungen bei Menschen mit Demenz kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(339) S3-Leitlinie Angststörungen (AWMF-Reg.-Nr. 051-028)                                                                                 |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                    |                       |

Angstsymptome wie innere Anspannung, Befürchtungen und Nervosität sind häufig bei Demenz. Oft treten sie gemeinsam mit Symptomen einer Depression auf. Verhaltenssymptomen wie z. B. Agitation oder Aggression kann Angst zugrunde liegen. RCTs bei Demenz mit Angstsymptomen als primärem Endpunkt liegen nicht vor.

Unabhängig von einer Demenzerkrankung gibt die S3-Leitlinie „Angststörungen“ (AWMF-Reg.-Nr. 051-028) Empfehlungen zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Diese umfassen Escitalopram (A-Empfehlung), Paroxetin (A-Empfehlung), Venlafaxin (A-Empfehlung), Duloxetin (A-Empfehlung), Pregabalin (B-Empfehlung), Opipramol (O-Empfehlung) und Buspiron (O-Empfehlung) (339). Sollten diese Medikamente in Betracht gezogen werden, sind demenzspezifische potenzielle Nebenwirkungen und erforderliche Dosisanpassungen zu beachten. Der Einsatz von Benzodiazepinen sollte vermieden werden aufgrund von Abhängigkeitspotenzial mit dem Risiko eines Entzugsdelirs, Verschlechterung der Kognition und Sturzgefahr. Sollte eine Gabe im Einzelfall trotzdem erforderlich sein, soll die kleinstmögliche Dosis eines kurz wirksamen Benzodiazepins über eine nur kurze Behandlungszeit eingesetzt werden.

#### 5.3.4.3 Psychotische Symptome (Wahn, Halluzinationen)

Psychotische Symptome i. S. von Wahn oder Halluzinationen können bei Demenz in allen Krankheitsstadien auftreten. Sie stellen nicht per se eine pharmakologische Behandlungsindikation dar, sondern nur in dem Fall, dass die Betroffenen oder das Umfeld durch die Effekte, die durch psychotische Symptome ausgelöst werden, negativ beeinträchtigt sind. Auch in diesem Fall ist zu klären, ob nicht pharmakologische Maßnahmen und Aufklärung eine Verbesserung der Situation ermöglichen. Darüber hinaus sind Acetylcholinesterasehemmer mit sehr kleinen Effektstärken wirksam in Bezug auf psychotische Symptome bei der Alzheimer-Krankheit und der Parkinson-Krankheit (340). Sollten nicht pharmakologische Interventionen und Acetylcholinesterasehemmer nicht ausreichend wirken und weiterhin eine wesentliche Belastung der Betroffenen und/oder des Umfelds durch die Symptome bestehen, kann die Behandlung mit einem Antipsychotikum indiziert sein. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils dieser Substanzgruppe sind aber immer eine möglichst geringe Dosis und eine kurze Behandlungsdauer anzustreben. Eine engmaschige Betreuung und Absetzversuche der Medikation in regelmäßigen Abständen (z. B. monatlich) sollen gewährleistet sein.

| 86                                            | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                  | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)       | Wir schlagen vor, im Fall medikamentöser Behandlungsnotwendigkeit von psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen) bei Demenz Risperidon als erste Wahl oder Haloperidol als zweite Wahl zeitlich begrenzt und in möglichst geringer Dosis einzusetzen.* |                       |
| Evidenz für:<br><br>Psychose:<br>Moderat ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(335) PMID: 34918337<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(341) PMID: 25786075<br>(334) PMID: 33687462<br>(336) PMID: 36513918<br>(333) PMID: 28431909                                                                                     |                       |
|                                               | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                     |                       |

\*Risperidon ist zugelassen für aggressives Verhalten bei Alzheimer-Demenz, bei dem nicht pharmakologische Behandlungen nicht ausreichend wirksam sind und ein Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung besteht. Eine spezifische Zulassung zur Behandlung von Psychose bei Demenz besteht nicht. Haloperidol ist zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei Alzheimer-Demenz, die durch nicht pharmakologische Behandlungen nicht ausreichend gemildert werden können und durch die ein Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung besteht, zugelassen.

In einer Cochrane-Metaanalyse von 2021 (335) wurden typische und atypische Antipsychotika bezüglich der Wirksamkeit auf psychotische Symptome untersucht. Für Haloperidol liegt im Vergleich zu Placebo Evidenz für Wirksamkeit zur Reduktion psychotischer Symptome auf quantitativen Skalen vor (SMD -0,29, 95 % KI -0,55 bis -0,03, 2 Studien, n = 240; Evidenz mit



geringer Sicherheit). Die Responderanalyse war nicht signifikant (1.31, 95 % KI: 0.90–1.92). Für atypische Antipsychotika zeigte sich ein signifikanter Effekt auf psychotische Symptome im Vergleich zu Placebo auf den quantitativen Endpunkten (SMD –0,11, 95 % KI –0,18 bis –0,03, 12 Studien, n = 3.364) und in der Responderanalyse (1.13, 95 % KI: 1.03–1.23). Auf quantitativen Skalen zeigte Risperidon allein im Vergleich zu Placebo einen Effekt an der Grenze zur Signifikanz (SMD –0,11 95 % KI –0,23 bis 0,01, 5 Studien, n = 1.205). Keine Signifikanz zeigten allerdings die metaanalytischen Auswertungen von Risperidon allein in der Responderanalyse (1.05, 95 % KI: 0.93–1.19) oder Quetiapin allein (SMD 0,05, 95 % KI –0,22 bis 0,31, 2 Studien, n = 220, Responderanalyse: 1.03, 95 % KI: 0.78–1.36). Zu Aripiprazol wurde in der Cochrane-Arbeit keine Metaanalyse durchgeführt, aber drei einzelne Studien aufgeführt. Zwei Studien zeigten keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo, eine Studie zeigte einen signifikanten Effekt. Aufgrund der zwei negativen Studien liegt keine eindeutige Evidenz für eine Wirksamkeit von Aripiprazol vor.

In Bezug auf Nebenwirkungen von Haloperidol beschreibt die Metaanalyse erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 2.62, 95 % KI 1.51–4.56, 3 Studien, n = 466) und extrapyramidale Symptome (RR 2.26, 95 % KI 1.58–3.23, 3 Studien, n = 467). Es zeigten sich nicht signifikante Risikoerhöhungen für Tod (RR 1.46, 95 % KI 0.54–4.00, 6 Studien, n = 578). Haloperidol zeigte negative Effekte auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD –0,38 95 % KI –0,63 bis –0,13, 2 Studien, n = 249). Der negative Effekt auf Kognition ist nicht signifikant (SMD –0,25 95 % KI –1,27 bis 0,77, 2 Studien, n = 205).

Für atypische Antipsychotika zeigten sich erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 1.93, 95 % KI 1.57–2.39, 13 Studien, n = 3.878), extrapyramidale Symptome (RR 1.39, 95 % KI 1.14–1.68, 15 Studien, n = 4.180) und Tod (RR 1.36, 95 % KI 0.90–2.05, 17 Studien, n = 5032). Atypische Antipsychotika zeigten negative Effekt auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD 0,21 95 % KI 0,39–0,03, 5 Studien, n = 514) und auf Kognition (SMD –0,10 95 % KI 0,19 bis 0,02, 14 Studien, n = 2698). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

Die Effektgröße der antipsychotischen Wirkung von Haloperidol ist größer als die von Risperidon. Die Effektgröße der Nebenwirkungen ist bei Haloperidol ebenfalls größer. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sollte ein Behandlungsversuch psychotischer Symptome zunächst mit Risperidon (2 x 0,25 mg bis max. 2 x 1 mg pro Tag) durchgeführt und nur bei fehlender Wirksamkeit ein Behandlungsversuch mit Haloperidol erwogen werden. Die empfohlene Dosis von Haloperidol beträgt 0,5 mg pro Tag. Die Maximaldosis beträgt 5 mg/Tag, die aber nur in seltenen Ausnahmefällen ausgeschöpft werden soll.

Die betroffene Person und die juristisch vertretende Person müssen über die potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Es besteht ein Nutzen in der Behandlung von psychotischen Symptomen, insbesondere, wenn sie negative Auswirkungen auf die betroffene Person haben oder auf das Umfeld mit

wiederum negativen Effekten auf die betroffene Person. Die Risiken der Antipsychotika beziehen sich auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und weitere negative Effekte im Krankheitsverlauf.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* Schwerwiegend. Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund von zu großer Krankheitsschwere und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit.

*Indirektheit:* Die Wirksamkeit einzelner Antipsychotika wird typischerweise direkt gegen Placebo gemessen und es kommen Skalen zur Erfassung der Wirksamkeit zum Einsatz, die die psychotischen Symptome direkt messen. Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Antipsychotika ist zumeist indirekt und nicht durch Head-to-head-Studien untersucht.

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* ungenau

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht sicher gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* Komorbiditäten, Polypharmazie

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz im Regelfall eine Therapie von psychotischen Symptomen wünschen. Im Einzelfall kann aber insbesondere bei Wahn eine fehlende Krankheitseinsicht vorliegen. Die möglichen Nebenwirkungen können belastend sein und den Wunsch nach pharmakologischer Behandlung beeinflussen.

#### Ressourcen

Risperidon ist in Deutschland verfügbar, in der Indikation Behandlung psychotischer Symptome bei Demenz aber nicht zugelassen. Haloperidol ist zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei Alzheimer-Demenz, die durch nicht pharmakologische Behandlungen nicht ausreichend gemildert werden können und durch die ein Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung besteht, zugelassen.

#### 5.3.4.3.1 Behandlung von psychotischen Symptomen bei Demenz bei Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körpern

| 87                                                                  | Empfehlung                                                                                                                                                                     | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                             | Wir schlagen vor, bei psychotischen Symptomen bei Demenz mit Lewy-Körpern oder bei M. Parkinson im Fall einer pharmakologischen Behandlungsbedürftigkeit Clozapin einzusetzen. |                       |
| Evidenz für:<br>Psychose, visuelle Halluzinationen:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(342) PMID: 30398127                                                                                                                                             |                       |
|                                                                     | 95 % Konsens                                                                                                                                                                   |                       |

Halluzinationen (oft optische, wie z. B. das Sehen von Personen oder Figuren) oder auch Wahn treten sehr häufig im Verlauf bei DLK oder PPD auf. Die affektiven Reaktionen der Betroffenen und der Umwelt können zu herausfordernden Situationen führen. Auf der anderen Seite werden visuelle Halluzinationen häufig auch nicht als belastend erlebt und müssen in dem Fall nach einem gemeinsamen Entscheidungsprozess auch nicht unbedingt pharmakologisch behandelt werden.

Eine wesentliche Maßnahme ist zunächst zu prüfen, ob eine bestehende Medikation zur Behandlung der Parkinson-Symptomatik reduziert werden kann und ob sich die Symptomatik dadurch bessert.

Menschen mit DLK oder PDD sind in besonderem Maß gefährdet, motorische Nebenwirkungen unter Antipsychotika-Therapie zu zeigen, bis zu krankenhauspflchtigen akinetischen Krisen. Vor diesem Hintergrund ist eine Behandlung mit den typischen und den meisten atypischen Antipsychotika in dieser Patientengruppe kontraindiziert.

Eine Übersichtsarbeit von 2019 (342) fand Häufigkeitsangaben zu visuellen Halluzinationen in epidemiologischen Studien bei der PPD von 20 % und bei der DLK von 80 %. In der gleichen Arbeit werden pharmakologische Studien zur Behandlung psychotischer Symptome bei PDD und DLK zusammengefasst. Es zeigte sich nur für Clozapin im Vergleich zu Placebo eine konsistente signifikante Überlegenheit über 4 Studien mit insgesamt 195 Patient:innen. RCTs zu Quetiapin oder Olanzapin zeigten keine signifikanten Effekte in dieser Gruppe von Patient:innen.

Sollte sich für eine Behandlung entschieden werden, soll die Dosis von Clozapin möglichst niedrig gewählt werden und der Behandlungszeitraum sollte möglichst kurz sein.

In der gleichen Übersichtsarbeit wurden Studien zusammengefasst, die einen Effekt von Rivastigmin im Vergleich zu Placebo auf visuelle Halluzinationen bei PDD (eine Studie, n = 60) und von Donepezil bei DLK (eine Studie, n = 140) zeigten. Allerdings zeigten zwei weitere

Studien keinen signifikanten Effekt von Donepezil auf Halluzinationen bei DLK (n = 142) oder PDD (n = 550).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Die Behandlung von die betroffenen Personen belastenden psychotischen Symptomen stellt einen Nutzen dar. Die Therapie mit Clozapin erfordert regelmäßige Blutabnahmen zur Blutbildkontrolle. Die Verträglichkeit in den sehr geringen Dosierungen, die in dieser Indikation gewählt werden, ist typischerweise gut.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### **Niedrig**

*Risiko für Bias:* Schwerwiegend. Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund von zu großer

Krankheitsschwere und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit

*Indirektheit:* Die Wirksamkeit einzelner Antipsychotika wird typischerweise direkt gegen Placebo gemessen und es kommen Skalen zur Erfassung der Wirksamkeit zum Einsatz, die die psychotischen Symptome direkt messen

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* sehr gering, wenige und kleine Studie

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht sicher gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* Komorbiditäten, Polypharmazie

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit DLK oder PDD eine Therapie von psychotischen Symptomen, die für sie eine Belastung darstellen, wünschen. Im Einzelfall kann aber insbesondere bei Wahn ein fehlendes Krankheitsgefühl vorliegen, was zu einer Ablehnung der Therapie führen kann.

##### Ressourcen

Clozapin ist in Deutschland verfügbar und zur Behandlung von Psychosesymptomen bei M. Parkinson zugelassen.

#### 5.3.4.4 Agitiertes Verhalten und Aggressivität

| 88                                         | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                          | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)    | Wir schlagen vor, bei pharmakologisch behandlungsbedürftigem agitiertem oder aggressivem Verhalten Risperidon als erste Wahl oder Haloperidol als zweite Wahl zeitlich begrenzt einzusetzen.<br><br>Alternativ kann eine Behandlung mit Citalopram* erwogen werden. |                       |
| Evidenz für:<br>Agitation:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(335) PMID: 34918337<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(343) PMID: 36936502<br>(344) PMID: 10496251<br>(345) PMID: 24549548                                                                                                                     |                       |
|                                            | 95 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |

\*Off-label-Behandlung, dosisabhängiges kardiales Risiko beachten

Agitiertes Verhalten oder Aggressivität bei Demenz sind sowohl für die Betroffenen als auch für die Pflegenden sehr belastende Symptome, die mit einer erhöhten Institutionalisierung in Verbindung (Pflegeeinrichtung, Akutkrankenhaus) stehen. Häufig stehen sie in einem umweltbezogenen Kontext. Daher ist eine Verhaltensanalyse mit Ursachenidentifikation der erste notwendige Schritt der Behandlung. Kommunikationstraining und Milieuthérapie sind in erster Linie einzusetzen. Beides soll auch präventiv im Versorgungs- und Pflegekontext eingesetzt werden. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen von Antipsychotika sollen diese erst zum Einsatz kommen, wenn durch Kommunikations- und Umweltgestaltung und nicht pharmakologische Interventionen keine ausreichende Besserung erzielt werden kann und die Symptomatik eine erhebliche Belastung für die Betroffenen und/oder die Pflegenden darstellt.

Sollten Antipsychotika eingesetzt werden, soll die Gabe zeitlich begrenzt sein und regelmäßige Absetzversuche in Zeitabständen von wenigen Wochen umgesetzt werden.

Da agitiertes Verhalten oder Aggressivität mit den gängigen Messinstrumenten (NPI, „Cohen Mansfield Agitation Scale“) in klinischen Studien häufig gemeinsam untersucht werden, werden beide Symptomkomplexe hier zusammen dargestellt.

#### *Antipsychotika*

In einer Cochrane-Übersicht von 2021 (335) wurden RCTs zu typischen und atypischen Antipsychotika in der Behandlung von Agitation und Aggression bei Demenz untersucht. Anzumerken ist, dass eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie zu Haloperidol und Risperidon mit 344 Patient:innen, bei der Agitation mit der Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI) gemessen wurde (344), nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurde.

In der Metaanalyse wurde für Haloperidol eine signifikante Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo nachgewiesen (SMD:  $-0,29$ , 95 % KI:  $-0,51$  bis  $-0,07$ , 3 Studien,  $n = 330$ ). Die Responderanalyse war nicht signifikant (1.15, 95 % KI: 0.99–1.35). Eine weitere Studie mit Haloperidol, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnte, zeigte keinen signifikanten Effekt.

Atypische Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Tiaprid) reduzieren im Vergleich zu Placebo agitiertes und aggressives Verhalten (SMD  $-0,21$ , 95 % KI:  $-0,30$  bis  $-0,12$ , 7 Studien,  $n = 1971$ , Responderanalyse: 1.31, 95 % KI: 1.16–1.48).

Einzelne Metaanalysen zeigten eine Überlegenheit von Risperidon gegenüber Placebo (SMD  $-0,26$ , 95 % KI:  $-0,44$  bis  $-0,09$ , 2 Studien,  $n = 524$ , Responderanalyse: 1.16, 95 % KI: 1.29–2.01). Zusätzlich zeigte die nicht eingeschlossene Studie von De Deyn et al. eine signifikante Überlegenheit von Risperidon im Vergleich zu Placebo (344).

Für Quetiapin zeigte sich kein metaanalytisch-signifikanter Effekt auf die quantitative Veränderung von agitiertem und aggressivem Verhalten (SMD  $-0,14$ , 95 % KI:  $-0,31$  bis  $0,02$ , 5 Studien,  $n = 615$ ), wohl aber eine signifikante Responderanalyse (1.35, 95 % KI: 1.02–1.78).

In Bezug auf Nebenwirkungen von Haloperidol beschreibt die Metaanalyse erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 2.62, 95 % KI: 1.51–4.56, 3 Studien,  $n = 466$ ) und extrapyramidale Symptome (RR 2.26, 95 % KI: 1.58–3.23, 3 Studien,  $n = 467$ ). Es zeigten sich nicht signifikante Risikoerhöhungen für Tod (RR 1.46, 95 % KI: 0.54–4.00, 6 Studien,  $n = 578$ ). Haloperidol zeigte negative Effekt auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD  $-0,38$ , 95 % KI:  $-0,63$  bis  $-0,13$ , 2 Studien,  $n = 249$ ). Der negative Effekt auf Kognition ist nicht signifikant (SMD  $-0,25$ , 95 % KI:  $-1,27$  bis  $0,77$ , 2 Studien,  $n = 205$ ).

Für atypische Antipsychotika zeigten sich erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 1.93, 95 % KI 1.57–2.39, 13 Studien,  $n = 3878$ ), extrapyramidale Symptome (RR 1.39, 95 % KI: 1.14–1.68, 15 Studien,  $n = 4180$ ) und Tod (RR 1.36, 95 % KI: 0.90–2.05, 17 Studien,  $n = 5032$ ). Atypische Antipsychotika zeigten negative Effekt auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD 0,21, 95 % KI: 0,39–0,03, 5 Studien,  $n = 514$ ) und auf Kognition (SMD  $-0,10$ , 95 % KI:  $-0,19$  bis  $-0,02$ , 14 Studien,  $n = 2698$ ). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

Die Effektgrößen der Wirkung von Risperidon und Haloperidol sind vergleichbar. Die Effektgröße der Nebenwirkungen ist bei Haloperidol höher als bei Risperidon. Quetiapin hat eine kleinere Effektgröße in Bezug auf die Wirksamkeit als Risperidon.

### *Antidepressiva*

In einer vergleichenden Metaanalyse zum Einsatz von Antidepressiva zur Behandlung von agitiertem und aggressivem Verhalten über 10 RCTs ( $n = 1.146$ ) unter Einbezug von Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Mirtazapin und Trazodon zeigte nur Citalopram eine Überlegenheit gegenüber Placebo (SMD  $-0,44$ , 95 % KI:  $-0,72$  bis  $-0,16$ , 4 Studien,  $n = 407$ ). Zu beachten ist, dass drei von vier Studien eine Dosis bis 30 mg erlaubten. In Deutschland

wird eine Maximaldosis von 20 mg bei Personen über 65 Jahre empfohlen. In der Citalopram-Gruppe zeigte sich in einer Studie eine Verschlechterung der Kognition im Vergleich zur Placebogruppe um einen Punkt im MMST (Porsteinsson et al., 2014). Trazodon zeigte eine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Placebo (OR = 4.58, 95 % KI: = 1.12–18.69) (343).

### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

Die Behandlung von aggressivem oder agitiertem Verhalten stellt einen Nutzen dar. Die Risiken der Antipsychotika beziehen sich auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und weitere negative Effekte im Krankheitsverlauf. Bei der Behandlung mit Citalopram sind u. a. kardiale Nebenwirkungen möglich.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

##### Moderat

*Risiko für Bias:* schwerwiegend. Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund von zu großer Krankheitsschwere und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit.

*Indirektheit:* Die Wirksamkeit einzelner Antipsychotika oder von Citalopram wird typischerweise direkt gegen Placebo gemessen und es kommen Skalen zur Erfassung der Wirksamkeit zum Einsatz, die die psychotischen Symptome direkt messen. Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Medikamenten ist zumeist indirekt und nicht durch Head-to-head-Studien untersucht.

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* begrenzte Anzahl von Studien und Teilnehmenden

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht sicher gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* Komorbiditäten. Polypharmazie

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie von agitiertem oder aggressivem Verhalten wünschen. Im Einzelfall kann aber insbesondere eine fehlende Krankheitseinsicht vorliegen. Die möglichen Nebenwirkungen können belastend sein und den Wunsch nach pharmakologischer Behandlung beeinflussen.

#### Ressourcen

Risperidon und Citalopram sind in Deutschland verfügbar. Risperidon ist in der Indikation aggressives Verhalten bei Alzheimer-Demenz zugelassen. Citalopram ist in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen.



#### 5.3.4.4.1 Massive Agitation und Aggression

Trotz umgesetzter Versuche einer demenzgerechten Gestaltung in der häuslichen Versorgung, in Pflegeheimen oder in Krankenhäusern kommt es immer wieder zu Notfallsituationen mit massiver Aggression, die zur Gefährdung von Pflegepersonen sowie der Betroffenen selbst führen. Die S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“ (Stand: 13.04.2019, AWMF-Reg.-Nr.: 038-023) listet für diesen Fall verschiedene Notfallmedikamente auf. Hierbei wird Risperidon als orale Medikation besonders zur Notfallbehandlung von älteren Menschen mit Demenz hervorgehoben. Als i. m. applizierbare Notfallmedikament wird Haloperidol aufgeführt. Unter den niederpotenten Antipsychotika werden Melperon und Pipamperon aufgrund der fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen als besonders geeignet in der Geriatrie und Gerontopsychiatrie benannt (Die S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“, Tabelle 8.5, Seite 153 (346)). Die Dosierung ist dabei der körperlichen Gesamtsituation anzupassen. Melperon kann als 2D6-Inhibitor mit anderen Medikamenten interagieren.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die einzelnen Medikamente aufgrund der generell fehlenden Studienlage sowohl für medikamentöse als auch für nicht medikamentöse Interventionen in dieser Situation schwach. Auch für die zeitliche Dauer einer so begonnenen Medikation gibt es kaum belastbare Daten, ein rasches Ausschleichen wird empfohlen.

#### 5.3.4.4.2 Absetzen von Antipsychotika

| 89                                                                          | Empfehlung                                                                                                             | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                     | Wir schlagen vor, Absetzversuche von Antipsychotika bei Demenz regelmäßig im Abstand von wenigen Wochen durchzuführen. |                       |
| Evidenz für:<br>Wiederauftreten von<br>Verhaltenssymptomen:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(347) PMID: 23543555                                                                                     |                       |
|                                                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                |                       |

In einer Übersichtsarbeit wurden 9 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 606 Menschen mit verschiedenen Antipsychotika, unterschiedlicher Behandlungsdauer und unterschiedlichen Absetzverfahren zusammengefasst. Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns waren nahezu keine Metaanalysen möglich. In 8 von 9 Studien zeigte sich kein signifikant häufigeres Wiederauftreten von Verhaltenssymptomen in der Absetzgruppe. In einer der 8 Studien (Haloperidol) zeigte sich allerdings ein früheres Wiederauftreten von Verhaltenssymptomen. In einer Studie mit Risperidon zeigte sich in der Absetzgruppe ein gehäuftes Auftreten von Verhaltenssymptomen. In einer Studie zeigte sich ein positiver Effekt in der Absetzgruppe auf Kognition (verbale Flüssigkeit). In einer Studie zeigte sich eine nicht signifikant höhere Anzahl von Todesfällen in der Antipsychotikagruppe (347).



Erste Effekte einer antipsychotischen Behandlung zeigen sich in der Regel innerhalb von zwei Behandlungswochen (348). Dementsprechend sollte über die Fortsetzung oder Umstellung einer solchen Behandlung nach etwa so langer Zeit entschieden werden. Im weiteren Verlauf sollte die Indikation für eine Fortsetzung der medikamentösen Behandlung regelmäßig, ggf. anhand von Reduktions- und Auslassversuchen, überprüft werden.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Das Absetzen von Antipsychotika kann die Betroffenen vor Nebenwirkungen schützen. Verhaltenssymptome können nach Absetzen wieder auftreten, häufig treten sie aber nicht wieder auf.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat. Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund der Schwere der Verhaltenssymptome und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit

*Indirektheit:* Die Endpunkte der Studien (Wiederauftreten von Verhaltenssymptomen, Nebenwirkungen) wurden direkt gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* begrenzte Anzahl von Studien und Teilnehmenden

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* entfällt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* entfällt

*Einfluss von Confoundern:* Umgebungsfaktoren, die zum Auftreten von Verhaltenssymptomen bei Demenz beitragen können

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Betroffene nur die erforderliche Therapie mit Antipsychotika wünschen. Im Einzelfall kann die Befürchtung des Wiederauftretens von Verhaltenssymptomen aus Sicht der Betroffenen und/oder der Pflegenden gegen ein Absetzen von Antipsychotika sprechen.

##### Ressourcen

nicht zutreffend

## 5.3.4.5 Apathie

| 90                                       | Empfehlung                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)  | Wir schlagen vor, bei Apathie im Rahmen von Demenzerkrankungen einen Behandlungsversuch mit Methylphenidat* durchzuführen. |                       |
| Rückgang von<br>Apathie:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(349) PMID: 36243827                                                                                         |                       |
|                                          | 88 % Konsens                                                                                                               |                       |

\*Es handelt sich um eine Off-label-Behandlung.

Das häufigste Verhaltenssymptom bei Menschen mit Demenz ist die Apathie, definiert durch reduzierten Antrieb und Initiative. Die Apathie kann die Teilnahme von Menschen mit Demenz am Alltagsleben verhindern und auch zu einer emotionalen Belastung der Pflegenden führen. Sie führt auch zu einer beschleunigten Verschlechterung der Demenzsymptomatik (350).

In einer Metaanalyse über 4 RCTs zeigte Methylphenidat Überlegenheit gegenüber Placebo in der Behandlung von Apathie bei Menschen mit Alzheimer-Demenz. Die gepoolte Metaanalyse ergab eine Verbesserung der Apathie bei betroffenen Personen, die Methylphenidat erhielten, im Vergleich zu Placebo (MD = -5,12, p = 0,04, drei Studien, 144 Teilnehmende) bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 3 Monaten, bewertet mit der Apathy Evaluation Scale (AES). Mit der NPI-Apathie-Subskala konnte in der Nachbeobachtung nach 1 bis 2 Monaten (MD = -0,74, p = 0,37, drei Studien, 265 Teilnehmer) keine Verbesserung nachgewiesen werden, allerdings wurde bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung festgestellt (MD = -1,4, p = 0,02, eine Studie, 180 Teilnehmende) (349).

Methylphenidat unterliegt in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz.

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Apathie kann einen Nutzen für einen Menschen mit Demenz haben. Nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung der Demenz stehen nicht zur Verfügung. Nebenwirkungen können auftreten (s. Fachinformation). Daten über eine Langzeitbehandlung liegen nicht vor.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat. Menschen mit Apathie wünschen eventuell keine Studienteilnahme

*Indirektheit:* Der Effekt der Behandlung wird mit Apathie-Skalen direkt gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* im Wesentlichen konsistent in Bezug auf Methylphenidat

*Präzision:* moderat, Angehörigenbefragungen

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkung-Beziehung:* nein

*Einfluss von Confoundern:* Komorbiditäten, Polypharmazie

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz bei schweren Formen von Apathie eine Therapie wünschen. Gleichzeitig ist die reine Apathie oft nicht mit einem hohen Leidensdruck der Betroffenen verbunden, wohl aber häufig der Pflegenden. Vor diesem Hintergrund stimmen nicht alle Betroffenen einer medikamentösen Behandlung zu bzw. sehen die Notwendigkeit.

#### Ressourcen

Methylphenidat ist in Deutschland verfügbar. Es ist in der Indikation nicht zugelassen. Die Verschreibung unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz.

#### 5.3.4.6 Unangemessenes Verhalten/Enthemmung

| 91        | Statement                                                                                                                                                            | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für die Behandlung von unangemessenem oder enthemmtem Verhalten kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                              |                       |

Unangemessenes Verhalten und Enthemmung können bei Menschen mit einer Demenzerkrankung auftreten; insbesondere bei frontotemporaler Demenz können sie früh und beeinträchtigend im Vordergrund stehen. Dies kann sowohl das Sozialverhalten inklusive sexueller Enthemmung als auch andere Bereiche wie z. B. die Nahrungsaufnahme (Hyperphagie, Verschlucken von nicht Essbarem) betreffen. Daraus können erhebliche Gesundheitsbeeinträchtigungen, aber auch potenziell rechtlich relevante Folgen erwachsen.

Studien zu einer medikamentösen Behandlung von unangemessenem Verhalten oder Enthemmung auf einem höheren Evidenzlevel liegen nicht vor. In kasuistischen Berichten oder kleinen Fallserien werden Antipsychotika oder antihormonelle Medikamente als Symptomreduzierend beschrieben.

#### 5.3.4.7 Störungen des Schlafs

| 92        | Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für die Therapie von Schlafstörungen bei Patient:innen mit Demenz kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. Melperon oder Pipamperon können im Rahmen ihrer Zulassung zur Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz eingesetzt werden. |                       |
|           | Literatur:<br>(351) PMID: 33189083<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(352) PMID: 36356799<br>(353) S3-Leitlinie Insomnie (AWMF-Reg.-Nr. 063-003)                                                                                                                                            |                       |
|           | 100% (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                            |                       |

Ein Cochrane Review zur Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz (351) umfasste insgesamt 9 Studien (n = 649). Bewertet wurden Melatonin, Trazodon, Ramelteon und Orexin-Antagonisten. In den Studien zeigte sich eine fehlende Wirksamkeit von Melatonin und dem Melatonin-Rezeptor Agonist Ramelteon. Für Trazodon (30 Studienteilnehmende) und Orexin-Antagonisten (323 Studienteilnehmende) fand sich eine Zunahme der nächtlichen Schlafdauer um ca. 30 min, jedoch keine Abnahme der Häufigkeit nächtlichen Aufwachens.

##### Melatonin

Melatonin in Dosierungen von bis zu 10 mg über einen Zeitraum von 8–10 Wochen hat nur eine geringe oder gar keine Auswirkung auf die zentralen Schlafparameter: die nächtliche Gesamtschlafzeit (TNST<sup>1</sup>) (MD<sup>2</sup> 10,68 Minuten, 95 % KI: –16,22 bis 37,59; 2 Studien, n = 184) und das Verhältnis von Tages- zu Nachtschlaf (MD –0,13, 95 % KI: –0,29 bis 0,03; 2 Studien; n = 184). Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Melatonin berichtet.

##### Trazodon

Trazodon 50 mg zeigte in einer kleinen Studie über zwei Wochen eine Zunahme der TNST (MD 42,46 Minuten, 95 % KI: 0,9 bis 84,0; 1 Studie, n = 30) und der Schlafeffizienz (MD 8,53 %, 95 % KI 1,9–15,1) bei Menschen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz. Die Wirkung auf die Wachzeit nach Einsetzen des Schlafs (MD –20,41 Minuten, 95 % KI: –60,4 bis 19,6), auf die Anzahl der nächtlichen Aufwachzeiten (MD –3,71, 95 % KI: –8,2 bis 0,8) oder die Einschlafzeit am Tag (MD 5,12 Minuten, 95 % KI: –28,2 bis 38,4) konnte nicht signifikant

<sup>1</sup> TNST: total nocturnal sleep time

<sup>2</sup> MD: Mean difference: mittlere Differenz

verbessert werden. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Trazodon gemeldet.

#### *Orexin-Antagonisten*

Die Orexin-Antagonisten Suvorexant und Lemborexant sind in Deutschland nicht zugelassen. Ein weiterer Orexin-Antagonist, Daridorexant, ist in Europa seit April 2022 für die Behandlung von Schlafstörungen zugelassen; allerdings liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Studien zur Behandlung von Menschen mit Demenz vor.

#### *Weitere Medikamente*

Für die in der Praxis häufige Anwendung von niedrigpotenten Antipsychotika (Melperon, Pipamperon, Prothipendyl) zur Schlafinduktion liegt keine höhergradige Evidenz vor. Keine RCTs konnten für die Behandlung mit Benzodiazepin- und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika identifiziert werden (351).

In Deutschland gibt es folgenden Zulassungsstatus:

1. Melperon zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei Patient:innen der Geriatrie und Psychiatrie sowie bei Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen
2. Pipamperon bei Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patient:innen.

Vor diesem Hintergrund ist eine Behandlung mit den genannten Medikamenten möglich. Aufgrund der fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen sind sie grundsätzlich auch zur Behandlung bei Demenz geeignet.

Es wird zusätzlich auf die S3-Leitlinie „Insomnie“ (AWMF-Reg.-Nr. 063-003) verwiesen (353).

#### 5.3.4.8 Wandering

| 93        | Statement                                                                                                                                                              | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für die Behandlung von Hin- und Weglaufen bei Menschen mit Demenz kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(338) PMID: 28781611                                                                                                                  |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                |                       |

Ein Drang zum Wandern, teils als Hinlaufen zu früher wichtigen Orten, teils als Weglaufen aus einer als fremd verkannten eigenen Wohnung oder neuen Umgebung, führt in der Versorgung von Menschen mit einer Demenz oft zu Herausforderungen.

Mehr als 60 % der Menschen mit Demenz wandern umher (338). Die Folgen dieses Verhaltens reichen von allgemeiner Unruhe und Angehörigenbelastung über Gewichtsverlust bis zu Verletzungen und selten Such- und Rettungskosten.

Für diese Indikation liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

#### 5.3.4.9 Vokalisationen, Stereotypien

| 94        | Statement                                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für die Behandlung von Vokalisationen oder Stereotypien kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. |                       |
|           | Weitere Hintergrundliteratur:<br>(354) PMID: 18272010                                                                                                        |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                      |                       |

Andauerndes Rufen und Schreien, welches durch Veränderungen in der Umwelt nicht oder nur kurzfristig zu beeinflussen ist, kann bei zumeist schwerer Demenz die Versorgung in einer Wohnung oder einem Pflegeheim gefährden. Schmerzen, Harnverhalt u. Ä. als mögliche Ursachen müssen in Betracht gezogen werden.

Für diese Indikation Vokalisationen und Stereotypien liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

#### 5.3.4.10 Abwehrendes Verhalten

| 95        | Statement                                                                                                                                         | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für die Behandlung von abwehrendem Verhalten kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. |                       |
|           | Literatur: —                                                                                                                                      |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                           |                       |

Ein abwehrendes Verhalten gegenüber Hilfestellung bei körpernahen pflegerischen Maßnahmen kann zumeist bei einer schweren Demenz zur körperlichen Vernachlässigung bis hin zu gesundheitsbedrohlichen Situationen führen.

Für abwehrendes Verhalten liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

#### 5.3.4.11 Appetit- und Essstörungen

| 96        | Statement                                                                                                                                             | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Für die Behandlung von Appetit- und Essstörungen kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. |                       |
|           | Literatur: —                                                                                                                                          |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                               |                       |

Die Beeinträchtigung des Appetits/Essens ist ein häufiger Befund bei älteren Menschen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind vielfältig. Demenzerkrankte leiden häufig unter Gewichtsverlust als Folge von Appetitstörungen.

Für die Behandlung von Appetit und Essstörungen bei Demenz liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

Zu beachten ist, dass Acetylcholinesterasehemmer zu einer Appetitstörung führen können.



#### 5.3.4.12 Epileptische Anfälle

| 97                                                                     | Empfehlung                                                                                                                                                   | Geprüft<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ↑↑ stark dafür (A)                                                     | Wir empfehlen, eine Epilepsie bei Demenz nach den Leitlinienstandards der Epilepsitherapie zu behandeln. Es gibt keine spezifischen Empfehlungen für Demenz. |                       |
| <b>EK</b>                                                              | Medikamente mit guter Verträglichkeit im Alter und ohne negative Effekte auf die Kognition sollten ausgewählt werden.                                        |                       |
| Evidenz für:<br>Häufigkeit epileptischer Anfälle:<br>Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(355) PMID: 32713125<br>(356) PMID: 33973646<br>(357) PMID: 34825872<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(358) PMID: 20188634              |                       |
|                                                                        | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                      |                       |

Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2021 hat eine Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von pharmakologischen oder nicht pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von Epilepsie bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit durchgeführt (356). Nur eine Studie erfüllte die geforderten Qualitätskriterien. In die Studie wurden insgesamt 95 Menschen mit Alzheimer-Krankheit und epileptischen Anfällen (41 Männer, 54 Frauen) aufgenommen (358). Die Studienteilnehmenden wurden randomisiert einem Antiepileptikum (AED) als Monotherapie zugeteilt: 38 erhielten Levetiracetam, 28 Phenobarbital und 29 Lamotrigin. Die Studie umfasste eine vierwöchige Dosisanpassungsphase, gefolgt von einer 12-monatigen Beobachtung. Es wurde kein Unterschied hinsichtlich des Anteils der Teilnehmenden mit Anfallsfreiheit zwischen den Armen gefunden: Levetiracetam vs. Lamotrigin (RR 1,20, 95 % KI 0,53–2,71; n = 67), Levetiracetam vs. Phenobarbital (RR 1,01, 95 % KI 0,47–2,19; n = 66), Lamotrigin vs. Phenobarbital (RR 0,84, 95% KI 0,35–2,02; n = 57).

Die Autor:innen folgerten, dass keine ausreichende Evidenz für eine unterschiedliche Wirksamkeit der Behandlung von Epilepsie bei Alzheimer-Demenz zwischen Levetiracetam, Phenobarbital oder Lamotrigin bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit besteht. Hinsichtlich der Verträglichkeit wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Levetiracetam, Phenobarbital und Lamotrigin gezeigt.

## 5.4 INTERVENTIONEN ZUR REDUKTION DER BELASTUNG VON ANGEHÖRIGEN

| 98                                                                                                                                                    | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑↑ stark dafür (A)                                                                                                                | Wir empfehlen, Angehörigen von Menschen mit Demenz bereits bei leichter Depression oder bei Anpassungsstörung kognitive Verhaltenstherapie oder Verhaltensaktivierung oder Multikomponenten-Intervention in Kombination mit Beratung anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Wohlbefinden,<br>Fähigkeit zur Pflege,<br>Angst, Stress,<br>(subjektive) Belastung,<br>Depression,<br>Lebensqualität:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(359) PMID: 34591552<br>(360) PMID: 27458254<br>(314) PMID: 35429541<br>(361) PMID: 33125307<br>(362) PMID: 32143964                                                                                                               |                       |
|                                                                                                                                                       | 76 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                     |                       |

Pflegende Angehörige von Menschen mit Demenz sind häufig psychisch und auch körperlich stark belastet. Sie sind gefährdet, selbst psychisch oder körperlich zu erkranken, und zeigen häufig entsprechende Symptome. Vor diesem Hintergrund haben Interventionen zum Schutz der psychischen und körperlichen Gesundheit von pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz eine besondere Bedeutung. Grundsätzlich wird an dieser Stelle auch auf die DEGAM-Leitlinie „Pflegende Angehörige“ (AWMF-Reg.-Nr.: 053-006) (363) und die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Depression“ (AWMF-Reg.-Nr.: nvl-005) (330) verwiesen.

In einer Metaanalyse über 10 randomisierte klinische Studien zeigte sich eine Überlegenheit von kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zu Kontrollbedingungen in Bezug auf die Reduktion subjektiver Belastung von pflegenden Angehörigen. In der gleichen Arbeit zeigte eine Metaanalyse über 17 randomisierte kontrollierte Studien eine Wirksamkeit von kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zu Kontrollbedingungen in Bezug auf die Reduktion von Depressionssymptomen (361).

In einer Metaanalyse über insgesamt 37 Studien mit 4.191 pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz zeigte sich kognitive Verhaltenstherapie überlegen in Bezug auf Depressionssymptome gegenüber Kontrollbedingungen im persönlichen Einzelsetting (SMD = −1.04, 95 % KI: −2.01, bis −0.07), in der telemedizinischen Anwendung über Telefon (SMD = −1.29, 95 % KI: −1.89 bis −0.61) oder über das Internet (SMD = −1.33, 95 % KI: −2.18 bis −0.66). Gruppentherapien waren den Kontrollbedingungen nicht überlegen (314).

In einer Metaanalyse über 18 Studien mit verschiedenen Interventionen (Psychotherapie, Beratung, Aufklärung, Multikomponenten, Einzel- und Gruppensetting) bei Angehörigen von Menschen mit nur leichter Krankheitsausprägung, wie leichter kognitiver Störung oder leichter Demenz, zeigten sich bei einer heterogenen Datenlage kleine positive Effekte auf das

allgemeine Wohlbefinden (well-being), hierbei insbesondere auf die Komponenten Angst und Stress, und auf die Fähigkeit, die erkrankte Person zu unterstützen. Es konnten keine spezifischen Effekte einzelner Interventionstypen identifiziert werden. Die Effekte waren am größten bei Intervention nur für die pflegenden Angehörigen (359).

In einer Metaanalyse zur Verhaltensaktivierung bei pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz über 9 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 786 Teilnehmenden zeigt sich eine signifikante Reduktion von Depressionssymptomen (SMD = -0.69; 95 % KI: -1.12 bis -0.25) (362).

Eine Metaanalyse über insgesamt 17 Studien zur Multikomponenteninterventionen bei pflegenden Angehörigen und 23 Studien zu Multikomponenteninterventionen bei Angehörigen unter Einbezug der erkrankten Person zeigte signifikante Effekte auf depressive Symptome der pflegenden Angehörigen (ohne Erkrankte: SMD: -0.18, 95 % KI: -0.37–0.00, 13 Studien, n = 1527; mit Erkrankten: SMD: -0.33, 95 % KI: -0.62 bis -0.04, 7 Studien, n = 661). Über beide Varianten hinweg zeigte sich auch signifikante positive Effekte auf die Lebensqualität der pflegenden Angehörigen (SMD: 0.24, 95 % KI: 0.04–0.44, 7 Studien, n = 1001) und auf die Belastung von pflegenden Angehörigen durch psychische und Verhaltenssymptom der Erkrankten (SMD: -0.26, 95 % KI: -0.42 bis -0.10, 7 Studien, n = 867) (360). Die Interventionen waren zwischen den Studien unterschiedlich. Grundsätzlich umfassen Multikomponenteninterventionen Aufklärung, Beratung und Informationsvermittlung, aber auch das Erlernen von Fähigkeiten (skills) im Umgang mit der Erkrankung und mit Belastungen (coping) sowie Problemlösekompetenzen und Übungen zur Stärkung der Resilienz (360). Multikomponenteninterventionen können berufsgruppenübergreifend angeboten werden.

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für therapeutische (nicht-pharmakologische) Interventionen siehe Tabelle 24 im Anhang.

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Die Verbesserung depressiver Symptome von pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz sowie die Verbesserung des Wissens um den Umgang mit Demenz stellen einen Nutzen dar. Das Schadensrisiko durch nicht pharmakologische Interventionen und Therapien ist sehr gering.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

*Risiko für Bias:* moderat

*Indirektheit:* Die Zielsymptome, z. B. Depressionssymptome bei pflegenden Angehörigen werden direkt gemessen

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderate Konsistenz über die Studien hinweg

*Präzision:* moderat. Die Studiensituation bildet nicht exakt die Versorgungsrealität ab. Die einzelnen Studien sind sehr variabel

*Publikations-Bias:* nicht bekannt

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* spezifische Ausgestaltung und Schweregrad der Demenz, Variabilität innerhalb der Angehörigen und der Pflegesituation

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass pflegende Angehörige mit Depressionssymptomen eine Verbesserung durch Interventionen in Form von kognitiver Verhaltenstherapie oder Verhaltensaktivierung oder Multikomponenteninterventionen wünschen. Es kann im Einzelfall Vorbehalte oder mangelnde Motivation zu einer Teilnahme an solchen Interventionen bei den pflegenden Angehörigen geben.

Ressourcen

Die erforderlichen Angebote sind nicht überall und nicht zu jeder Zeit verfügbar. Durch die grundsätzliche Möglichkeit der telemedizinischen Umsetzung können räumliche Distanzen überbrückt werden.

| 99                                                                                                                          | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                           | Modifiziert<br>Stand 2025 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                     | Wir schlagen vor, pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz Psychoedukation mit Training von Fertigkeiten, inklusive Kommunikationstraining, oder kognitive Verhaltenstherapie oder Multikomponenten-Interventionen anzubieten. |                           |
| Evidenz für:<br>Kommunikationsfähigkeit,<br>Wissen,<br>Belastung,<br>Depression,<br>Angst,<br>Wohlbefinden:<br>Niedrig ⊕⊖⊖⊖ | Literatur:<br>(364) PMID: 25354132<br>(365) PMID: 30357952<br>(366) PMID: 33226434                                                                                                                                                   |                           |
|                                                                                                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                              |                           |

Angehörigenaufklärung zeigte in einer Metaanalyse über 7 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 764 Teilnehmenden einen signifikanten Effekt auf Belastung der Angehörigen und (SMD: -0.52; 95 % KI: -0.79 bis -0.26, 5 Studien) und auf depressive Symptome (SMD: -0.37; 95 % KI -0.65 bis -0.09; 2 Studien) (364).

In einer Metaanalyse über 17 Studien, inklusive 12 randomisierten klinischen Studien, zeigte sich ein signifikanter Effekt von Kommunikationstraining auf das Wissen und die Fähigkeiten von pflegenden Angehörigen im Umgang mit Demenz (365).

Eine Meta-Regressionsanalyse über insgesamt 282 kontrollierte Studien zeigte kleine bis moderate Effekte auf die Belastung pflegender Angehöriger, Ängste, Depression, subjektives Wohlbefinden, Fähigkeiten und Wissen sowie auf Symptome des betroffenen Erkrankten. Psychoedukation war nur wirksam, wenn sie mit der Einübung konkreter Fertigkeiten, inklusive Kommunikationstechniken, verbunden ist. Wirksam auf verschiedene Domänen waren ferner Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie und Multikomponenten-Interventionen (Kombinationen aus Psychoedukation, Beratung und Unterstützungsgruppen für Menschen mit Demenz und pflegende Angehörige). Letztere waren auch mit einer Verzögerung von Institutionalisierung assoziiert. Programme für pflegende Angehörige sollten immer strukturiert, nach einer inhaltlichen Konzeption und durch geschulte Personen angeboten werden (366).

#### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

##### Nutzen/Schaden

Die Verbesserung depressiver Symptome von pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz sowie die Verbesserung des Wissens um den Umgang mit Demenz stellen einen

Nutzen dar. Das Schadensrisiko durch nicht pharmakologische Interventionen und Therapien ist sehr gering.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat

*Indirektheit:* Die Zielsymptome, z. B. Depressions- und andere Symptome bei pflegenden Angehörigen, werden direkt gemessen.

*Konsistenz der Ergebnisse:* geringe Konsistenz über die Studien hinweg

*Präzision:* moderat. Die Studiensituation bildet nicht exakt die Versorgungsrealität ab. Die einzelnen Studien sind sehr variabel.

*Publikations-Bias:* wahrscheinlich (asymmetrischer Funnel Plot)

*Effektstärke:* kleiner bis moderater Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* spezifische Ausgestaltung und Schweregrad der Demenz, Variabilität innerhalb der Angehörigen und der Pflegesituation

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass pflegende Angehörige eine Verbesserung ihres Befindens durch Interventionen wünschen. Es ist auch davon auszugehen, dass pflegende Angehörige eine Verbesserung des Umgangs mit den Erkrankten wünschen. Es kann im Einzelfall Vorbehalte oder mangelnde Motivation zu einer Teilnahme an solchen Interventionen bei den pflegenden Angehörigen geben.

Ressourcen

Die erforderlichen Angebote sind nicht überall und nicht zu jeder Zeit verfügbar. Durch die grundsätzliche Möglichkeit der telemedizinischen Umsetzung können räumliche Distanzen überbrückt werden.

## 6 GERIATRISCHE VERSORGUNG

### 6.1 GERIATRISCHES ASSESSMENT

| 100                                                                                                                                                                                          | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                            | Geprüft<br>Stand 2025 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                      | Wir schlagen vor, ein geriatrisches Assessment bei Menschen mit Demenz in regelmäßigen Abständen durchzuführen.                                                                                                                       |                       |
| Evidenz für:<br>Wahrscheinlichkeit,<br>noch im häuslichen<br>Umfeld zu leben,<br>Aufnahme in<br>Pflegeeinrichtung,<br>Mortalität,<br>Abhängigkeit von<br>anderen, Kognition:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(367) PMID: 28898390<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(368) S3-Leitlinie Umfassendes Geriatrisches Assessment (AWMF-Reg.-Nr.: 084-003)<br>(369) S1-Leitlinie Geriatrisches Assessment (AWMF-Reg.-Nr.: 084-002LG) |                       |
|                                                                                                                                                                                              | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                               |                       |

Ein umfassendes geriatrisches Assessment (engl. Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) ist ein mehrdimensionaler diagnostischer Prozess, der sich darauf konzentriert, die medizinischen, psychischen und funktionellen Fähigkeiten von älteren Personen zu bestimmen, um einen koordinierten und integrierten Behandlungs- und Pflegeplan zu entwickeln. Ein umfassendes geriatrisches Assessment beschränkt sich nicht nur auf die Beurteilung, sondern leitet auch einen Managementplan für ältere Menschen an, der zu konkreten Maßnahmen führt. Zu den einzelnen geriatrischen Assessmentinstrumenten wird auf die S3-Leitlinie „Umfassendes Geriatrisches Assessment bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten“ verwiesen (AWMF-Nr: 084-003) (368).

Es liegt eine Cochrane-Untersuchung zur Wertigkeit des geriatrischen Assessments vor, die allerdings nicht speziell bei Menschen mit Demenz durchgeführt wurde. In diese Metaanalyse wurden 29 Studien mit insgesamt 13.766 Patient:innen eingeschlossen. CGA erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchten Patient:innen nach 3 bis 12 Monaten noch im häuslichen Umfeld lebten (risk ratio (RR) 1.06, 95 % KI: 1.01–10; 16 Studien, 6.799 Personen) und verminderte nach 3 bis 12 Monaten die Häufigkeit einer Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung (RR 0.80, 95 % KI: 0.72–0.89; 14 Studien, 6.285 Personen). Es zeigte sich kein Effekt auf Mortalität nach 3 bis 12 Monaten (RR 1.00, 95 % KI 0.93–1.07; 21 Studien, 10.023 Personen), auf Abhängigkeit von anderen (RR 0.97, 95 % KI: 0.89–1.04; 14 Studien, 6.551 Personen) oder auf Kognition (SMD: –0.22–0.35, 5 Studien, 3.534 Personen) (367).

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Es gibt Hinweise darauf, dass ein CGA zu einer Verzögerung eines Einzugs in einer Pflegeeinrichtung führt. Ein Schadensrisiko besteht durch das CGA nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat, mehrere Studien, große Fallzahlen

*Direktheit:* direkt gemessene Endpunkte, keine Analysen spezifisch für Demenz

*Konsistenz der Ergebnisse:* unklar, hohe Heterogenität der Studien und Endpunkte

*Präzision:* sehr gering, keine spezifischen Analysen für Demenz

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* in Bezug auf Pflegeheimeinzug moderat, keine Effekte auf andere Endpunkte

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* unklar

*Einfluss von Confoundern:* unklar

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen ein CGA wünscht.

#### Ressourcen

Grundsätzlich ist das CGA in allen Versorgungsbereichen durchführbar, allerdings sind in der ambulanten Versorgung die Ressourcen eventuell nicht ausreichend.



## 6.2 ERFASSUNG VON MULTIMORBIDITÄT

| 101       | Empfehlung                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir schlagen vor, eine strukturierte Evaluation und Erfassen von Multimorbidität und Komorbiditäten bei Menschen mit Demenz durchzuführen. |                       |
|           | Literatur:<br>(370) S3-Leitlinie Multimorbidität (AWMF-Reg.-Nr. 053-047)<br>(371) PMID: 12725876                                           |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                    |                       |

Multimorbidität wird als das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Erkrankungen oder Gesundheitsprobleme (mindestens 2 oder mehr) bei einer Person definiert. Die Prävalenz der Multimorbidität steigt mit zunehmendem Alter. Im Alter von 45 bis 64 Jahren sind 30 % der Personen von Multimorbidität betroffen, bei Personen von 65 bis 84 Jahren sind es 65 % und bei Personen über 85 Jahren 82 % (372). Bei Multimorbidität bestehen neben einzelnen Erkrankungen zusätzlich Interaktionen zwischen Erkrankungen („Disease-Disease Interactions“, DDI). Multimorbidität verschlechtert die Prognose einzelner Erkrankungen. Die Behandlung multimorbider Patient:innen basiert oft auf Leitlinien zu Einzelerkrankungen. Es gibt keine randomisierten klinischen Studien zur spezifischen Behandlung von Multimorbidität bei Demenz. Bezüglich des Umgangs mit Multimorbidität im Allgemeinen wird auf die S3-Leitlinie „Multimorbidität“ der DEGAM (AWMF-Reg.-Nr. 053-047) verwiesen (370).

Für die strukturierte Evaluation von Multimorbidität und Komorbiditäten liegen validierte Instrumente vor, u. a. die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (371).

Spezifische RCTs zu den Effekten der Erkennung von Multimorbidität bei Demenz liegen nicht vor.

### 6.3 BEWERTUNG VON POLYPHARMAZIE

| 102                                                                                                                                                                                                           | Empfehlung                                                                                                                                                      | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                                                                                                                                                       | Wir schlagen vor, eine regelmäßige Evaluation der Medikation durchzuführen, um Polypharmazie, Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen zu reduzieren.       |                       |
| Evidenz für:<br>Risiko medikamenten-<br>bezogener<br>Nebenwirkungen,<br>Reduktion nicht<br>geeigneter Medikation,<br>Reduktion von<br>Verschreibungs-<br>versäumnissen,<br>klinischer Nutzen:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(373) PMID: 29265170<br>(374) PMID: 30175841<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(375) S3-Leitlinie: Multimedikation (AWMF-Reg.-Nr.: 053-043) |                       |
|                                                                                                                                                                                                               | 94 % Konsens                                                                                                                                                    |                       |

Bei älteren Menschen ist Polypharmazie häufig und kann durch Interaktion von Medikamenten oder auch durch die Gabe von für ältere Menschen nicht geeigneten Medikamenten zu Gesundheitsschäden führen sowie Symptome und Verlauf einer Demenz negativ beeinflussen.

Die Effekte verschiedener Interventionen zur Reduktion von Polypharmazie in Form von Medikamentenreviews bei alten Menschen wurden in zwei Metaanalysen untersucht. In der Arbeit von Gray et al., 2018 (373) wurden 13 randomisierte kontrollierte Studien mit 6.198 Teilnehmenden eingeschlossen, die durch Pharmazeuten oder andere Health Professionals geleitete Interventionen umfassten. Einzelne Studien umfassten auch Lehrmaterialien oder technologiegestützte Ansätze. Die Teilnehmenden in den Interventionsgruppen hatten ein um 21 % verringertes Risiko, irgendeine medikamentenbezogene Nebenwirkung zu erleben, im Vergleich zu der die Kontrollgruppe (OR = 0.79, 95 % KI: = 0.62–0.99). In 6 Studien, die nur schwerwiegende Nebenwirkungen untersuchten, zeigte sich eine Risikoreduktion um 36 % (OR = 0.64, 95 % KI = 0.42–0.98).

In einer Metaanalyse über 32 Studien, die unterschiedliche Interventionen oder Maßnahmen zur Vermeidung von unangemessener Medikation bei Personen im Alter von über 65 Jahren untersucht hat, zeigte sich kein sicherer Effekt durch die Maßnahmen zu einer Reduktion von nicht geeigneter Medikation. Es zeigte sich ein Hinweis für eine Reduktion von Verschreibungsversäumnissen (SMD –0.81, 95 % KI –0.98 bis –0.64; 2 Studien; n = 569). Ein klinischer Nutzen für die Patient:innen ließ sich in der Analyse nicht zeigen (374).

Studien, die Medikamentenreviews und ähnliche Verfahren speziell bei Demenz prüfen, wurden nicht identifiziert.

In Deutschland stehen die PRISCUS-Liste (<https://www.priscus2-0.de/priscus-1.html>) und die FORTA-Liste (<https://www.medikamente-im-alter.de/medikamente-im-alter/forta-liste>) zur Darstellung nicht geeigneter Medikation bei älteren Menschen zur Verfügung.

### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

#### Nutzen/Schaden

Es gibt Hinweise darauf, dass ein Medikamenten-Review Polypharmazie und Nebenwirkungen reduzieren und auch fehlende Medikamente identifizieren kann. Hierdurch entsteht ein Nutzen. Ein Schadensrisiko besteht nicht.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat, mehrere Studien, große Fallzahlen

*Direktheit:* direkt gemessene Endpunkte

*Konsistenz der Ergebnisse:* unklar, hohe Heterogenität der Studien und Endpunkte

*Präzision:* gering, keine spezifischen Analysen für Demenz

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* unklar, z. T. gegensätzliche Ergebnisse

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* unklar

*Einfluss von Confoundern:* unklar

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine regelmäßige Bewertung der Medikation wünscht.

#### Ressourcen

Grundsätzlich ist der Medikamenten-Review in allen Versorgungsbereichen durchführbar.

## 6.4 ERKENNUNG VON SCHMERZEN

### 6.4.1 Erkennung von Schmerzen durch professionell Betreuende

| 103       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                       | Modifiziert<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>EK</b> | Wir schlagen vor, bei Menschen mit Demenz zusätzlich zur klinischen Beurteilung ein regelmäßiges Schmerzscreening durch geschultes Personal durchzuführen; vorzugsweise mit validierten Skalen und durch Personen, die mit der betroffenen Person vertraut sind. |                           |
|           | Literatur:<br>(376) PMID: 34698157<br>(369) S1-Leitlinie Geriatrisches Assessment (AWMF-Reg.-Nr.: 084-002LG)                                                                                                                                                     |                           |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                                                                          |                           |

20–50 % der älteren Menschen (und bis zu 80 % der Bewohner:innen von Pflegeheimen) berichten über chronische Schmerzen. Nicht krebsbedingte Schmerzen wurden von ca. 50 % der Menschen mit Demenz angegeben. Bei fortgeschrittener Demenz kann es durch die eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit schwierig sein, Schmerzen zu erkennen, sodass chronische Schmerzen bei fortgeschrittener Demenz unterdiagnostiziert werden.

In einer Übersichtsarbeit mit insgesamt 26 Studien (3 RCTs + Beobachtungs- und Evaluationsstudien) wurden verschiedene Instrumente zum Schmerzassessment bei Heimbewohner:innen zusammengefasst (376). Die Studien verwendeten auch unterschiedliche Herangehensweisen, z. B. bei der Festlegung, wer die Instrumente anwendet. Die Autor:innen weisen darauf hin, dass die alleinige Anwendung von Instrumenten zur Schmerzerkennung nicht ausreicht, sondern dass die Schmerzerkennung durch Anwendung von Instrumenten von darin geschulten Personen immer im Kontext mit klinischer Beurteilung und einer grundsätzlichen Vertrautheit mit der betreffenden Person erfolgen soll, um erfolgreich zu sein.

Für die einzelnen Schmerzskalen wird auf die S1-Leitlinie „Geriatrisches Assessment“ (AWMF-Reg.-Nr.: 084-002LG) verwiesen, welche als Living Guideline jährlich aktualisiert wird (369).

#### 6.4.2 Erkennung von Schmerzen durch pflegende Angehörige

| 104       | Statement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Ein regelmäßiges Schmerzscreening bei Menschen mit Demenz kann durch Angehörige durchgeführt werden, wenn diese ausreichend geschult wurden, die Evaluation mit validierten Skalen durchgeführt wird, sie im direkten Kontakt hierzu mit Mitarbeitenden des Gesundheitssystems stehen und ihnen nicht die Endverantwortung für die Schmerzerkennung übertragen wird. |                       |
|           | Hintergrundliteratur:<br>(377) PMID: 35898190                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                       |
|           | 94 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                       |

Wenn ein Mensch mit Demenz an Schmerzen leidet, stellt dies neben der Belastung für die betroffene Person eine der am häufigsten genannten Belastungen für pflegende Angehörige dar, insbesondere bei der Pflege von Menschen mit fortgeschrittener Demenz. Angehörige berichten häufig über negative emotionale Reaktionen wie Hilflosigkeit und Angst, wenn Menschen mit Demenz unter Schmerzen leiden. Die adäquate Schmerzbewältigung ist für Angehörige ein wichtiges Anliegen. Dabei sehen sich pflegende Angehörige mit vielen Herausforderungen konfrontiert, wie z. B. Schmerzerkennung und -kommunikation, Missverständnisse bei der Verabreichung von Schmerzmedikamenten und schlechte Kommunikation mit den Pflegediensten.

Pu et al. fassen in einem Übersichtsartikel über insgesamt 12 Studien das Wissen um die Einbindung der Familie in die Schmerzbehandlung von Menschen mit Demenz zusammen (377). Sie weisen darauf hin, dass Familienmitglieder allein ein Schmerzmanagement nicht durchführen können, sondern dass dies nur in sehr enger Abstimmung mit Mitarbeitenden des Gesundheitssystems gelingen kann. Sollten Angehörige in die Erfassung von Schmerzen eingebunden sein, ist es von Bedeutung, nicht die Verantwortung hierfür auf sie zu verlagern.

## 6.5 BEHANDLUNG MIT SCHMERZMEDIKATION BEI UNRUHE

| 105       | Empfehlung                                                                                                                           | Modifiziert<br>Stand 2025 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>EK</b> | Wir schlagen vor, keine Behandlung mit Schmerzmedikamenten ohne spezifische Schmerzindikation bei Menschen mit Demenz durchzuführen. |                           |
|           | Hintergrundliteratur:<br>(378) PMID: 33342434<br>(355) EAN-Guideline                                                                 |                           |
|           | 89 % Konsens                                                                                                                         |                           |

Bei Menschen mit fortgeschrittener Demenz, die in ihrer Ausdrucksfähigkeit beeinträchtigt sind, stellt sich in der klinischen Praxis oft die Frage, ob eine Behandlung mit einem Schmerzmedikament ohne spezifische Indikation unter der Vorstellung, dass Schmerzen vorliegen, die die betroffene Person nicht mehr benennen kann, wirksam sein kann gegen z. B. agitiertes Verhalten.

In einer randomisierten klinischen Studie wurde vor diesem Hintergrund bei 95 Menschen mit Demenz und mittlerer bis geringer Lebensqualität die Gabe von Paracetamol mit der Gabe von Placebo über 2 x 6 Wochen verglichen. Es zeigten sich keine Effekte auf die Endpunkte Lebensqualität, Unwohlsein, psychische und Verhaltenssymptome und Schmerz (378).

## 6.6 VERMEIDUNG VON STÜRZEN

| 106                                              | Empfehlung                                                                                             | Geprüft<br>Stand 2025 |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ↑ schwach dafür (B)                              | Wir schlagen vor, körperliches Training zur Prävention von Stürzen bei Menschen mit Demenz anzubieten. |                       |
| Evidenz für:<br>Sturzhäufigkeit:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(379) PMID: 25304179                                                                     |                       |
|                                                  | 100 % (starker) Konsens                                                                                |                       |

Stürze treten bei älteren Menschen mit und ohne Demenz gehäuft auf und führen durch Verletzungen häufig zu wesentlichen Verschlechterungen des Gesundheitszustands. Die Vermeidung von Stürzen ist daher bedeutsam.

In einer Metaanalyse von Chan et al. (379) über sieben randomisierte klinische Studien mit insgesamt 781 Teilnehmenden konnte gezeigt werden, dass körperliches Training die Sturzhäufigkeit signifikant verringert (0.68, 95 % KI: 0.51–0.91).

Zusätzlich wird auf folgende Leitlinie verwiesen: World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative (380)

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für körperliches Training siehe Tabelle 24 im Anhang.

### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

Es gibt Hinweise darauf, dass ein körperliches Training die Sturzhäufigkeit bei Menschen mit Demenz reduziert. Körperliches Training hat wahrscheinlich darüber hinaus noch positive Effekte auf die betroffenen Personen. Bei körperlichem Training ist von positiven Effekten auszugehen, die über das reduzierte Sturzrisiko hinausgehen. Bei adäquater Durchführung besteht kein Schadensrisiko.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* moderat, mehrere Studien

*Direktheit:* direkt gemessene Endpunkte

*Konsistenz der Ergebnisse:* unklar, Heterogenität der Studien und Endpunkte

*Präzision:* moderat

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* moderat

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* unklar

*Einfluss von Confoundern: unklar*

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Sturzprophylaxe wünscht. Einige Menschen möchten kein körperliches Training.

Ressourcen

Eigenangeleitetes Training kann umgesetzt werden. Die Ressourcen für professionell angeleitetes Training sind begrenzt.

| 107       | Empfehlung                                                                                                                                    | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, Medikamente, die die Sturzgefahr erhöhen, bei Menschen mit Demenz zu vermeiden.                                                |                       |
|           | Hintergrundliteratur:<br>(381) PMID: 35982409<br>(382) PMID: 29396189<br>(383) PMID: 29402652<br>(384) PMID: 29402646<br>(382) PMID: 30741371 |                       |
|           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                       |                       |

Eine randomisierte klinische Studie, die spezifisch die Reduktion von sturzgefährdenden Medikamenten in Bezug auf die Anzahl von Stürzen oder Verletzungen bei Menschen mit Demenz untersucht, liegt nicht vor.

In einer Untersuchung bei 433 Menschen mit Demenz aus zwei Tageskliniken zeigte sich bei 60,3 % eine Polypharmazie (> 5 Medikamente) mit einem hohen Anteil an nicht geeigneter Medikation (381). Innerhalb von 6 Monaten stürzten 19,4 % der Teilnehmenden. Die Anzahl der eingenommenen Medikamente erhöhte das Risiko für Stürze auch nach Kontrolle für die Anzahl der Erkrankungen (OR = 1.152, p = 0.001).



## 6.7 BEHANDLUNG VON URININKONTINENZ

| 108                                                                       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                         | Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| ↑↑ stark dafür (A)                                                        | Wir empfehlen bei Demenz und Dranginkontinenz, die eine Behandlung mit einer anticholinergen Substanz erfordert, Trosipium oder Darifenacin oder Fesoterodin, jedoch nicht Oxybutynin oder Tolterodin einzusetzen. |                       |
| Kognitive, funktionelle oder psychische Verschlechterung:<br>Niedrig ⊕⊕⊖⊖ | Literatur:<br>(385) PMID: 34213600                                                                                                                                                                                 |                       |
|                                                                           | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                                                                                            |                       |

Dranginkontinenz, die gehäuft bei älteren Menschen auftritt, wird mit Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung behandelt, die potenziell kognitive Störungen bei Demenz verstärken können.

Eine Übersichtsarbeit über 5 randomisierte klinische Studien und 13 Beobachtungsstudien bei älteren Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung berichtete eine kognitive Verschlechterung bei der Behandlung mit Oxybutynin (5 von 8 Studien) und Tolterodin (4 von 7 Studien). Oxybutynin war auch mit psychischer und funktioneller Verschlechterung bei Menschen mit Alzheimer-Demenz assoziiert (2 Studien). Keine kognitive Verschlechterung zeigte sich durch die Behandlung mit Trosipium (6 Studien), Darifenacin (3 Studie) und Fesoterodin (1 Studie) (385).

### Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

Durch die Vermeidung von Nebenwirkungen zentral wirksamer Anticholinergika ist ein Nutzen für die Betroffenen möglich. Der Einsatz geeigneter Substanzen ist mit keinem Schadensrisiko verbunden.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* gering, mehrere Studien

*Direktheit:* Direkt gemessene Endpunkte

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* hoch, Endpunkte wurde adäquat gemessen

*Publikations-Bias:* unklar

*Effektstärke:* gering

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* unklar

*Einfluss von Confoundern:* unklar

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die Betroffenen möglichst wenig unerwünschte Wirkungen einer Behandlung einer Dranginkontinenz haben möchten.

Ressourcen

Eine Vermeidung von Spasmolytika mit zentralen anticholinergen Nebenwirkungen ist möglich.

## 6.8 BEHANDLUNG VON DYSPHAGIE

| 109       | Empfehlung                                                                                                                       | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit Demenz und Dysphagie Übungen für Kopf, Lippen, Zunge, Wange und Artikulation anzubieten. |                       |
|           | Literatur:<br>(386) PMID: 31060734<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(387) PMID: 36152018<br>(388) PMID: 30251253          |                       |
|           | 94 % Konsens                                                                                                                     |                       |

Schluckstörungen (Dysphagie) treten bei Demenz, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, gehäuft auf. Sie erschweren die Nahrungsaufnahme und können zu Aspirationen von Nahrung in die Lunge führen, was mit medizinischen Risiken (z. B. Pneumonie) verbunden ist.

Bei Verdacht auf eine Dysphagie sollte eine Dysphagiediagnostik durchgeführt werden.

Ein einzelner RCT (n=114) untersuchte den Effekt einer logopädischen Intervention bestehend aus spezifischen Übungen innerhalb der funktionellen Dysphagietherapie und Maßnahmen zur oralen Hygiene bei Menschen mit Alzheimer-Demenz. Die Übungen umfassten Kopf-, Lippen-, Zungen-, Wangen- und Sprechübungen sowie Massage der Speicheldrüsen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigte sich positive Effekte u.a. auf das Schlucken von Speichel, auf die orale Diadochokinese und das Sprechen von Silben (387).

Eine Zusammenfassung von zwei Studien zur Reduktion von Aspiration durch angedickte Flüssigkeiten zeigte uneinheitliche Ergebnisse und kann nicht für eine Empfehlung herangezogen werden (388).

Es wird zusätzlich auf die S1-Leitlinie „Neurogene Dysphagie“ hingewiesen (AWMF-Reg.-Nr.: 030-111) (389).

## 6.9 BEHANDLUNG VON MANGELERNÄHRUNG

In Bezug auf Fragen der Mangelernährung bei Demenz wird auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) „Klinische Ernährung in der Geriatrie“ (Volkert et al., 2013, Kap. 4.7; AWMF-Reg.-Nr.: 073/019) verwiesen (390) (diese Leitlinie befindet sich in der Aktualisierungsphase).

## 6.10 ERNÄHRUNG MITTELS MAGENSONDE

| 110       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b> | Es gibt keine Hinweise auf einen positiven Effekt auf Überlebenszeit, Ernährungsstatus, Lebensqualität, Schmerzen oder psychische und Verhaltenssymptome bei Menschen mit Demenz oder auf die psychische Gesundheit bei pflegenden Angehörigen durch eine Magensondenernährung bei Demenz. |                       |
|           | Hintergrundliteratur:<br>(391) PMID: 34387363                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
|           | 82 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |

| 111                  | Empfehlung                                                                                                                         | Adoption/ Geprüft<br>Stand 2025 |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| ↓↓ stark dagegen (A) | Bei Menschen mit fortgeschrittener Demenz soll die Ernährung nicht durch eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) erfolgen. |                                 |
|                      | Leitlinien-Adoption:<br>(392) GKE DGIM/DGG (2016)<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(391) PMID: 34387363<br>(390)            |                                 |
|                      | 94 % Konsens                                                                                                                       |                                 |

| 112                 | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Adoption/ Geprüft<br>Stand 2025 |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| ↑ schwach dafür (B) | Wir schlagen vor, eine Magensondenernährung bei Menschen mit leichter oder mittelschwerer Demenz lediglich für einen begrenzten Zeitraum einzusetzen, wenn eine Krisensituation mit deutlich unzureichender oraler Aufnahme überwunden werden soll und wenn die geringe Nahrungsaufnahme überwiegend durch eine potenziell reversible Erkrankung verursacht wird. |                                 |
|                     | Leitlinien-Adoption:<br>(393) ESPEN Guidelines on nutrition in dementia<br><br>Weitere Hintergrundliteratur:<br>(394) PMID: 32736992<br>(395) DEGAM-Leitlinie Demenz                                                                                                                                                                                              |                                 |
|                     | 94 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                 |

Im Stadium der fortgeschrittenen Demenz kommt es oft zu Schwierigkeiten bei der oralen Ernährung. Es stellt sich dann die Frage, ob eine perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie (PEG)-Sonde gelegt werden soll, was ein invasiver Eingriff ist.

In einer Übersichtsarbeit zur Anwendung einer Magensonde bei Menschen mit Demenz mit Schluckstörungen zeigte sich zunächst, dass keine randomisierten klinischen Studien vorliegen. Basierend auf insgesamt 14 kontrollierte, nicht randomisierte Studien, die in unterschiedlicher Anzahl zu verschiedenen Analysen beitrugen (n = 6.203 Menschen mit Sonde, n = 43.511 ohne Sonde) fassen die Autor:innen zusammen, dass es keinen Hinweis dafür gibt, dass die Anlage einer Ernährungssonde die Überlebenszeit verlängert, die Lebensqualität verbessert, Schmerzen abschwächt, Verhaltenssymptome vermindert, den Ernährungsstatus verbessert oder die psychische Gesundheit von Pflegenden verbessert. Es gibt schwache Hinweise auf vermehrte Magendruckulzerationen durch Sonden (391).

In der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Geriatrie“ (AWMF Reg.-Nr: 073–019) findet sich folgende Empfehlung: „Bei Menschen mit schwerer und fortgeschrittener Demenz können Sonden- und parenterale Ernährung nicht empfohlen werden. Die Entscheidung muss jedoch in jedem Einzelfall individuell getroffen werden“ (Empfehlung 35) (390).

Empfehlung 111 wurde aus der „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) für Menschen mit fortgeschrittener Demenz übernommen. Der Hintergrundtext dazu lautet: „Eine perorale Ernährungsunterstützung („careful hand-feeding“) für Menschen mit schwerer Demenz (< 10 Punkte im Mini-Mental-Status-Test [MMST]) ist hinsichtlich der Ergebnisse Sterblichkeit, Aspirationspneumonie, funktioneller Status und Wohlbefinden mindestens so effektiv wie eine Sondenernährung durch PEG. Normale Nahrung wird von Menschen mit Demenz bevorzugt. Sondenernährung ist assoziiert mit Agitationszuständen, vermehrtem Einsatz von mechanischen und medikamentösen Fixierungsmaßnahmen und der Verschlechterung von Dekubitalulzera. Die Anlage von Ernährungssonden ist assoziiert mit den Risiken der Blutung und Infektion. Eine perorale Ernährungsunterstützung soll erfolgen.“

(<https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/geriatrie/>) (392).

Es kann Situationen geben, in denen vorübergehend eine PEG erforderlich ist, um einen medizinischen Zustand zu überbrücken, bei dem davon auszugehen ist, dass er reversibel ist und die Fähigkeit der peroralen Nahrungsaufnahme wieder erreicht wird.

Für die Entscheidungsfindung zur Indikation einer vorübergehenden PEG-Anlage wird auf den Versorgungsalgorithmus der DEGAM-Leitlinie Nr. 12 „Demenz“ verwiesen (395).

#### **Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)**

##### Nutzen/Schaden

Es gibt keinen Hinweis dafür, dass eine PEG-Ernährung einen Nutzen gegenüber einer peroralen Ernährung bei Menschen mit fortgeschrittener Demenz in Bezug auf Wirksamkeit in wesentlichen Endpunkten hat. Durch den Eingriff und die Anlage der PEG-Sonde können Nebenwirkungen und Schäden auftreten.

##### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

*Risiko für Bias:* unklar, große Beobachtungsstudien, keine RCTs

*Direktheit:* direkt gemessene Endpunkte

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderat

*Präzision:* hoch. Endpunkte wurden adäquat gemessen

*Publikations-Bias:* unwahrscheinlich

*Effektstärke:* unklar, keine RCT

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht zutreffend

*Einfluss von Confoundern:* unklar

##### Wertvorstellung und Präferenzen

Betroffene wünschen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ernährungsform, die das beste Verhältnis von Nutzen und potenziellem Schaden hat.

##### Ressourcen

PEG-Sonden sind grundsätzlich einsetzbar. Perorale Ernährungsunterstützung ist grundsätzlich verfügbar.

## 7 PALLIATIVVERSORGUNG

Nach WHO (2002) ist die Palliativversorgung definiert „als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art“. Bezüglich palliativmedizinischer Aspekte, unabhängig der zugrunde liegenden Diagnose, wird auf die erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen (AWMF-Reg.-Nr.: 128/001OL) (396). In dieser Querschnittsleitlinie werden auch für Demenzerkrankte bedeutsame Themen behandelt; besonders sei auf das Kapitel „Therapiezielfindung und Kriterien der Entscheidungsfindung“ sowie „Sterbephase“ verwiesen. Insbesondere bei medikamentösen Therapien sollte sorgfältig geprüft werden, ob diese für die onkologische Palliativversorgung erstellte Leitlinien auch bei nichtonkologischen Patient:innen Anwendung finden kann. Die in der Leitlinie dargestellten Prinzipien der palliativmedizinischen Versorgung sind jedoch Grundprinzipien.

Eine Demenzerkrankung ist eine nicht heilbare Erkrankung und fortschreitende Erkrankung, die von den professionell Behandelnden eine Kompetenz im Bereich der Palliativversorgung erforderlich macht. Bei Komplexität von Belastungen, womit Simultanität und Intensität der Beschwerden gemeint ist, kann eine Einbeziehung von spezialisierter Palliativversorgung nahelegen. Allerdings existieren keine einheitlichen oder konsentierten Kriterien, zu welchem Zeitpunkt oder bei welcher Symptomatik eine solche Versorgung beginnen sollte (397).

Bei Patient:innen, die aufgrund ihrer kognitiven und verbalen Beeinträchtigungen nur noch unzureichend eine Selbstauskunft über ihre Beschwerden geben können, ist eine valide Fremdeinschätzung ihrer palliativen Situation essenziell. Einige wenige Veröffentlichungen beschreiben diese Bedürfnisse bei schwerer Demenz (z. B. (398, 399)).

Am Lebensende von Menschen mit fortgeschrittener Demenz treten häufig belastende Symptome wie Schmerzen, Dysphagie, sonstige Störungen der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Aspiration und Infektionen/Pneumonien auf (z.B. Eisenmann et al., 2020 (400)). Diese Beschwerden betreffen körperliche, seelische, soziale und spirituelle Dimensionen des Lebens und immer auch die „Unit of Care“. In der Aufmerksamkeit der Palliativversorgung stehen – wie in anderen Disziplinen auch – neben den Betroffenen selbst definitionsgemäß auch die Nahestehenden und die Pflegenden. In diesem Zusammenhang ist zu betonen, dass über die spezialisierte Palliativversorgung hinaus auch die ehrenamtlichen Strukturen wie die Hospizbewegungen oder die Alzheimergesellschaften mit in die Begleitung von Menschen mit Demenz an deren Lebensende einbezogen werden sollten. Die gesetzliche Verankerung einer Netzwerkoordination in §39d SGB V dient u. a. explizit auch der Unterstützung von Kooperationen der Mitglieder des regionalen Hospiz- und Palliativnetzwerkes mit den lokalen Demenznetzwerken.

Menschen mit Demenz haben häufig trotz komplexer Belastungen schlechteren Zugang zur Palliativversorgung (401). Die Daten des deutschen Nationalen Hospiz- und Palliativregisters deuten darauf hin, dass die Prävalenz von Menschen mit Demenz in der spezialisierten hospizlichen und palliativen Versorgung Deutschland mit zwischen 0,8 % und 2,2 % im

stationären Setting und bis zu 4,3 % im ambulanten Setting geringer ist, als man aufgrund der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung erwarten könnte (401). Andere Untersuchungen (402, 403) kommen auf der Grundlage anderer Daten ebenfalls zu einer niedrigen Inanspruchnahme spezialisierter hospizlicher und palliativer Versorgungsstrukturen durch Menschen mit Demenz. Es kann deshalb auch vermutet werden, dass eine Vielzahl von Menschen mit schwerer Demenz an ihrem Lebensende von allgemeinen palliativen, d. h. i. d. R. hausärztlichen Strukturen betreut wird. Ein Austausch zwischen spezialisierten palliativen, (geronto-)psychiatrischen und hausärztlichen Versorgungsstrukturen ist sicherlich zu fördern, um der großen Anzahl der betroffenen Patient:innen und ihrer Angehörigen gerecht zu werden.

Barrieren beim Zugang zur Palliativversorgung können unter anderem begrenzte Ressourcen, mangelndes Bewusstsein seitens der Betroffenen und ihrer Familien für die Versorgungsmöglichkeiten sowie Missverständnisse beim Gesundheitspersonal sein – etwa die Annahme, dass Palliativversorgung für Patient:innen in den letzten Wochen oder Tagen des Lebens vorgesehen ist. Um diesem Defizit entgegen zu wirken, hat die deutsche Alzheimer Gesellschaft spezielle Informationsmaterialien veröffentlicht (z.B. Diehl-Schmid 2018 (404) (Infoblatt 24: Palliative Versorgung von Menschen mit fortgeschrittener Demenz); Diehl-Schmid et al., 2020 (404) (Broschüre: fortgeschrittene Demenz und Lebensende); Sirsch u. Perrar 2022 (405) (Infoblatt 16: Schmerz erkennen und behandeln).

Ein Scoping Review (406) kommt auf der Basis von 77 ausgewerteten Studien zu dem Schluss, dass „die Literatur (...) zur Palliativversorgung im Frühstadium der Demenz spärlich“ ist. Deshalb sollten sich künftige Studien „auf Bewertungsinstrumente zur Optimierung des Zeitpunkts der Palliativversorgung im Frühstadium der Demenz, auf ein besseres Verständnis der Bedürfnisse von Patienten und Familien in den frühen Phasen der Krankheit und auf die Schulung von Leistungserbringern und Familien im Hinblick auf langfristige Beziehungen und Kommunikation über Versorgungsziele und Zukunftsplanung konzentrieren.“ (406). Perspektivisch sollten eindeutige Zugangskriterien für Demenzerkrankte in die Palliativversorgung definiert werden, um diejenigen identifizieren zu können, die eine Palliativversorgung benötigen und von ihr profitieren" (397).



## 7.1 SYMPTOMMANAGEMENT

| 113       | Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                   | Neu<br>Stand 2025 |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>EK</b> | Wir empfehlen, zur Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit fortgeschrittener Demenz nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen der Palliativversorgung zur Linderung belastender Symptome wie Schmerzen, Dyspnoe und Schluckstörungen regelmäßig durchzuführen. |                   |
|           | Hintergrundliteratur<br>(407) PMID: 34582034<br>(408) PMID: 28676557<br>(409) PMID: 31771062<br>(396) S3-Leitlinie Palliativmedizin (AWMF-Reg.-Nr.: 128/001OL)                                                                                                               |                   |
|           | 78 % Konsens                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |

Menschen mit fortgeschrittener Demenz leiden häufig an belastenden Symptomen wie Schmerzen, Dyspnoe und Schluckstörungen, die unbehandelt die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Die systematische Übersichtsarbeit von Walsh et al. (407) über 9 Studien mit insgesamt 2122 Patient:innen mit Demenz kommt allerdings zu dem Schluss, dass die Evidenz für Wirksamkeit von palliativen Interventionen von begrenztem Umfang und Qualität ist und die Effekte unsicher sind. Gaertner et al. (408) zeigen, dass spezialisierte Palliative-Care-Teams die Lebensqualität allgemein bei schweren Erkrankungen mit letaler Prognose verbessern und die Symptomlast reduzieren können. Allerdings bezieht sich ihre Veröffentlichung überwiegend auf Patient:innen mit schwerer Krebserkrankung. Die Demenz findet keine explizite Erwähnung.

Die richtige Einordnung und Wahrnehmung von Symptomen ist bei Patient:innen mit hochgradigen kognitiven Einschränkungen eine große Herausforderung und bedarf angepasster Screeninginstrumente und einer großen Fachexpertise aus den Bereichen Psychiatrie, Geriatrie und Palliativmedizin. Hinsichtlich der palliativmedizinischen Versorgung von psychischen Symptomen sei hier auch auf die relevanten Anteile dieser Leitlinie (s. Kapitel 5.3) verwiesen.

Insbesondere ist zu beachten, dass eine neuroleptische Medikation bei Verhaltenssymptomen aufgrund des bei Demenz bekannten Nebenwirkungsprofils (s. 5.3.4) nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden soll. Außerdem sollen Verhaltenssymptome nicht mit Schmerzmedikamenten, insbesondere nicht mit Opiaten behandelt werden, sofern nicht ein klinischer Hinweis auf das Vorliegen einer schmerzbezogenen Indikation besteht (s. 6.5). Dahingehend sollte insbesondere eine überproportionale Zunahme einer analgetischen Medikation (409) vermieden werden.

## 8 PRÄVENTION VON DEMENZ UND LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG

| 114                                                                          | Empfehlung                                                                                                                                  | Modifiziert<br>Stand 2025 |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Empfehlungsgrad:<br>↑ schwach dafür (B)                                      | Wir schlagen vor, eine arterielle Hypertonie* auch mit dem Ziel einer Senkung des Risikos für eine kognitive Verschlechterung zu behandeln. |                           |
| Evidenz für:<br><br>Risikoreduktion für<br>inzidente Demenz:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Literatur:<br>(410) PMID: 34028812                                                                                                          |                           |
|                                                                              | 100 % (starker) Konsens                                                                                                                     |                           |

\*Zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie wird auf die „NVL Hypertonie“ (Stand 2023) (411) verwiesen.

Ein systematischer Review und Metaanalyse der Cochrane Library umfasste 12 RCTs (8 Placebo-kontrollierte Studien, n = 30.412) mit einer Interventionsdauer von mindestens 12 Monaten und kam zu dem Schluss, dass die blutdrucksenkende Medikation eine Wirksamkeit auf den Parameter kognitive Verschlechterung (gemessen mit dem MMST; 5 Studien; mittlerer Unterschied 0,20, 95 % KI: 0,10–0,29) hat. Ein signifikanter Unterschied in der Demenzzinzidenz zeigte sich nicht (4 Studien; OR 0,89, 95 % KI: 0,72–1,09; n = 236/7.767; vs. n = 259/7.660) (410).

### Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

#### Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Hypertonie und die Kontrolle der Risikofaktoren für eine Demenz haben wahrscheinlich neben einem möglichen Effekt auf das individuelle Demenzrisiko auch andere gesundheitsbezogene protektive Effekte. Mögliche Risiken sind von den spezifischen Maßnahmen abhängig, die zur Behandlung einer Hypertonie oder zur Reduktion anderer Risikofaktoren angewendet werden.

#### Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Hypertoniebehandlung)

Moderat

*Risiko für Bias:* gering

*Indirektheit:* Der Übergang zu einer Demenz wurde in den Studien zur Hypertonie nur als sekundärer oder explorativer Endpunkt mitgeführt

*Konsistenz der Ergebnisse:* moderate Konsistenz über die Studien hinweg

*Präzision:* gut, große Patient:innenzahl aus RCTs mit im Mittelwert 4,6 Jahren Behandlungszeit

*Publikations-Bias:* unwahrscheinlich

*Effektstärke:* kleiner Effekt

*Dosis-Wirkungs-Beziehung:* nicht gezeigt

*Einfluss von Confoundern:* Komorbiditäten

#### Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen Maßnahmen zur Demenzprävention wünschen, insbesondere, wenn sie zusätzliche gesundheitliche Effekte haben und keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen oder andere Belastungen haben.

#### Ressourcen

Maßnahmen, inklusive Medikamente, zur Behandlung der Hypertonie sind in Deutschland verfügbar.

| 115                                                                                                         | Empfehlung                                                                                                                        | Geprüft<br>Stand 2025 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>EK</b>                                                                                                   | Wir empfehlen, potenziell modifizierbare Risikofaktoren für eine Demenz bei der Beratung zur Demenzprävention zu berücksichtigen. |                       |
| Evidenz für:<br>Reduktion inzidenter<br>Demenz, Risikofaktoren<br>für<br>Demenzentwicklung:<br>Moderat ⊕⊕⊕⊖ | Hintergrundliteratur:<br>(412) PMID: 32690803<br>(413) PMID: 39096926                                                             |                       |
|                                                                                                             | 100 % (starker) Konsens                                                                                                           |                       |

Die Frage nach Prävention von kognitiver Verschlechterung und Demenz wird zunehmend durch einzelne Personen und auch durch Akteur:innen im Gesundheitssystem gestellt.

Eine umfassende Metaanalyse zur Prävention der Alzheimer-Demenz über 153 randomisierte klinische Studien und 243 Beobachtungsstudien zu 104 verschiedenen Risikofaktoren zeigte für kein Medikament oder Nahrungssupplement oder andere Substanzen oder nicht pharmakologische Interventionen Evidenz für Wirksamkeit in Bezug auf eine Reduktion inzidenter Demenz, basierend auf prospektiven randomisierten klinischen Studien (412). Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die RCTs zu kurze Zeiträume umfassen, um Effekte von Prävention durch Risikofaktorreduktion abzudecken.

Die Metaanalyse gibt darüber hinaus eine Negativempfehlung zur Hormonersatztherapie und zur Gabe von Acetylcholinesterasehemmern mit dem Ziel einer Demenzprävention (412).

Basierend auf allen eingeschlossenen Studien (n = 396), inklusive Beobachtungsstudien, beschreibt die Arbeit von Yu et al., 2020 (412), folgende 19 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz als bedeutsam im Kontext von Demenzprävention:

Hohe Evidenz: niedrige Bildung, geringe kognitive Aktivität, hoher Body-Mass-Index im höheren Alter, Hyperhomocysteinämie, Depression, Stress, Diabetes, Kopfverletzungen, Hypertonie im mittleren Alter und orthostatische Hypotension; geringere Evidenz: Übergewicht im mittleren Alter, Gewichtsverlust im höheren Alter, geringe körperliche Aktivität, Rauchen, nicht erholsamer Schlaf, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Frailty, Vorhofflimmern und Vitamin C (412).

In der Übersichtsarbeit der Lancet Commission werden folgende 14 potenziell modifizierbare Risikofaktoren genannt (413): niedrige Bildung, Hörstörungen, hohes LDL-Cholesterol, Depression, traumatische Kopfverletzungen, Bewegungsmangel, Diabetes, Rauchen, Hypertonie, Übergewicht, > 168 g Alkohol pro Woche, soziale Isolation, Luftverschmutzung, Sehstörungen.

Basierend auf der epidemiologischen Evidenz, wird eine Beratung zu und eine Behandlung von den o. g. Risikofaktoren empfohlen.

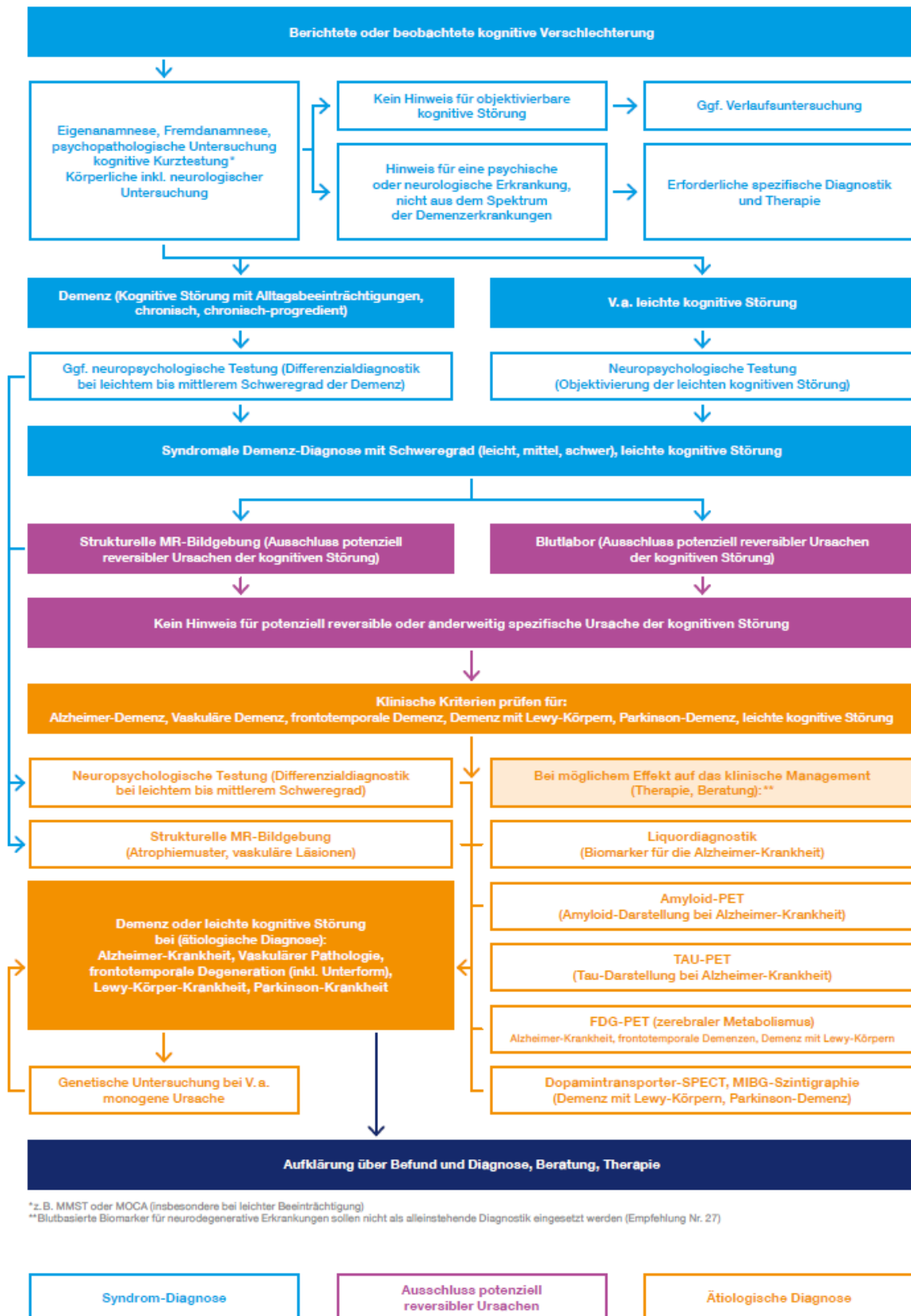
## 9 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

| Abkürzung | Erläuterung                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACP       | Advance Care Planning                                                                                                        |
| AD        | Alzheimer's disease (Alzheimer-Krankheit)                                                                                    |
| ADAS-Cog  | Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale                                                                      |
| ADL       | Activities of daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens)                                                                |
| AUC       | Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)                                                                                |
| AWMF      | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften                                                  |
| BMG       | Bundesministerium für Gesundheit                                                                                             |
| bvFTD     | behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz                                                                             |
| CBD       | kortikobasale Degeneration                                                                                                   |
| CL        | Centiloid                                                                                                                    |
| CTE       | chronisch-traumatische Enzephalopathie                                                                                       |
| DGN       | Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.                                                                                   |
| DGPPN     | Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.                            |
| DLK       | Demenz mit Lewy-Körpern                                                                                                      |
| DSM-5     | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)     |
| EK        | Expertenkonsens                                                                                                              |
| FDG-PET   | 18F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie                                                                        |
| FTLD      | Frontotemporale lobäre Degeneration                                                                                          |
| GBE       | Ginkgo-biloba-Blattextrakte                                                                                                  |
| GKV       | gesetzliche Krankenversicherung                                                                                              |
| GRADE     | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)   |
| GRN       | granulin precursor                                                                                                           |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                                             |
| IWG       | International Working Group                                                                                                  |
| KI        | Konfidenzintervall                                                                                                           |
| LATE      | limbisch-prädominante, altersassoziierte TDP-43-Enzephalopathie (engl. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy) |
| MAPT      | Microtubule Associated Protein Tau                                                                                           |
| McCAT-T   | MacArthur Competence Assessment Tool for Treatment                                                                           |
| MCI       | Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)                                                               |
| MD        | Mean Difference (Mittelwertdifferenz)                                                                                        |
| MID       | Multi-Infarkt-Demenz                                                                                                         |
| MMST      | Mini-Mental-Status-Test                                                                                                      |
| MOCA      | Montreal Cognitive Assessment                                                                                                |
| MTA       | mesiale temporale Atrophie                                                                                                   |
| OR        | Odds Ratio                                                                                                                   |
| PEG       | perkutane endoskopische Gastrostomie                                                                                         |

|       |                                                                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PET   | Positronenemissionstomographie                                                                                                |
| PICO  | Population Intervention Comparison Outcome (Akronym für Studienteilnehmende, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkt) |
| PPA   | primäre progrediente Aphasie                                                                                                  |
| PSD   | Post Stroke Dementia (Demenz nach Schlaganfall)                                                                               |
| PSP   | progressive supranukleäre Blickparese                                                                                         |
| RCT   | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)                                                              |
| rTMS  | repetitive transkranielle Magnetstimulation                                                                                   |
| SIVaD | subkortikale ischämische vaskuläre Demenz                                                                                     |
| SMD   | Standard Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)                                                                |
| SPECT | single photon emission computer tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)                                      |
| TAU   | Treatment as usual (Behandlung wie üblich)                                                                                    |
| tDCS  | Transcranial Direct Current Stimulation (transkranielle Gleichstromstimulation)                                               |
| TDP   | TAR-DNA-bindendes Protein 43                                                                                                  |
| VaD   | vaskuläre Demenz                                                                                                              |
| VDI   | vascular cognitive impairment (vaskuläre kognitive Beeinträchtigung)                                                          |

## 10 ANHANG: ABBILDUNGEN

## Diagnostik

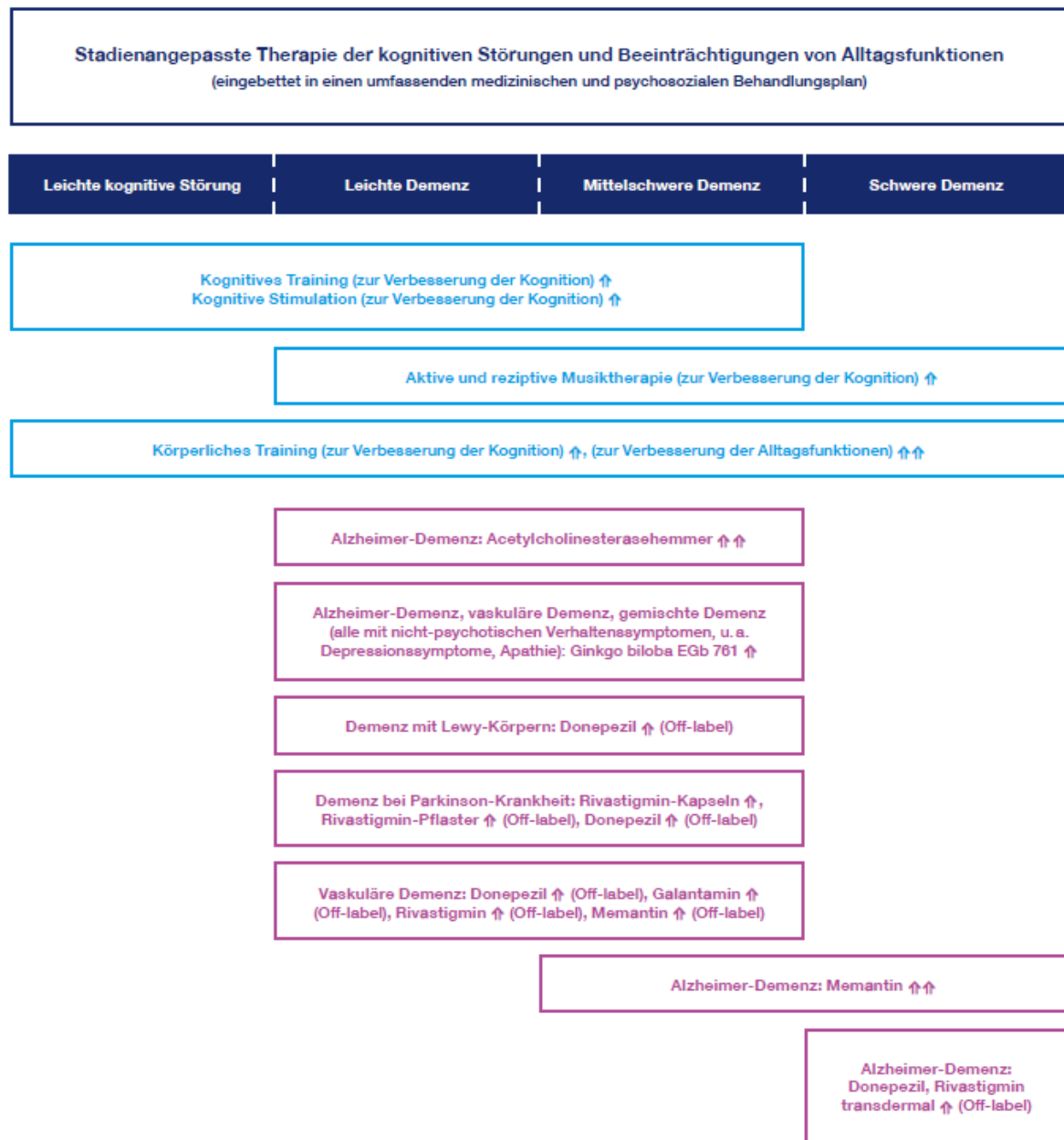


\*z. B. MMST oder MOCA (insbesondere bei leichter Beeinträchtigung)

\*\*Blutbasierte Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen sollen nicht als alleinständige Diagnostik eingesetzt werden (Empfehlung Nr. 27)

Abbildung 3: Schematische Darstellung zur Diagnostik

## Antidementive Therapie

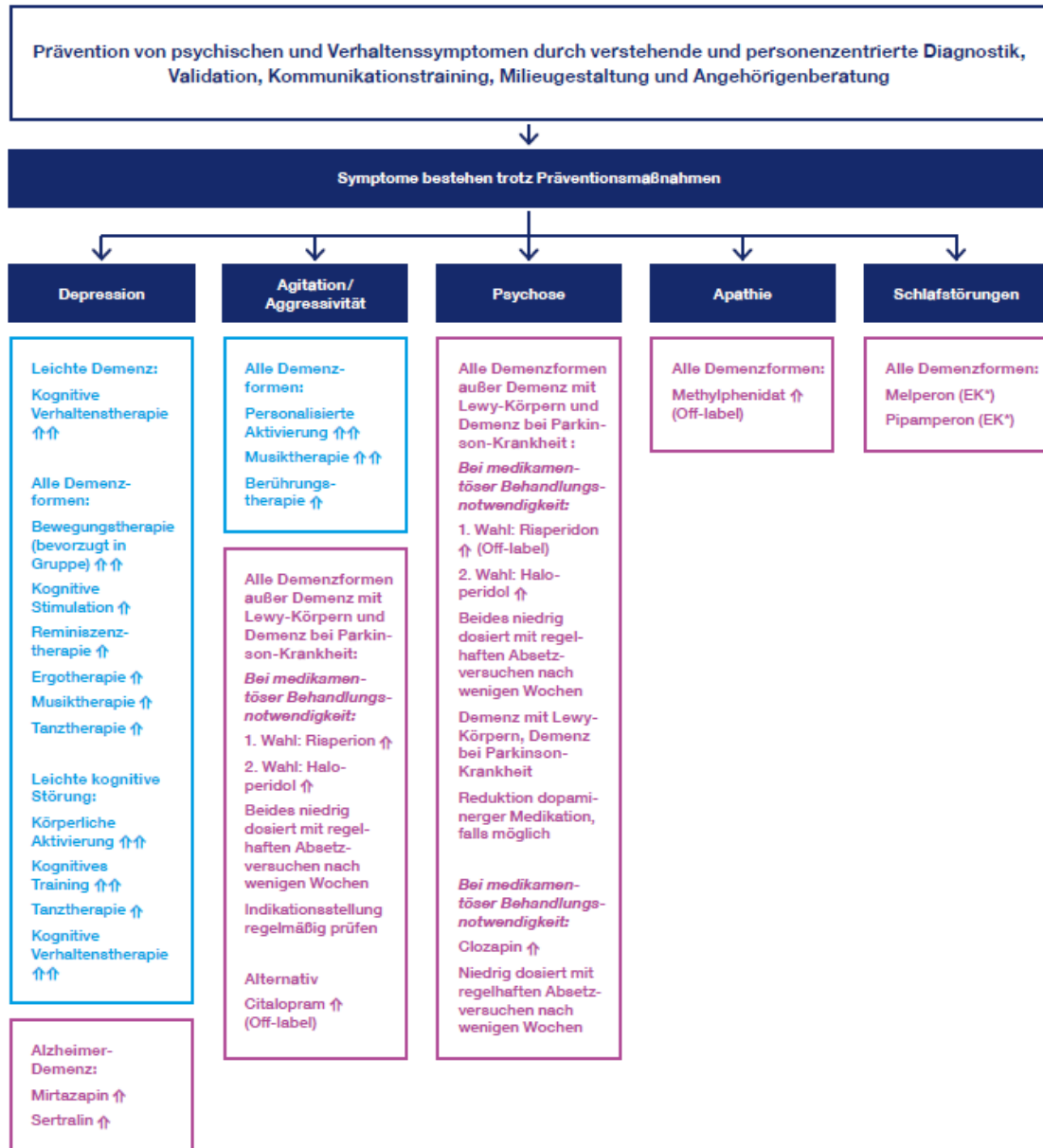


\*EK: Expertenkonsens, ⬆ schwache Empfehlung dafür (B), ⬆⬆ starke Empfehlung dafür (A)

Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Antidementiven Therapie



## Prävention und Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen



\*EK: Expertenkonsens, ↑ schwache Empfehlung dafür (B), ↑↑ starke Empfehlung dafür (A)

Abbildung 5: Schematische Darstellung zur Prävention und Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen

## 11 ANHANG: TABELLEN

### 11.1 SKALEN UND TESTS ZUR NEUROPSYCHOLOGISCHEN DIAGNOSTIK

**Tabelle 20 Einsatz kognitiver Leistungstests (orientierende Kurztests, demenzspezifische Testbatterien)**

Rechts steht die Anzahl der Gedächtnisambulanzen, die im Rahmen einer Umfrage des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen (DNG) angaben, das jeweilige Instrument zu verwenden (max.: 28). (105).

| <b>Orientierende Kurztests n (%)</b>                                                                                                                                                               | <b>n (%)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Mini-Mental-Status-Test (MMST)                                                                                                                                                                     | 28 (100,00%) |
| Uhrentest                                                                                                                                                                                          | 21 (75,00%)  |
| Montreal Cognitive Assessment (MoCA)                                                                                                                                                               | 15 (53,57%)  |
| EASY (nonverbales, kulturfares Screeningverfahren zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen)                                                                                                     | 06 (21,43%)  |
| Demenz-Detektion (DemTect)                                                                                                                                                                         | 04 (14,29%)  |
| Test zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD)                                                                                                                                 | 00 (00,00%)  |
| sonstige                                                                                                                                                                                           | 04 (14,29%)  |
| <b>Demenzspezifische Testbatterien</b>                                                                                                                                                             | <b>n (%)</b> |
| Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Assessment Battery – plus (CERAD NAB+)                                                                             | 28 (100,00%) |
| Nürnberger Altersinventar (NAI)                                                                                                                                                                    | 03 (10,71%)  |
| Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)                                                                                                                         | 03 (10,71%)  |
| Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)                                                                                                                                 | 02 (07,14%)  |
| Severe Impairment Battery (SIB)                                                                                                                                                                    | 01 (07,14%)  |
| Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multi-Infarkt- (oder vaskulären) Demenz und von Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10 (SIDAM) | 00 (00,00%)  |
| sonstige                                                                                                                                                                                           | 07 (25,00%)  |

Mehrfachnennungen möglich, dadurch in der Summe > 100%.

**Tabelle 21: Einsatz kognitiver Leistungstests bei ausführlicher neuropsychologischer Untersuchung.**

Rechts steht die Anzahl der Gedächtnisambulanzen, die im Rahmen einer Umfrage des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen (DNG) angaben, das jeweilige Instrument zu verwenden (max.: 28). (105).

| <b>Lernen und Gedächtnis</b>                                                                                                                      | <b>n (%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV)/Wechsler Memory Scale (WMS-R):<br>Zahlenspannen, Blockspannen, Zahlen-Buchstaben-Folgen und Analogika | 20 (71,43%)  |
| Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)/California Verbal Learning Test (CVLT)/Auditory Verbal Learning Test (AVLT)                          | 17 (67,87%)  |
| Untertests der WMS-IV/R                                                                                                                           | 12 (42,86%)  |
| Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) – unmittelbarer oder verzögerter Abruf                                                                 | 07 (25,00%)  |
| Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)                                                                                                    | 03 (10,71%)  |
| Doors-Test                                                                                                                                        | 03 (10,71%)  |
| Nonverbaler Lerntest (NVLT)                                                                                                                       | 03 (10,71%)  |
| Verbaler Lerntest (VLT)                                                                                                                           | 02 (07,14%)  |

|                                                                                                                                                                           |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Sonstige 08 (28,57%)                                                                                                                                                      | 08 (28,57%)  |
| Keine zusätzlichen Tests zur Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – Neuropsychological Assessment Battery – plus (CERAD NAB+) Wortliste und Figuren | 03 (10,71%)  |
| Keine Angabe                                                                                                                                                              | 01 (03,57%)  |
| <b>Aufmerksamkeit</b>                                                                                                                                                     | <b>n (%)</b> |
| Zahlensymboltest (ZST)/Letter Digit Substitution Test (LDST)/Symbol Digit Modalities Test (SDMT)                                                                          | 07 (25,00%)  |
| Untertests der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)                                                                                                              | 07 (25,00%)  |
| d2/d2-R                                                                                                                                                                   | 05 (17,86%)  |
| Untertests des Wiener Testsystems (WTS)                                                                                                                                   | 03 (10,71%)  |
| Brief Test of Attention (BTA)                                                                                                                                             | 02 (07,14%)  |
| Sonstige                                                                                                                                                                  | 00 (00,00%)  |
| Keine zusätzlichen Tests zum CERAD NAB+ Trail Making Test A                                                                                                               | 09 (32,14%)  |
| Keine Angabe                                                                                                                                                              | 02 (07,14%)  |
| <b>Exekutivfunktionen</b>                                                                                                                                                 | <b>n (%)</b> |
| Farb-Wort-Interferenz-Test (FWIT)/Farb-Wort-Test (FWT)/Stroop-Paradigma                                                                                                   | 11 (39,29%)  |
| Tower of London (ToL)                                                                                                                                                     | 06 (21,43%)  |
| WAIS-IV/Wechsler Intelligenzskala für Erwachsene (WIE)                                                                                                                    | 04 (14,29%)  |
| Gemeinsamkeitenfinden, Matrizentest; Raven's Standard Progressive Matrices (SPM)                                                                                          |              |
| Wisconsin Card Sorting Test (WCST/WCST-64)/Madrid Card Sorting Test (MCST)/computergestütztes Kartensortierverfahren (CKV)                                                | 03 (10,71%)  |
| Untertests des Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS, z.B. Schlüsselsuche)                                                                            | 03 (10,71%)  |
| Nonverbale Flüssigkeit (Hamasch 5-Punkte-Test)                                                                                                                            | 04 (14,29%)  |
| Test zum kognitiven Schätzen (TKS)                                                                                                                                        | 03 (10,71%)  |
| Labyrinth-Test                                                                                                                                                            | 02 (07,14%)  |
| Standardisierte Linksche Probe (SKL)                                                                                                                                      | 02 (07,14%)  |
| Sonstige                                                                                                                                                                  | 07 (25,00%)  |
| Keine zusätzlichen Tests zum CERAD NAB+ Trail Making Test B                                                                                                               | 09 (32,14%)  |
| Keine Angabe                                                                                                                                                              | 01 (03,85%)  |
| <b>Sprache</b>                                                                                                                                                            | <b>n (%)</b> |
| Verbale Flüssigkeitsaufgaben (Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), Controlled Oral Word Association Test (COWAT FAS), Wiener Testsystem (WTS))                        | 15 (53,57%)  |
| Untertests des Aachener Aphasie-Tests (AAT)                                                                                                                               | 07 (25,00%)  |
| Kaffee- und Kuchentest (KKT)/Pyramids and Palm Trees Test (PPT)                                                                                                           | 03 (10,71%)  |
| Repeat & Point                                                                                                                                                            | 03 (10,71%)  |
| Oberbegriffe/WAIS-IV Gemeinsamkeitenfinden                                                                                                                                | 02 (07,14%)  |
| Bogenhausener Semantik-Untersuchung (BOSU)                                                                                                                                | 02 (07,14%)  |
| Magdeburg Picture Naming Test (MPNT)                                                                                                                                      | 02 (07,14%)  |
| Sentence Comprehension Test-visual version (SECT-V)                                                                                                                       | 02 (07,14%)  |
| Eigene Lese- & Schreib- (Rechen- und Verständnis-)Probe                                                                                                                   | 02 (07,14%)  |
| Sonstige                                                                                                                                                                  | 04 (13,29%)  |
| Keine zusätzlichen Tests zum CERAD NAB+ Boston Naming Test und verbalen Flüssigkeitsaufgaben                                                                              | 17 (60,71%)  |
| Keine Angabe                                                                                                                                                              | 03 (10,71%)  |
| <b>Visuell-räumliche Kognition</b>                                                                                                                                        | <b>n (%)</b> |
| Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT – Copy)                                                                                                                         | 15 (53,57%)  |
| WAIS-IV/ WIE Mosaik-Test                                                                                                                                                  | 07 (25,00%)  |
| (Untertests der) Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)                                                                                                        | 06 (21,43%)  |
| Uhrzeitenlesen                                                                                                                                                            | 02 (07,14%)  |

|                                                                                                                     |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Untertests des Leistungs-Prüfsystems (LPS)                                                                          | 02 (07,14%)  |
| Untertests der WMS-IV/R                                                                                             | 02 (07,14%)  |
| Sonstige                                                                                                            | 06 (21,43%)  |
| Keine zusätzlichen Tests zum CERAD NAB+ Figuren abzeichnen                                                          | 04 (13,29%)  |
| Keine Angabe                                                                                                        | 01 (03,57%)  |
| <b>Soziale Kognition</b>                                                                                            | <b>n (%)</b> |
| Theory of Mind (ToM)/Reading the eyes in the mind-Test (RMET)                                                       | 06 (21,43%)  |
| Theory of Mind (ToM) cartoons/Untertest des Wiener Testsystems (WTS) Theory of Mind (ToM)/WAIS-IV/WIE Bilder ordnen | 05 (17,86%)  |
| Faux-Pas Test                                                                                                       | 02 (07,14%)  |
| Emotionserkennung/Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF)                                                        | 02 (07,14%)  |
| Anamnese/Verhaltensbeobachtung                                                                                      | 02 (07,14%)  |
| Sonstige                                                                                                            | 01 (03,57%)  |
| Angabe „keine“                                                                                                      | 05 (17,86%)  |
| Keine Angabe                                                                                                        | 11 (39,29%)  |

Mehrfachnennungen möglich, dadurch in der Summe > 100%. Zuordnungen einzelner Tests zu Domänen erfolgten auf Grundlage mehrheitlicher Nennung der Umfrageteilnehmenden.

#### **Tabelle 22: Einsatz ergänzender psychometrischer Verfahren (Fragebögen, Ratings, Interviews)**

Rechts steht die Anzahl der Gedächtnisambulanzen, die im Rahmen einer Umfrage des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen (DNG) angaben, das jeweilige Instrument zu verwenden (max.: 28). (105).

|                                                           |              |
|-----------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Depressivität</b>                                      | <b>n (%)</b> |
| Geriatric Depression Scale (GDS)                          | 25 (89,29%)  |
| Beck Depressions-Inventar (BDI)                           | 23 (82,14%)  |
| Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)              | 03 (10,71%)  |
| Montgomery-Asperg Depression Rating Scale (MADRS)         | 03 (10,71%)  |
| Hamilton Depression Rating Scale (HAMD bzw. HDRS)         | 01 (03,57%)  |
| Patient Health Questionnaire (PHQ)                        | 01 (03,57%)  |
| Depression im Alter-Skala (DIA-S)                         | 01 (03,57%)  |
| Mini-Symptom-Checklist (Mini-SCL), Skala Depressivität    | 01 (03,57%)  |
| Cornell Depression in Dementia Scale (CDDS)               | 00 (00,00%)  |
| keine                                                     | 00 (00,00%)  |
| <b>Psychische und Verhaltenssymptome bei Demenz</b>       | <b>n (%)</b> |
| Frontal Assessment Battery (FAB)                          | 13 (46,43%)  |
| Neuropsychiatric Inventory (NPI)                          | 12 (42,86%)  |
| Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)              | 05 (17,86%)  |
| Frontal Systems Behavior Scale (FrsBe)                    | 02 (07,14%)  |
| Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) | 01 (03,57%)  |
| Apathy Evaluation Scale (AES)                             | 01 (03,57%)  |
| Frontal Behavioral Inventory (FBI)                        | 01 (03,57%)  |
| Brief Symptom Checklist (BSCL)                            | 01 (03,57%)  |
| Beschwerdeliste nach Zerssen                              | 01 (03,57%)  |
| keine                                                     | 06 (21,43%)  |
| <b>Alltagsfertigkeiten</b>                                | <b>n (%)</b> |
| Bayer Activities of Daily Living (B-ADL)                  | 09 (32,14%)  |
| Instrumental ADL (IADL)                                   | 05 (17,86%)  |
| Functional Activities Questionnaire (FAQ)                 | 04 (14,29%)  |

|                                                                                              |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL Inventory for Alzheimer's Disease Scale (ADCS-ADL) | 02 (07,14%)  |
| Disability Assessment for Dementia (DAD)                                                     | 01 (03,57%)  |
| Amsterdam IADL (A-IADL)                                                                      | 01 (03,57%)  |
| keine                                                                                        | 10 (35,71%)  |
| <b>Demenzschwere</b>                                                                         | <b>n (%)</b> |
| Clinical Dementia Rating (CDR)                                                               | 12 (42,86%)  |
| Global Deterioration Scale (GDS)/Reisberg-Skalen                                             | 01 (03,57%)  |
| keine                                                                                        | 13 (46,43%)  |

Mehrfachnennungen möglich, dadurch in der Summe > 100%.

Für die Untersuchung kognitiver Teilleistungsbereiche stehen verschiedene neuropsychologische Testverfahren zur Verfügung. Die Auswahl geeigneter Verfahren sollte man insbesondere von den Testgütekriterien, eigenen Erfahrungswerten mit bestimmten Testverfahren, der Fragestellung und der Klientel abhängig machen. Die folgende Auswahl versammelt einige der bekannteren und am häufigsten eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren (vgl. (105)) und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Darüber hinaus möchten wir explizit darauf hinweisen, dass Testentwicklung und -normierung einem ständigen Entwicklungsprozess unterliegen und daher immer wieder neue oder aktualisierte Verfahren und Normwerte zur Verfügung stehen.

**Tabelle 23: Ausgewählte neuropsychologische Testverfahren zur Erfassung kognitiver Defizite bei Demenzverdacht**

| FUNKTION       | TEILLEISTUNG                                                               | TESTVERFAHREN                                                                                                                                       |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gedächtnis     | Verbal                                                                     |                                                                                                                                                     |
|                | u.a. Unmittelbares Behalten, Lernmenge, Lernkurve, Abruf, Wiedererkennen   | VLMT, CVLT, AVLT<br>CERAD-Plus: Wortliste<br>NAB: Modul Gedächtnis<br>WTS: AWLT (CFD)<br>WMS-IV: Logisches Gedächtnis<br>FCSRT<br>Doors-Test<br>VLT |
|                | Nonverbal                                                                  |                                                                                                                                                     |
|                | u.a. Figurale Merkfähigkeit, Unmittelbares Behalten, Abruf, Wiedererkennen | CERAD-Plus: Figurenabruf<br>ROCFT: Short/Long Delayed Recall<br>BVM-T-R: Abruf/Wiedererkennen<br>NVLT                                               |
|                | Assoziatives Lernen                                                        | VAT                                                                                                                                                 |
|                | Alltag:<br>u.a. Gesichter, Personennamen                                   | RBMT/RBMT-E                                                                                                                                         |
|                | Verschiedene Gedächtnisfunktionen                                          | WMS -IV                                                                                                                                             |
| Aufmerksamkeit | Psychomotorik                                                              | TMT-A, LDST, SDMT                                                                                                                                   |
|                | Verarbeitungsgeschwindigkeit                                               | WAIS-IV: ZST, DSST                                                                                                                                  |
|                | Aufmerksamkeitskapazität<br>Merkspanne                                     | WAIS-IV: Zahlen nachsprechen<br>vorwärts                                                                                                            |
|                | Geteilte Aufmerksamkeit auditiv                                            | BTA                                                                                                                                                 |

|                               |                                           |                                                                                                  |
|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Verschiedene Aufmerksamkeitsfunktionen    | TAP<br>Untertests WTS                                                                            |
| Exekutivfunktionen            | Kognitive Flexibilität (verbal)           | RWT: Kategorienwechsel                                                                           |
|                               | Kognitive Flexibilität (nonverbal)        | TMT-B<br>WCST, MCST, CKV<br>SDMT                                                                 |
|                               | Verbale/lexikalische Wortflüssigkeit      | RWT                                                                                              |
|                               | Figurale Flüssigkeit                      | Hamasch 5-Punkte-Test, FPT, RFFT                                                                 |
|                               | Inhibitionsfähigkeit                      | FWIT                                                                                             |
|                               | Planungsfähigkeit                         | ToL                                                                                              |
|                               | Logisches/abstraktes Denken               | WAIS-IV: Gemeinsamkeiten finden<br>WAIS-IV/SPM: Matrizentest                                     |
|                               | Exekutive Transferleistung                | Zahlen Umwandeln                                                                                 |
|                               | Kognitives Schätzen                       | TKS                                                                                              |
|                               | Räumliche Planung/Antizipation            | Labyrinth-Tests                                                                                  |
|                               | Problemlösung                             | SKL, DFT                                                                                         |
|                               | Verschiedene Exekutivfunktionen           | BADS                                                                                             |
| Arbeitsgedächtnis             | Verbales Arbeitsgedächtnis                | TAP: Arbeitsgedächtnis<br>WAIS-IV: Zahlen nachsprechen rückw.<br>WAIS-IV: Buchstaben-Zahlenfolge |
|                               | Räumliches Arbeitsgedächtnis              | CORSI: Blocksequenzen rückwärts                                                                  |
| Visuell-räumliche Fähigkeiten | Abzeichnen                                | CERAD-Plus: Figurenzeichnen<br>ROCFT: Copy                                                       |
|                               | Visuokonstruktion                         | Uhrentest<br>WTS: VISCO (CFD)                                                                    |
|                               | Objekt- und Raumperzeption                | VOSP                                                                                             |
|                               | Räumliche Aufmerksamkeit                  | Labyrinth-Tests                                                                                  |
|                               | Visuelle Reizintegration                  | WAIS-IV: Mosaik-Test                                                                             |
|                               | Raumvorstellung                           | Untertests des LPS                                                                               |
| Sprache                       | Sprachverständnis                         | Oberbegriffe<br>WAIS-IV Gemeinsamkeiten finden                                                   |
|                               | Wortproduktion und visuelle Worterkennung | Repeat & Point                                                                                   |
|                               | Lesesinnverständnis                       | SECT-V                                                                                           |
|                               | Verbale/lexikalische Wortflüssigkeit      | COWAT (FAS)<br>WTS: WIWO<br>RWT                                                                  |
|                               | Semantische Wortflüssigkeit               | RWT/'CERAD-Plus: Tiernamen                                                                       |
|                               | Benennungsfähigkeit                       | MPNT<br>CERAD-Plus: Boston Naming Test<br>WTS: WOBT (CFD)                                        |
|                               | Semantische Assoziationen                 | PPT                                                                                              |
|                               | Semantische Funktionen                    | BOSU                                                                                             |
|                               | Verschiedene sprachliche Funktionen       | AAT<br>NAB: Modul Sprache                                                                        |
| Ideomotorische Praxis         | Manuelle Praxis                           | AST                                                                                              |

| FUNKTION                                         | TEILLEISTUNG                                                      | TESTVERFAHREN                                                                                    |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alltagsfunktionalität                            | Verschiedene Alltagsfertigkeiten                                  | B-ADL<br>IADL<br>FAQ<br>ADCS-ADL<br>DAD<br>A-IADL                                                |
| Demenzschwere                                    | Demenz-Schweregrad<br>Demenzstadium                               | CDR<br>GDS: Reisberg-Skala                                                                       |
| Prämorbidies Niveau                              | Wortschatz<br>Lesetest<br>Wortschatz<br>Soziodemographische Daten | WST<br>Lector<br>MWT-B<br>Sozialformeln (IQ nach Wechsler)                                       |
| Testbatterien                                    | Überprüfung unterschiedlicher kognitiver Teilleistungsbereiche    | CERAD-Plus<br>NAI<br>RBANS<br>ADAS-cog<br>SIB<br>SIDAM                                           |
| Screeningverfahren<br>Orientierende<br>Kurztests | Grobe Schätzung des globalen kognitiven Leistungsniveaus          | MMST<br>MoCA<br>DemTect<br>EASY<br>SKT                                                           |
| Depressivität                                    |                                                                   | GDS<br>BDI<br>HADS<br>MADRS<br>HAMD/HDRS<br>PHQ<br>DIA-S<br>Mini-SCL:Skala Depressivität<br>CDDS |
| Psychische und<br>Verhaltenssymptome             |                                                                   | FAB<br>NPI<br>HADS<br>FrsBe<br>NOSGER<br>AES<br>FBI<br>BSCL<br>Beschwerdeliste nach Zerssen      |

| ABKÜRZUNGEN |                                                                                 |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| AAT         | Aachener Aphasie-Test                                                           |
| ADAS-cog    | Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale                       |
| ADCS-ADL    | Alzheimer's Disease Cooperative Study – Inventory for Alzheimer's Disease Scale |

|             |                                                                                         |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| AES         | Apathy Evaluation Scale                                                                 |
| A-IADL      | Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living                                       |
| AST         | Apraxia Screen of TULIA                                                                 |
| AVLT        | Auditory Verbal Learning Test                                                           |
| B-ADL       | Bayer Activities of Daily Living                                                        |
| BADS        | Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome                                     |
| BDI         | Beck Depressions-Inventar                                                               |
| BOSU        | Bogenhausener Semantik-Untersuchung                                                     |
| BSCL        | Brief Symptom Checklist                                                                 |
| BTA         | Brief Test of Attention                                                                 |
| BVMT-R      | Brief Visuospatial Memory Test – Revised                                                |
| CDDS        | Cornell Depression in Dementia Scale                                                    |
| CDR         | Clinical Dementia Rating                                                                |
| CERAD-Plus  | Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease                              |
| CKV         | Computergestütztes Kartensortierverfahren                                               |
| COWAT (FAS) | Controlled Oral Word Association Test (FAS)                                             |
| CVLT        | California Verbal Learning Test                                                         |
| DAD         | Disability Assessment for Dementia                                                      |
| DemTect     | Demenz-Detektion                                                                        |
| DFT         | Design Fluency Test                                                                     |
| DIA-S       | Depression im Alter-Skala                                                               |
| EASY        | nonverbales, kulturfares Screeningverfahren zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen |
| FAB         | Frontal Assessment Battery                                                              |
| FAQ         | Functional Activities Questionnaire                                                     |
| FBI         | Frontal Behavioral Inventory                                                            |
| FCSRT       | Free and Cued Selective Reminding Test                                                  |
| FPT         | Five Points Test                                                                        |
| FrsBe       | Frontal Systems Behavior Scale                                                          |
| FWIT        | Farbe-Wort-Interferenztest (nach Stroop)                                                |
| GDS         | Global Deterioration Scale                                                              |
| GDS         | Geriatric Depression Scale                                                              |
| HADS        | Hospital Anxiety and Depression Scale                                                   |
| HAMD/HDRS   | Hamilton Depression Rating Scale                                                        |
| IADL        | Instrumental Activities of Daily Living                                                 |
| LDST        | Letter Digit Substitution Test                                                          |
| Lector      | Lesetest                                                                                |
| LPS         | Leistungsprüfsystem                                                                     |
| MADRS       | Montgomery-Asperg Depression Rating Scale                                               |
| MCST        | Madrid Card Sorting Test                                                                |
| Mini-SCL    | Mini-Symptom-Checklist                                                                  |
| MMST        | Mini-Mental Status Test                                                                 |
| MoCA        | Montreal Cognitive Assessment                                                           |
| MPNT        | Magdeburg Picture Naming Test                                                           |
| MWT-B       | Mehrfachwahlwortschatztest-B                                                            |
| NAB         | Neuropsychological Assessment Battery                                                   |
| NAI         | Nürnberger Altersinventar                                                               |
| NOSGER      | Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients                                        |
| NPI         | Neuropsychiatric Inventory                                                              |
| NVLT        | Nonverbaler Lerntest                                                                    |



|                  |                                                                                                                                                                                       |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PHQ              | Patient Health Questionnaire                                                                                                                                                          |
| PPT              | Pyramids and Palm Trees Test                                                                                                                                                          |
| RBANS            | Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status                                                                                                                    |
| RBMT             | Rivermead Behavioural Memory Test                                                                                                                                                     |
| RFFT             | Ruff Figural Fluency Test                                                                                                                                                             |
| ROCFT            | Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT)                                                                                                                                            |
| RWT              | Regensburger Wortflüssigkeitstest                                                                                                                                                     |
| SDMT             | Symbol Digit Modalities Test                                                                                                                                                          |
| SECT-V           | Sentence Comprehension Test-visual version                                                                                                                                            |
| SIB              | Severe Impairment Battery                                                                                                                                                             |
| SIDAM            | Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10 |
| SKL              | Standardisierte Linksche Probe                                                                                                                                                        |
| SKT              | Syndrom-Kurz-Test                                                                                                                                                                     |
| SPM              | Raven's Standard Progressive                                                                                                                                                          |
| TAP              | Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung                                                                                                                                               |
| TKS              | Test zum kognitiven Schätzen                                                                                                                                                          |
| TMT-A            | Trail Making Test A                                                                                                                                                                   |
| TMT-B            | Trail Making Test B                                                                                                                                                                   |
| ToL              | Tower of London                                                                                                                                                                       |
| VAT              | Visueller Assoziations Test                                                                                                                                                           |
| VLMT             | Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest                                                                                                                                                 |
| VLT              | Verbaler Lerntest                                                                                                                                                                     |
| VOSP             | Visual Object and Space Perception Battery                                                                                                                                            |
| WAIS-IV          | Wechsler Adult Intelligence Scale (4. Edition)                                                                                                                                        |
| WCST             | Wisconsin Card Sorting Test                                                                                                                                                           |
| WMS -IV          | Wechsler Memory Scale (4. Edition)                                                                                                                                                    |
| WST              | Wortschatztest                                                                                                                                                                        |
| WTS              | Wiener Testsystem                                                                                                                                                                     |
| WTS: AWLT (CFD)  | Wiener Testsystem: Auditiver Wortlisten Lerntest (Testset Cognitive Functions Dementia)                                                                                               |
| WTS: VISCO (CFD) | Wiener Testsystem: Visuokonstruktionstest (Testset Cognitive Functions Dementia)                                                                                                      |
| WTS: WOBT (CFD)  | Wiener Testsystem: Wiener Objektbenennungstest (Testset Cognitive Functions Dementia)                                                                                                 |
| ZST              | Zahlensymboltest                                                                                                                                                                      |

## 11.2 BERUFSGRUPPEN DER THERAPEUTISCHEN UND PSYCHOSOZIALEN INTERVENTIONEN

**Tabelle 24: Tabellarische Auflistung von Berufsgruppen der therapeutischen und psychosozialen Interventionen**

| Intervention                               |                                                                    | Berufsgruppen                                                                                        |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Körperliche Verfahren</b>               | Physiotherapie                                                     | Physiotherapeut:innen                                                                                |
|                                            | Sport- und Bewegungstherapie / Körperliches Training               | Physiotherapeut:innen                                                                                |
|                                            |                                                                    | Bewegungstherapeut:innen                                                                             |
|                                            |                                                                    | Sporttherapeut:innen                                                                                 |
|                                            | Körperliche Aktivierung                                            | Physiotherapeut:innen                                                                                |
|                                            |                                                                    | Sporttherapeut:innen                                                                                 |
|                                            |                                                                    | Künstlerische Therapeut:innen                                                                        |
|                                            |                                                                    | Pflegefachpersonen*                                                                                  |
|                                            |                                                                    | Ergotherapeut:innen                                                                                  |
|                                            |                                                                    | Sozialarbeiter:innen                                                                                 |
| <b>Kognitive Verfahren</b>                 | Kognitives Training, Kognitive Rehabilitation                      | Neuropsycholog:innen                                                                                 |
|                                            |                                                                    | Ärzt:innen                                                                                           |
|                                            |                                                                    | Ergotherapeut:innen                                                                                  |
|                                            |                                                                    | Logopäd:innen/<br>Akademische Sprachtherapeut:innen                                                  |
|                                            |                                                                    | Künstlerische Therapeut:innen                                                                        |
|                                            |                                                                    | Psycholog:innen                                                                                      |
|                                            |                                                                    |                                                                                                      |
|                                            | Kognitive Stimulation, Reminiszenz-Therapie, Realitätsorientierung | Ergotherapeut:innen                                                                                  |
|                                            |                                                                    | Künstlerische Therapeut:innen                                                                        |
|                                            |                                                                    | Neuropsycholog:innen                                                                                 |
|                                            |                                                                    | Pflegefachpersonen*                                                                                  |
|                                            |                                                                    | Psycholog:innen                                                                                      |
|                                            |                                                                    | Sozialarbeiter:innen                                                                                 |
| <b>Sprache, Sprechen und Kommunikation</b> | Kommunikationsorientierte Therapie, Sprach- und Sprechtherapie     | Logopäd:innen und akademische Sprachtherapeut:innen                                                  |
| <b>Schlucken</b>                           | Dysphagietherapie                                                  | Logopäd:innen und akademische Sprachtherapeut:innen                                                  |
| <b>Verhaltens-therapeutische Ansätze</b>   | Kognitive Verhaltenstherapie                                       | Approbation in Psychologischer/<br>Ärztlicher Psychotherapie plus<br>Fachkunde in Verhaltenstherapie |
|                                            | Verhaltensaktivierung                                              | Ergotherapeut:innen                                                                                  |
|                                            |                                                                    | Künstlerische Therapeut:innen                                                                        |
|                                            |                                                                    | Pflegefachpersonen*                                                                                  |
|                                            |                                                                    | Psycholog:innen                                                                                      |
|                                            | Personalisierte Aktivierung                                        | Ergotherapeut:innen                                                                                  |

|                                                              |                                                   |                                              |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                              |                                                   | Künstlerische Therapeut:innen                |
|                                                              |                                                   | Pflegefachpersonen*                          |
|                                                              |                                                   | Sozialarbeiter:innen                         |
| <b>Künstlerische Therapien</b>                               | Kunsttherapie                                     | Kunsttherapeut:innen                         |
|                                                              | Musiktherapie                                     | Musiktherapeut:innen                         |
|                                                              | Tanz- und Bewegungstherapie                       | Tanz- und Bewegungstherapeut:innen           |
| <b>Kreative Interventionen</b>                               | Erweiterte Anwendung kreativer Mittel, z.B. Musik | Ergotherapeut:innen                          |
|                                                              |                                                   | Künstlerische Therapeut:innen                |
|                                                              |                                                   | Pflegefachpersonen*                          |
|                                                              |                                                   | Sozialpädagog:innen/<br>Sozialarbeiter:innen |
| <b>Interventionen zur Verbesserung der Alltagsfunktionen</b> | Ergotherapie                                      | Ergotherapeut:innen                          |
|                                                              | Künstlerische Therapien                           | Künstlerische Therapeut:innen                |
|                                                              | Soziale Arbeit                                    | Sozialarbeiter:innen                         |
|                                                              | Maßnahmen zur Verbesserung der Alltagsfunktionen  | Pflegefachpersonen*                          |

\* schließt auch die Bezeichnungen Pflegefachmann/Pflegefachfrau, Gesundheits- und Krankenpfleger:innen, Altenpfleger:innen und Krankenschwester bzw. -pfleger mit ein.

## 12 LITERATURVERZEICHNIS

1. Nerius M, Ziegler U, Doblhammer G, Fink A. Trends in der Prävalenz von Demenz und Parkinson–Eine Analyse auf Basis aller gesetzlich versicherten Personen im Alter 65+ in Deutschland zwischen 2009 und 2012. *Das Gesundheitswesen*. 2020;82(10):761-9.
2. Europe A. Dementia in Europe yearbook. Estimating the prevalence of dementia in Europe. 2019;108.
3. Reynish E, LF MP, Bickel H, Kiejna A, Georges J. EUROCODE Prevalence of dementia in Europe. 2006. 2017.
4. Doblhammer G, Fink A, Fritze T, Nerius M. Demographische Entwicklung und Epidemiologie der Demenzerkrankungen. *Handbuch Alzheimer Krankheit: Grundlagen–Diagnostik–Therapie–Versorgung–Prävention*. 2018:13-34.
5. Milan V, Fetzter S. Die zukünftige Entwicklung von Demenzerkrankungen in Deutschland–ein Vergleich unterschiedlicher Prognosemodelle. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2019;62:993-1003.
6. Bickel H. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen, 2020 (zitiert 21.06.2022). Informationsblatt Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. Selbsthilfe Demenz. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-alzheimer.de/unser-service/informationsblaetter-downloads.html> [
7. Doblhammer G, Barth A. Prevalence of Morbidity at Extreme Old Age in Germany: An Observational Study Using Health Claims Data. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(7):1262-8.doi:10.1111/jgs.15460.
8. Doblhammer G, Fritze T, Reinke C, Fink A. Can dementia become the most prevalent disease at the time of death in Germany? Projections up to the year 2060 for the five most important diseases at the time of death. *Journal of Population Ageing*. 2022;15(2):523-40.
9. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013;382(9902):1405-12.doi:10.1016/S0140-6736(13)61570-6.
10. Gaugler J, James B, Johnson T, Reimer J, Solis M, Weuve J, et al. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers & Dementia*. 2022;18(4):700-89.
11. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*. 2020;95(5):e519-e31.doi:10.1212/WNL.0000000000010022.

12. Doblhammer G, Fink A, Zylla S, Willekens F. Compression or expansion of dementia in Germany? An observational study of short-term trends in incidence and death rates of dementia between 2006/07 and 2009/10 based on German health insurance data. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):66.doi:10.1186/s13195-015-0146-x.
13. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends: Alzheimer's disease international; 2015.
14. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement.* 2019;15(7):888-98.doi:10.1016/j.jalz.2019.04.001.
15. König H-H, Brettschneider C. Versorgungskosten der Demenz in Deutschland. In: Jessen F, editor. *Handbuch Alzheimer-Krankheit: Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Versorgung – Prävention*. 1: Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston; 2018. p. 573-85.
16. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W. [The economic and social burden of dementia diseases in Germany-A meta-analysis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2019;62(8):981-92.doi:10.1007/s00103-019-02985-z.
17. Leicht H, Heinrich S, Heider D, Bachmann C, Bickel H, van den Bussche H, et al. Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(5):384-95.doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01741.x.
18. Statistisches Bundesamt (Destatis), Krankheitskosten (aufgerufen am 14.02.2025), Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankheitskosten/inhalt.html#250402> [
19. Sontheimer N, Konnopka A, König HH. The Excess Costs of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2021;83(1):333-54.doi:10.3233/JAD-210174.
20. Pennington C, Davey K, Ter Meulen R, Coulthard E, Kehoe PG. Tools for testing decision-making capacity in dementia. *Age Ageing.* 2018;47(6):778-84.doi:10.1093/ageing/afy096.
21. DGGG, DGPPN, (Hrsg.) D. Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die medizinische Praxis, Version 1.0, 2020, AWMF-Register-Nr.: 108 – 001, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/108-001>.
22. Tesky VA, Haberstroh J, Liener UC, Eschenbach D, Müller NH, Pantel J. Besondere Situationen der Einwilligungsfähigkeit - Einwilligung von Menschen mit kognitiven

Einschränkungen in medizinische Maßnahmen. In: Liener UC, Raschke MJ, Wirtz DC, Kladny B, Becker C, Rapp K, editors. Weißbuch Alterstraumatologie und Orthogeriatric: Kohlhammer; 2021. p. 68-71.

23. Vollmann J. Patientenselbstbestimmung und Selbstbestimmungsfähigkeit: Beiträge zur klinischen Ethik: W. Kohlhammer Verlag; 2008.

24. Grisso T, Appelbaum PS, Hill-Fotouhi C. The MacCAT-T: a clinical tool to assess patients' capacities to make treatment decisions. *Psychiatr Serv.* 1997;48(11):1415-9.doi:10.1176/ps.48.11.1415.

25. Haberstroh J, Müller T, Knebel M, Kaspar R, Oswald F, Pantel J. Can the mini-mental state examination predict capacity to consent to treatment? *GeroPsych.* 2014.

26. Mueller T, Haberstroh J, Knebel M, Oswald F, Weygandt M, Schröder J, et al. Comparison of three different assessments of capacity to consent in dementia patients. *GeroPsych.* 2015.

27. ABA/APA, Group AoCiOAPW, Law ABACo, Association AP, editors. Assessment of older adults with diminished capacity: A handbook for lawyers2008: American Bar Association.

28. Appelbaum PS. Consent in impaired populations. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10(5):367-73.doi:10.1007/s11910-010-0123-5.

29. Dunn LB, Nowrangi MA, Palmer BW, Jeste DV, Saks ER. Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: a review of instruments. *Am J Psychiatry.* 2006;163(8):1323-34.doi:10.1176/ajp.2006.163.8.1323.

30. Gilbert T, Bosquet A, Thomas-Anterion C, Bonnefoy M, Le Saux O. Assessing capacity to consent for research in cognitively impaired older patients. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1553-63.doi:10.2147/CIA.S141905.

31. Lamont S, Jeon YH, Chiarella M. Assessing patient capacity to consent to treatment: an integrative review of instruments and tools. *J Clin Nurs.* 2013;22(17-18):2387-403.doi:10.1111/jocn.12215.

32. Mueller T, Haberstroh J, Knebel M, Oswald F, Kaspar R, Kemper CJ, et al. Assessing capacity to consent to treatment with cholinesterase inhibitors in dementia using a specific and standardized version of the MacArthur Competence Assessment Tool (MacCAT-T). *Int Psychogeriatr.* 2017;29(2):333-43.doi:10.1017/S104161021600154X.

33. Sturman ED. The capacity to consent to treatment and research: a review of standardized assessment tools. *Clinical psychology review.* 2005;25(7):954-74.

34. Sudo FK, Laks J. Financial capacity in dementia: a systematic review. *Aging Ment Health*. 2017;21(7):677-83.doi:10.1080/13607863.2016.1226761.
35. van Duinkerken E, Farme J, Landeira-Fernandez J, Dourado MC, Laks J, Mograbi DC. Medical and Research Consent Decision-Making Capacity in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2018;65(3):917-30.doi:10.3233/JAD-180311.
36. Vollmann J, Bauer A, Danker-Hopfe H, Helmchen H. Competence of mentally ill patients: a comparative empirical study. *Psychol Med*. 2003;33(8):1463-71.doi:10.1017/s0033291703008389.
37. Parmigiani G, Del Casale A, Mandarelli G, Barchielli B, Kotzalidis GD, D'Antonio F, et al. Decisional capacity to consent to treatment and research in patients affected by Mild Cognitive Impairment. A systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2022;34(6):529-42.doi:10.1017/s1041610220004056.
38. Mittal D, Palmer BW, Dunn LB, Landes R, Ghormley C, Beck C, et al. Comparison of two enhanced consent procedures for patients with mild Alzheimer disease or mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(2):163-7.doi:10.1097/JGP.0b013e31802dd379.
39. Palmer BW, Harmell AL, Dunn LB, Kim SY, Pinto LL, Golshan S, Jeste DV. Multimedia Aided Consent for Alzheimer's Disease Research. *Clin Gerontol*. 2018;41(1):20-32.doi:10.1080/07317115.2017.1373177.
40. Poth A, Penger S, Knebel M, Muller T, Pantel J, Oswald F, Haberstroh J. Empowering patients with dementia to make legally effective decisions: a randomized controlled trial on enhancing capacity to consent to treatment. *Aging Ment Health*. 2023;27(2):292-300.doi:10.1080/13607863.2021.2024797.
41. Rubright J, Sankar P, Casarett DJ, Gur R, Xie SX, Karlawish J. A memory and organizational aid improves Alzheimer disease research consent capacity: results of a randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(12):1124-32.doi:10.1097/JGP.0b013e3181dd1c3b.
42. Volandes AE, Paasche-Orlow MK, Barry MJ, Gillick MR, Minaker KL, Chang Y, et al. Video decision support tool for advance care planning in dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b2159.doi:10.1136/bmj.b2159.
43. Dymek MP, Marson DC, Harrell L. Factor structure of capacity to consent to medical treatment in patients with Alzheimer's disease: an exploratory study. *Journal of Forensic Neuropsychology*. 1999;1(1):27-48.
44. Gurrera RJ, Moyer J, Karel MJ, Azar AR, Armesto JC. Cognitive performance predicts treatment decisional abilities in mild to moderate dementia. *Neurology*. 2006;66(9):1367-72.doi:10.1212/01.wnl.0000210527.13661.d1.

45. Kim SY, Karlawish JH, Caine ED. Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(2):151-65.
46. Marson DC, Chatterjee A, Ingram KK, Harrell LE. Toward a neurologic model of competency: Cognitive predictors of capacity to consent in Alzheimer's disease using three different legal standards. *Neurology*. 1996;46(3):666-72.doi:10.1212/wnl.46.3.666.
47. Mastwyk M, Ames D, Ellis KA, Chiu E, Dow B. Disclosing a dementia diagnosis: what do patients and family consider important? *Int Psychogeriatr*. 2014;26(8):1263-72.doi:10.1017/S1041610214000751.
48. Moyer J, Marson DC. Assessment of decision-making capacity in older adults: an emerging area of practice and research. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2007;62(1):P3-P11.doi:10.1093/geronb/62.1.p3.
49. Span M, Smits C, Jukema J, Groen-van de Ven L, Janssen R, Vernooij-Dassen M, et al. An Interactive Web Tool for Facilitating Shared Decision-Making in Dementia-Care Networks: A Field Study. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:128.doi:10.3389/fnagi.2015.00128.
50. Groen van de Ven L, Smits C, Elwyn G, Span M, Jukema J, Eefsting J, Vernooij-Dassen M. Recognizing decision needs: first step for collaborative deliberation in dementia care networks. *Patient Educ Couns*. 2017;100(7):1329-37.doi:10.1016/j.pec.2017.01.024.
51. Kemper S, Harden T. Experimentally disentangling what's beneficial about elderspeak from what's not. *Psychology and aging*. 1999;14(4):656.
52. Moyer J, Karel MJ, Gurrera RJ, Azar AR. Neuropsychological predictors of decision-making capacity over 9 months in mild-to-moderate dementia. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):78-83.doi:10.1111/j.1525-1497.2005.00288.x.
53. Schatz T, Haberstroh J, Bindel K, Oswald F, Pantel J, Paulitsch M, et al. Improving comprehension in written medical informed consent procedures. *GeroPsych*. 2017.
54. Ersek M, Sefcik JS, Lin FC, Lee TJ, Gilliam R, Hanson LC. Provider staffing effect on a decision aid intervention. *Clin Nurs Res*. 2014;23(1):36-53.doi:10.1177/1054773812470840.
55. Hanson LC, Carey TS, Caprio AJ, Lee TJ, Ersek M, Garrett J, et al. Improving decision-making for feeding options in advanced dementia: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2009-16.doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03629.x.
56. Hanson LC, Zimmerman S, Song MK, Lin FC, Rosemond C, Carey TS, Mitchell SL. Effect of the Goals of Care Intervention for Advanced Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):24-31.doi:10.1001/jamainternmed.2016.7031.



57. Snyder EA, Caprio AJ, Wessell K, Lin FC, Hanson LC. Impact of a decision aid on surrogate decision-makers' perceptions of feeding options for patients with dementia. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(2):114-8.doi:10.1016/j.jamda.2012.10.011.
58. Davies N, Schiowitz B, Rait G, Vickerstaff V, Sampson EL. Decision aids to support decision-making in dementia care: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2019;31(10):1403-19.doi:10.1017/S1041610219000826.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln (IQWiG), 2021. Strukturelle Aufklärung über die Erstdiagnose. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03E. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/v20-03.html>.
60. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL, Smith AK, Hanson LC. Tools to Promote Shared Decision Making in Serious Illness: A Systematic Review. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1213-21.doi:10.1001/jamainternmed.2015.1679.
61. Brazil K, Carter G, Cardwell C, Clarke M, Hudson P, Froggatt K, et al. Effectiveness of advance care planning with family carers in dementia nursing homes: A paired cluster randomized controlled trial. *Palliat Med.* 2018;32(3):603-12.doi:10.1177/0269216317722413.
62. Kelly AJ, Luckett T, Clayton JM, Gabb L, Kochovska S, Agar M. Advance care planning in different settings for people with dementia: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Support Care.* 2019;17(6):707-19.doi:10.1017/S1478951519000257.
63. Saevareid TJL, Thoresen L, Gjerberg E, Lillemoen L, Pedersen R. Improved patient participation through advance care planning in nursing homes-A cluster randomized clinical trial. *Patient Educ Couns.* 2019;102(12):2183-91.doi:10.1016/j.pec.2019.06.001.
64. Hormazábal-Salgado R, Osman AD, Poblete-Troncoso M, Whitehead D, Hills D. Advanced Care Directives in Residential Aged Care for Residents with Major Neuro-Cognitive Disorders (Dementia): A Scoping Review. *J Soc Work End Life Palliat Care.* 2024;20(1):83-114.doi:10.1080/15524256.2023.2229041.
65. Kinch S, Schou-Juul F, Skov SS, Kongsholm NCH, Lauridsen S. The use of advance directives for autonomy in dementia care: A scoping meta-review and thematic synthesis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024;126:105498.doi:10.1016/j.archger.2024.105498.
66. Chee JN, Rapoport MJ, Molnar F, Herrmann N, O'Neill D, Marottoli R, et al. Update on the Risk of Motor Vehicle Collision or Driving Impairment with Dementia: A Collaborative International Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25(12):1376-90.doi:10.1016/j.jagp.2017.05.007.
67. Hird MA, Vesely KA, Fischer CE, Graham SJ, Naglie G, Schweizer TA. Investigating Simulated Driving Errors in Amnesic Single- and Multiple-Domain Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):447-52.doi:10.3233/JAD-160995.

68. Hird MA, Egeto P, Fischer CE, Naglie G, Schweizer TA. A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016;53(2):713-29.doi:10.3233/JAD-160276.
69. Iverson DJ, Gronseth GS, Reger MA, Classen S, Dubinsky RM, Rizzo M, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of N. Practice parameter update: evaluation and management of driving risk in dementia: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010;74(16):1316-24.doi:10.1212/WNL.0b013e3181da3b0f.
70. Lundberg C, Johansson K, Ball K, Bjerre B, Blomqvist C, Braekhus A, et al. Dementia and driving: an attempt at consensus. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11(1):28-37.doi:10.1097/00002093-199703000-00006.
71. Man-Son-Hing M, Marshall SC, Molnar FJ, Wilson KG. Systematic review of driving risk and the efficacy of compensatory strategies in persons with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(6):878-84.doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01177.x.
72. Piersma D, Fuermaier AB, de Waard D, Davidse RJ, de Groot J, Doumen MJ, et al. Prediction of Fitness to Drive in Patients with Alzheimer's Dementia. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149566.doi:10.1371/journal.pone.0149566.
73. Piersma D, Fuermaier ABM, De Waard D, Davidse RJ, De Groot J, Doumen MJA, et al. Assessing Fitness to Drive in Patients With Different Types of Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32(1):70-5.doi:10.1097/WAD.0000000000000221.
74. Rapoport MJ, Chee JN, Carr DB, Molnar F, Naglie G, Dow J, et al. An International Approach to Enhancing a National Guideline on Driving and Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(3):16.doi:10.1007/s11920-018-0879-x.
75. Toepper M, Falkenstein M. Driving Fitness in Different Forms of Dementia: An Update. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(10):2186-92.doi:10.1111/jgs.16077.
76. Turk K, Dugan E. Research Brief: A Literature Review of Frontotemporal Dementia and Driving. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014;29(5):404-8.doi:10.1177/1533317513518656.
77. Piersma D, Fuermaier ABM, de Waard D, De Deyn PP, Davidse RJ, de Groot J, et al. The MMSE should not be the sole indicator of fitness to drive in mild Alzheimer's dementia. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(4):637-42.doi:10.1007/s13760-018-1036-3.
78. Bennett JM, Chekaluk E, Batchelor J. Cognitive Tests and Determining Fitness to Drive in Dementia: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(9):1904-17.doi:10.1111/jgs.14180.

79. Fuermaier AB, Piersma D, de Waard D, Davidse RJ, de Groot J, Doumen MJ, et al. Assessing fitness to drive-A validation study on patients with mild cognitive impairment. *Traffic Inj Prev.* 2017;18(2):145-9.doi:10.1080/15389588.2016.1232809.
80. Joseph PG, O'Donnell MJ, Teo KK, Gao P, Anderson C, Probstfield JL, et al. The minimal state examination, clinical factors, and motor vehicle crash risk. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(8):1419-26.doi:10.1111/jgs.12936.
81. Schlag B, Zwicker L, Gehlert T. Entwicklung und Evaluation einer Rückmeldefahrt für ältere Pkw-Fahrer: Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft eV, Unfallforschung der ...; 2019.
82. Liu Z, Grant J, Simpson SP, Khattak A, Anderson JG, Gao Z, Zhao X. Driving Ability Evaluation and Rehabilitation for People With Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2022;36(4):374-81.doi:10.1097/wad.0000000000000524.
83. BAST BfS. Geeignete Testverfahren und -geräte im Rahmen der Fahreignungsbegutachtung oder einer Eignungsuntersuchung nach § 11 Absatz 9 der Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV): Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST); 2023 [Verfügbar unter: <https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Qualitaetsbewertung/Anerkennung/u3-erkennung/geeignete-Verfahren.html?nn=1816480>].
84. Dubois B, Padovani A, Scheltens P, Rossi A, Dell'Agnello G. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(3):617-31.doi:10.3233/JAD-150692.
85. Gunak MM, Barnes DE, Yaffe K, Li Y, Byers AL. Risk of Suicide Attempt in Patients With Recent Diagnosis of Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(6):659-66.doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0150.
86. Medizinprodukte BfAu. ICD-10-GM. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification. 2023a.
87. Maschke M. Delir und Verwirrtheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2020.
88. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):484-96.doi:10.1016/S1474-4422(21)00066-1.
89. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):614-29.doi:10.1016/S1474-4422(14)70090-0.

90. Dubois B, Villain N, Schneider L, Fox N, Campbell N, Galasko D, et al. Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct-An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol.* 2024;81(12):1304-11.doi:10.1001/jamaneurol.2024.3770.
91. Jack CR, Jr., Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143-69.doi:10.1002/alz.13859.
92. Skrobot OA, O'Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, et al. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement.* 2017;13(6):624-33.doi:10.1016/j.jalz.2016.10.007.
93. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21(4):S14-8.doi:10.1097/WAD.0b013e31815c3445.
94. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.doi:10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
95. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100.doi:10.1212/WNL.0000000000004058.
96. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol.* 2008;64 Suppl 2:S81-92.doi:10.1002/ana.21455.
97. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain.* 2019;142(6):1503-27.doi:10.1093/brain/awz099.
98. Nelson PT, Lee EB, Cykowski MD, Alafuzoff I, Arfanakis K, Attems J, et al. LATE-NC staging in routine neuropathologic diagnosis: an update. *Acta Neuropathol.* 2023;145(2):159-73.doi:10.1007/s00401-022-02524-2.
99. Katsumata Y, Wu X, Aung KZ, Fardo DW, Woodworth DC, Sajjadi SA, et al. Pure LATE-NC: Frequency, clinical impact, and the importance of considering APOE genotype when assessing this and other subtypes of non-Alzheimer's pathologies. *Acta Neuropathol.* 2024;148(1):66.doi:10.1007/s00401-024-02821-y.
100. Wolk DA, Nelson PT, Apostolova L, Arfanakis K, Boyle PA, Carlsson CM, et al. Clinical criteria for limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy. *Alzheimers Dement.* 2025;21(1):e14202.doi:10.1002/alz.14202.

101. Medizinprodukte BfAu. ICD-11. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision 2023b.
102. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.): American Psychiatric Publishing, Inc.. 2013.
103. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1450-8.doi:10.1001/jamainternmed.2015.2152.
104. Wang X, Li F, Tian J, Gao Q, Zhu H. Bayesian estimation for the accuracy of three neuropsychological tests in detecting Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a retrospective analysis of the ADNI database. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):427.doi:10.1186/s40001-023-01265-6.
105. Schild A-K, Meiberth D, Frommann I, Wagner M, Belz M, Bartels C, V. DNGe. Neuropsychologische Demenzdiagnostik: Umfrage zum klinischen Standardvorgehen im Rahmen des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen e. V. *Zeitschrift für Neuropsychologie.* 2023;34(4):183-202.doi:10.1024/1016-264X/a000382.
106. Ozer S, Young J, Champ C, Burke M. A systematic review of the diagnostic test accuracy of brief cognitive tests to detect amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(11):1139-50.doi:10.1002/gps.4444.
107. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(2):136-43.doi:10.1002/gps.1042.
108. Park J, Jeong E, Seomun G. The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Adv Nurs.* 2018;74(12):2742-54.doi:10.1111/jan.13810.
109. Islam N, Hashem R, Gad M, Brown A, Levis B, Renoux C, et al. Accuracy of the Montreal Cognitive Assessment tool for detecting mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2023;19(7):3235-43.doi:10.1002/alz.13040.
110. Liew TM. Active case finding of dementia in ambulatory care settings: a comparison of three strategies. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1867-78.doi:10.1111/ene.14353.
111. Fowler NR, Perkins AJ, Gao S, Sachs GA, Boustani MA. Risks and Benefits of Screening for Dementia in Primary Care: The Indiana University Cognitive Health Outcomes Investigation of the Comparative Effectiveness of Dementia Screening (IU CHOICE) Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(3):535-43.doi:10.1111/jgs.16247.
112. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, Rushkin MC, Redmond N, Thomas RG, Lin JS. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the US Preventive

Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Rockville (MD)2020.

113. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. 1968.

114. Weissberger GH, Strong JV, Stefanidis KB, Summers MJ, Bondi MW, Stricker NH. Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017;27(4):354-88.doi:10.1007/s11065-017-9360-6.

115. Leplow B. Prämorbidest Leistungsniveau. In: Schächtele B, Heinemann D, Schellig D, Sturm W, Drechsler R, Günther T, Merten T, editors. *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren*. 3: Hogrefe Verlag, Göttingen; 2019. p. 727-67.

116. Jahn T, Beitlich D, Hepp S, Knecht R, Köhler K, Ortner C, et al. Drei Sozialformeln zur Schätzung der (prämorbidest) Intelligenzquotienten nach Wechsler. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2013.

117. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. 2018. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>. NICE guideline [NG97].

118. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Graff-Radford NR, Lucas JA, Knopman DS, et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol.* 2006;20(4):623-36.doi:10.1080/13854040500376831.

119. Ramirez-Gomez L, Zheng L, Reed B, Kramer J, Mungas D, Zarow C, et al. Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;44(1-2):1-11.doi:10.1159/000477344.

120. Ritter AR, Leger GC, Miller JB, Banks SJ. Neuropsychological Testing in Pathologically Verified Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia: How Well Do the Uniform Data Set Measures Differentiate Between Diseases? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(3):187-91.doi:10.1097/WAD.0000000000000181.

121. Beck IR, Schmid NS, Berres M, Monsch AU. Establishing robust cognitive dimensions for characterization and differentiation of patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, frontotemporal dementia and depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(6):624-34.doi:10.1002/gps.4045.

122. Goodarzi ZS, Mele BS, Roberts DJ, Holroyd-Leduc J. Depression Case Finding in Individuals with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(5):937-48.doi:10.1111/jgs.14713.
123. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgrén N, Schindler SE, Smith R, Ossenkoppele R, et al. Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care. *Jama.* 2024;332(15):1245-57.doi:10.1001/jama.2024.13855.
124. Therriault J, Janelidze S, Benedet AL, Ashton NJ, Arranz Martínez J, Gonzalez-Escalante A, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using plasma biomarkers adjusted to clinical probability. *Nat Aging.* 2024;4(11):1529-37.doi:10.1038/s43587-024-00731-y.
125. Rousset RZ, Claessen T, van Harten AC, Lemstra AW, Pijnenburg YAL, van der Flier WM, et al. Performance of plasma p-tau217 and NfL in an unselected memory clinic setting. *Alzheimers Dement (Amst).* 2024;16(4):e70003.doi:10.1002/dad2.70003.
126. Mielke MM, Dage JL, Frank RD, Algeciras-Schimmich A, Knopman DS, Lowe VJ, et al. Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community. *Nat Med.* 2022;28(7):1398-405.doi:10.1038/s41591-022-01822-2.
127. Mielke MM, Fowler NR. Alzheimer disease blood biomarkers: considerations for population-level use. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(8):495-504.doi:10.1038/s41582-024-00989-1.
128. Mattsson-Carlgrén N, Janelidze S, Bateman RJ, Smith R, Stomrud E, Serrano GE, et al. Soluble P-tau217 reflects amyloid and tau pathology and mediates the association of amyloid with tau. *EMBO Mol Med.* 2021;13(6):e14022.doi:10.15252/emmm.202114022.
129. Khalafi M, Dartora WJ, McIntire LBJ, Butler TA, Wartchow KM, Hojjati SH, et al. Diagnostic accuracy of phosphorylated tau217 in detecting Alzheimer's disease pathology among cognitively impaired and unimpaired: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2024.doi:10.1002/alz.14458.
130. Janelidze S, Teunissen CE, Zetterberg H, Allué JA, Sarasa L, Eichenlaub U, et al. Head-to-Head Comparison of 8 Plasma Amyloid- $\beta$  42/40 Assays in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2021;78(11):1375-82.doi:10.1001/jamaneurol.2021.3180.
131. Yamashita K, Miura M, Watanabe S, Ishiki K, Arimatsu Y, Kawahira J, et al. Fully automated and highly specific plasma  $\beta$ -amyloid immunoassays predict  $\beta$ -amyloid status defined by amyloid positron emission tomography with high accuracy. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):86.doi:10.1186/s13195-022-01029-0.
132. Pascual-Lucas M, Allué JA, Sarasa L, Fandos N, Castillo S, Terencio J, et al. Clinical performance of an antibody-free assay for plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 to detect early alterations of Alzheimer's disease in individuals with subjective cognitive decline. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):2.doi:10.1186/s13195-022-01143-z.



133. Jang H, Kim JS, Lee HJ, Kim CH, Na DL, Kim HJ, et al. Performance of the plasma A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ratio, measured with a novel HPLC-MS/MS method, as a biomarker of amyloid PET status in a DPUK-KOREAN cohort. *Alzheimers Res Ther.* 2021;13(1):179.doi:10.1186/s13195-021-00911-7.
134. Meyer MR, Kirmess KM, Eastwood S, Wente-Roth TL, Irvin F, Holubasch MS, et al. Clinical validation of the PrecivityAD2 blood test: A mass spectrometry-based test with algorithm combining %p-tau217 and A $\beta$ 42/40 ratio to identify presence of brain amyloid. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3179-92.doi:10.1002/alz.13764.
135. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(4):627-45.doi:10.3233/JAD-2011-110458.
136. Hazan J, Wing M, Liu KY, Reeves S, Howard R. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023;94(2):113-20.doi:10.1136/jnnp-2022-329530.
137. Mitchell AJ. CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(9):966-75.doi:10.1136/jnnp.2008.167791.
138. Roher AE, Maarouf CL, Sue LI, Hu Y, Wilson J, Beach TG. Proteomics-derived cerebrospinal fluid markers of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Biomarkers.* 2009;14(7):493-501.doi:10.3109/13547500903108423.
139. Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol.* 2009;65(4):403-13.doi:10.1002/ana.21610.
140. Bjerke M, Engelborghs S. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1199-209.doi:10.3233/JAD-170680.
141. Cure S, Abrams K, Belger M, Dell'agnello G, Happich M. Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(1):169-82.doi:10.3233/JAD-131559.
142. Doecke JD, Ward L, Burnham SC, Villemagne VL, Li QX, Collins S, et al. Elecsys CSF biomarker immunoassays demonstrate concordance with amyloid-PET imaging. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):36.doi:10.1186/s13195-020-00595-5.
143. Ferreira D, Perestelo-Perez L, Westman E, Wahlund LO, Sarria A, Serrano-Aguilar P. Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the



New Revised Diagnostic Criteria. Front Aging Neurosci. 2014;6:47.doi:10.3389/fnagi.2014.00047.

144. Kaplow J, Vandijck M, Gray J, Kanekiyo M, Huyck E, Traynham CJ, et al. Concordance of Lumipulse cerebrospinal fluid t-tau/Abeta42 ratio with amyloid PET status. *Alzheimers Dement.* 2020;16(1):144-52.doi:10.1002/alz.12000.

145. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2016;15(7):673-84.doi:10.1016/S1474-4422(16)00070-3.

146. Tumani H. PH-Fea. S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, Version 1.0, 2019, AWMF-Register-Nr.: 030 - 141, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-141>. 2019.

147. Kokkinou M, Beishon LC, Smailagic N, Noel-Storr AH, Hyde C, Ukoumunne O, et al. Plasma and cerebrospinal fluid ABeta42 for the differential diagnosis of Alzheimer's disease dementia in participants diagnosed with any dementia subtype in a specialist care setting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD010945.doi:10.1002/14651858.CD010945.pub2.

148. van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van der Flier WM, Scheltens P. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):353-66.doi:10.1515/CCLM.2011.086.

149. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):713-23 e2.doi:10.1016/j.jalz.2013.12.023.

150. Chin KS, Yassi N, Churilov L, Masters CL, Watson R. Prevalence and clinical associations of tau in Lewy body dementias: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;80:184-93.doi:10.1016/j.parkreldis.2020.09.030.

151. Duits FH, Martinez-Lage P, Paquet C, Engelborghs S, Lleo A, Hausner L, et al. Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimers Dement.* 2016;12(2):154-63.doi:10.1016/j.jalz.2015.08.003.

152. Baiardi S, Abu-Rumeileh S, Rossi M, Zenesini C, Bartoletti-Stella A, Polisch B, et al. Antemortem CSF Abeta42/Abeta40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than Abeta42 in rapidly progressive dementias. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(2):263-73.doi:10.1002/acn3.697.

153. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid beta (Abeta) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):34.doi:10.1186/s13195-019-0485-0.
154. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. *Neurobiol Aging.* 2004;25(3):273-81.doi:10.1016/S0197-4580(03)00086-1.
155. Willemse EAJ, Tijms BM, van Berckel BNM, Le Bastard N, van der Flier WM, Scheltens P, Teunissen CE. Comparing CSF amyloid-beta biomarker ratios for two automated immunoassays, Elecsys and Lumipulse, with amyloid PET status. *Alzheimers Dement (Amst).* 2021;13(1):e12182.doi:10.1002/dad2.12182.
156. Lingler JH, Sereika SM, Butters MA, Cohen AD, Klunk WE, Knox ML, et al. A randomized controlled trial of amyloid positron emission tomography results disclosure in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.* 2020;16(9):1330-7.doi:10.1002/alz.12129.
157. Mattos MK, Sereika SM, Beach SR, Kim H, Klunk WE, Knox M, et al. Research Use of Ecological Momentary Assessment for Adverse Event Monitoring Following Amyloid-beta Results Disclosure. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(4):1071-9.doi:10.3233/JAD-190091.
158. Byszewski AM, Molnar FJ, Aminzadeh F, Eisner M, Gardezi F, Bassett R. Dementia diagnosis disclosure: a study of patient and caregiver perspectives. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21(2):107-14.doi:10.1097/WAD.0b013e318065c481.
159. van Maurik IS, Vos SJ, Bos I, Bouwman FH, Teunissen CE, Scheltens P, et al. Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1034-44.doi:10.1016/S1474-4422(19)30283-2.
160. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln (IQWiG), 2021. Strukturelle Bildgebung. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03D. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/v20-03.html>.
161. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(18):2219-29.doi:10.1001/archinte.163.18.2219.
162. Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG. Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2855-62.doi:10.1001/archinte.160.18.2855.
163. Ontario HQ. The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2014;14(1):1-64.

164. Hejl A, Hogh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(4):390-4.doi:10.1136/jnnp.73.4.390.
165. Beynon R, Sterne JA, Wilcock G, Likeman M, Harbord RM, Astin M, et al. Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2012;12:33.doi:10.1186/1471-2377-12-33.
166. Ferguson KJ, Cvorovic V, MacLulich AMJ, Shenkin SD, Sandercock PAG, Sakka E, Wardlaw JM. Visual Rating Scales of White Matter Hyperintensities and Atrophy: Comparison of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(7):1815-21.doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.028.
167. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149(2):351-6.doi:10.2214/ajr.149.2.351.
168. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.doi:10.1136/jnnp.55.10.967.
169. Urbach H, Egger K. [MRI in Neurodegenerative Diseases]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2020;88(4):266-84.doi:10.1055/a-1125-7455.
170. Park HY, Park CR, Suh CH, Shim WH, Kim SJ. Diagnostic performance of the medial temporal lobe atrophy scale in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(12):9060-72.doi:10.1007/s00330-021-08227-8.
171. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995;242(9):557-60.doi:10.1007/bf00868807.
172. Claus JJ, Staekenborg SS, Holl DC, Roorda JJ, Schuur J, Koster P, et al. Practical use of visual medial temporal lobe atrophy cut-off scores in Alzheimer's disease: Validation in a large memory clinic population. *Eur Radiol*. 2017;27(8):3147-55.doi:10.1007/s00330-016-4726-3.
173. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD009628.doi:10.1002/14651858.CD009628.pub2.
174. Quek YE, Fung YL, Cheung MW, Vogrin SJ, Collins SJ, Bowden SC. Agreement Between Automated and Manual MRI Volumetry in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2022;56(2):490-507.doi:10.1002/jmri.28037.

175. Battineni G, Chintalapudi N, Hossain MA, Losco G, Ruocco C, Sagaro GG, et al. Artificial Intelligence Models in the Diagnosis of Adult-Onset Dementia Disorders: A Review. *Bioengineering* (Basel). 2022;9(8).doi:10.3390/bioengineering9080370.
176. Cuingnet R, Gerardin E, Tessieras J, Auzias G, Lehericy S, Habert MO, et al. Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *Neuroimage*. 2011;56(2):766-81.doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.013.
177. Fritzsche KH, Stieltjes B, Schlindwein S, van Bruggen T, Essig M, Meinzer HP. Automated MR morphometry to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2010;5(6):623-32.doi:10.1007/s11548-010-0412-0.
178. Hanggi J, Streffer J, Jancke L, Hock C. Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(4):719-34.doi:10.3233/JAD-2011-101260.
179. Ivanoiu A, Dricot L, Gilis N, Grandin C, Lhommel R, Quenon L, Hanseeuw B. Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(3):835-47.doi:10.3233/JAD-140651.
180. Min J, Moon WJ, Jeon JY, Choi JW, Moon YS, Han SH. Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):617-23.doi:10.2214/AJR.16.16894.
181. Prestia A, Caroli A, Herholz K, Reiman E, Chen K, Jagust WJ, et al. Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimers Dement*. 2013;9(6):677-86.doi:10.1016/j.jalz.2012.09.016.
182. Vemuri P, Simon G, Kantarci K, Whitwell JL, Senjem ML, Przybelski SA, et al. Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: Differential-STAND. *Neuroimage*. 2011;55(2):522-31.doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.073.
183. Westman E, Cavallin L, Muehlboeck JS, Zhang Y, Mecocci P, Vellas B, et al. Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2011;6(7):e22506.doi:10.1371/journal.pone.0022506.
184. Westman E, Wahlund LO, Foy C, Poppe M, Cooper A, Murphy D, et al. Combining MRI and MRS to distinguish between Alzheimer's disease and healthy controls. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(1):171-81.doi:10.3233/JAD-2010-100168.

185. Hata K, Nakamoto K, Nunomura A, Sone D, Maikusa N, Ogawa M, et al. Automated Volumetry of Medial Temporal Lobe Subregions in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2019;33(3):206-11.doi:10.1097/WAD.0000000000000318.
186. Fink HA, Linskens EJ, Silverman PC, McCarten JR, Hemmy LS, Ouellette JM, et al. Accuracy of Biomarker Testing for Neuropathologically Defined Alzheimer Disease in Older Adults With Dementia. *Ann Intern Med.* 2020;172(10):669-77.doi:10.7326/M19-3888.
187. Lesman-Segev OH, La Joie R, Iaccarino L, Lobach I, Rosen HJ, Seo SW, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus (18) F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol.* 2021;89(2):389-401.doi:10.1002/ana.25968.
188. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49(3):390-8.doi:10.2967/jnumed.107.045385.
189. Perini G, Rodriguez-Vieitez E, Kadir A, Sala A, Savitcheva I, Nordberg A. Clinical impact of (18)F-FDG-PET among memory clinic patients with uncertain diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(2):612-22.doi:10.1007/s00259-020-04969-7.
190. Bergeron D, Beauregard JM, Guimond J, Fortin MP, Houde M, Poulin S, et al. Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes. *J Alzheimers Dis.* 2016;49(3):695-705.doi:10.3233/JAD-150302.
191. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology.* 2007;69(9):871-7.doi:10.1212/01.wnl.0000269790.05105.16.
192. Laforce R, Jr., Buteau JP, Paquet N, Verret L, Houde M, Bouchard RW. The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: A retrospective memory clinic study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010;25(4):324-32.doi:10.1177/1533317510363468.
193. Motara H, Olusoga T, Russell G, Jamieson S, Ahmed S, Brindle N, et al. Clinical impact and diagnostic accuracy of 2-[(18)F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) brain imaging in patients with cognitive impairment: a tertiary centre experience in the UK. *Clin Radiol.* 2017;72(1):63-73.doi:10.1016/j.crad.2016.08.003.
194. Ossenkoppele R, Prins ND, van Berckel BN. Amyloid imaging in clinical trials. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5(4):36.doi:10.1186/alzrt195.

195. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol.* 2001;50(3):358-65.doi:10.1002/ana.1133.
196. Na S, Kang DW, Kim GH, Kim KW, Kim Y, Kim HJ, et al. The Usefulness of (18)F-FDG PET to Differentiate Subtypes of Dementia: The Systematic Review and Meta-Analysis. *Dement Neurocogn Disord.* 2024;23(1):54-66.doi:10.12779/dnd.2024.23.1.54.
197. Taswell C, Villemagne VL, Yates P, Shimada H, Leyton CE, Ballard KJ, et al. 18F-FDG PET Improves Diagnosis in Patients with Focal-Onset Dementias. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1547-53.doi:10.2967/jnumed.115.161067.
198. Parmera JB, Coutinho AM, Aranha MR, Studart-Neto A, de Godoi Carneiro C, de Almeida IJ, et al. FDG-PET Patterns Predict Amyloid Deposition and Clinical Profile in Corticobasal Syndrome. *Mov Disord.* 2021;36(3):651-61.doi:10.1002/mds.28373.
199. Bouwman F, Orini S, Gandolfo F, Altomare D, Festari C, Agosta F, et al. Diagnostic utility of FDG-PET in the differential diagnosis between different forms of primary progressive aphasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(9):1526-33.doi:10.1007/s00259-018-4034-z.
200. Kerklaan BJ, van Berckel BN, Herholz K, Dols A, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. The added value of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the diagnosis of the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2014;29(7):607-13.doi:10.1177/1533317514524811.
201. Athanasio BS, Oliveira ACS, Pedrosa AL, Borges RS, Neto AOM, Oliveira RA, et al. The role of brain perfusion SPECT in the diagnosis of frontotemporal dementia: A systematic review. *J Neuroimaging.* 2024;34(3):308-19.doi:10.1111/jon.13189.
202. Smailagic N, Vacante M, Hyde C, Martin S, Ukoumunne O, Sachpekidis C. (1)(8)F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD010632.doi:10.1002/14651858.CD010632.pub2.
203. Smailagic N, Lafortune L, Kelly S, Hyde C, Brayne C. 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(4):1175-94.doi:10.3233/JAD-171125.
204. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, Cerami C, Presotto L, Santangelo R, et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *Neuroimage Clin.* 2018;18:167-77.doi:10.1016/j.nicl.2018.01.019.

205. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2005;46(10):1625-32.
206. Iaccarino L, Chiotis K, Alongi P, Almkvist O, Wall A, Cerami C, et al. A Cross-Validation of FDG- and Amyloid-PET Biomarkers in Mild Cognitive Impairment for the Risk Prediction to Dementia due to Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(2):603-14.doi:10.3233/JAD-170158.
207. Iaccarino L, Sala A, Perani D, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(6):1113-20.doi:10.1002/acn3.782.
208. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010;75(3):230-8.doi:10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8.
209. Ottoy J, Niemantsverdriet E, Verhaeghe J, De Roeck E, Struyfs H, Somers C, et al. Association of short-term cognitive decline and MCI-to-AD dementia conversion with CSF, MRI, amyloid- and (18)F-FDG-PET imaging. *Neuroimage Clin.* 2019;22:101771.doi:10.1016/j.nicl.2019.101771.
210. Prestia A, Caroli A, Wade SK, van der Flier WM, Ossenkoppele R, Van Berckel B, et al. Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimers Dement.* 2015;11(10):1191-201.doi:10.1016/j.jalz.2014.12.001.
211. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract.* 2012;66(2):185-98.doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02845.x.
212. Cotta Ramusino M, Massa F, Festari C, Gandolfo F, Nicolosi V, Orini S, et al. Diagnostic performance of molecular imaging methods in predicting the progression from mild cognitive impairment to dementia: an updated systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51(7):1876-90.doi:10.1007/s00259-024-06631-y.
213. Fantoni ER, Chalkidou A, JT OB, Farrar G, Hammers A. A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):783-96.doi:10.3233/JAD-171093.
214. Leuzy A, Savitcheva I, Chiotis K, Lilja J, Andersen P, Bogdanovic N, et al. Clinical impact of [(18)F]flutemetamol PET among memory clinic patients with an unclear diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(6):1276-86.doi:10.1007/s00259-019-04297-5.



215. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA*. 2019;321(13):1286-94.doi:10.1001/jama.2019.2000.
216. Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, Pistonesi F, Cagnin A, Bertoldo A, et al. The contribution of beta-amyloid to dementia in Lewy body diseases: a 1-year follow-up study. *Brain Commun*. 2021;3(3):fcab180.doi:10.1093/braincomms/fcab180.
217. Chui HC, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):21.doi:10.1186/s13195-015-0104-7.
218. Cipriano L, Oliva M, Puoti G, Signoriello E, Bonavita S, Coppola C. Is the pathology of posterior cortical atrophy clinically predictable? *Rev Neurosci*. 2022;33(8):849-58.doi:10.1515/revneuro-2022-0003.
219. Kang SH, Cho H, Shin J, Kim HR, Noh Y, Kim EJ, et al. Clinical Characteristic in Primary Progressive Aphasia in Relation to Alzheimer's Disease Biomarkers. *J Alzheimers Dis*. 2021;84(2):633-45.doi:10.3233/JAD-210392.
220. Koga S, Josephs KA, Aiba I, Yoshida M, Dickson DW. Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(9):919-29.doi:10.1136/jnnp-2021-328586.
221. Singh TD, Josephs KA, Machulda MM, Drubach DA, Apostolova LG, Lowe VJ, Whitwell JL. Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *J Neurol*. 2015;262(6):1483-92.doi:10.1007/s00415-015-7732-5.
222. Whitwell JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Graff-Radford J, Duffy JR, Clark HM, et al. Longitudinal Amyloid-beta PET in Atypical Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(1):377-89.doi:10.3233/JAD-190699.
223. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012;11(8):669-78.doi:10.1016/S1474-4422(12)70142-4.
224. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*. 2011;305(3):275-83.doi:10.1001/jama.2010.2008.
225. Collij LE, Salvado G, Shekari M, Lopes Alves I, Reimand J, Wink AM, et al. Visual assessment of [(18)F]flutemetamol PET images can detect early amyloid pathology and grade its extent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(7):2169-82.doi:10.1007/s00259-020-05174-2.



226. Driscoll I, Troncoso JC, Rudow G, Sojkova J, Pletnikova O, Zhou Y, et al. Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. *Acta Neuropathol.* 2012;124(6):823-31.doi:10.1007/s00401-012-1025-1.
227. Ikonomic MD, Buckley CJ, Abrahamson EE, Kofler JK, Mathis CA, Klunk WE, Farrar G. Post-mortem analyses of PiB and flutemetamol in diffuse and cored amyloid-beta plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2020;140(4):463-76.doi:10.1007/s00401-020-02175-1.
228. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, Borys E, Boxer AL, DeCarli C, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [(11)C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement.* 2019;15(2):205-16.doi:10.1016/j.jalz.2018.09.001.
229. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement.* 2015;11(8):964-74.doi:10.1016/j.jalz.2015.02.004.
230. Collij LE, Bollack A, La Joie R, Shekari M, Bullich S, Roé-Vellvé N, et al. Centiloid recommendations for clinical context-of-use from the AMYPAD consortium. *Alzheimers Dement.* 2024;20(12):9037-48.doi:10.1002/alz.14336.
231. Collij LE, Bischof GN, Altomare D, Bader I, Battle M, Váñez García D, et al. Quantification Supports Amyloid PET Visual Assessment of Challenging Cases: Results from the AMYPAD Diagnostic and Patient Management Study. *J Nucl Med.* 2025;66(1):110-6.doi:10.2967/jnumed.124.268119.
232. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):1-13.doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007.
233. Grothe MJ, Moscoso A, Silva-Rodríguez J, Lange C, Nho K, Saykin AJ, et al. Differential diagnosis of amnesic dementia patients based on an FDG-PET signature of autopsy-confirmed LATE-NC. *Alzheimers Dement.* 2023;19(4):1234-44.doi:10.1002/alz.12763.
234. Lavrova A, Pham NTT, Vernon CJ, Carlos AF, Petersen RC, Dickson DW, et al. A multimodal clinical diagnostic approach using MRI and (18)F-FDG-PET for antemortem diagnosis of TDP-43 in cases with low-intermediate Alzheimer's disease neuropathologic changes and primary age-related tauopathy. *J Neurol.* 2024;271(7):4105-18.doi:10.1007/s00415-024-12312-5.
235. Nordberg A, Carter SF, Rinne J, Drzezga A, Brooks DJ, Vandenberghe R, et al. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(1):104-14.doi:10.1007/s00259-012-2237-2.

236. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Lesnick TG, Weigand SD, Knopman DS, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid load approaches a plateau. *Neurology*. 2013;80(10):890-6.doi:10.1212/WNL.0b013e3182840bbe.
237. Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, et al. Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2011;69(1):181-92.doi:10.1002/ana.22248.
238. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, Sr., Lu M, Arora AK, Truocchio SP, et al. Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):829-39.doi:10.1001/jamaneurol.2020.0528.
239. Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Min HK, Fang P, Przybelski SA, et al. Tau-positron emission tomography correlates with neuropathology findings. *Alzheimers Dement*. 2020;16(3):561-71.doi:10.1016/j.jalz.2019.09.079.
240. Josephs KA, Tosakulwong N, Gatto RG, Weigand SD, Ali F, Botha H, et al. Optimum Differentiation of Frontotemporal Lobar Degeneration from Alzheimer Disease Achieved with Cross-Sectional Tau Positron Emission Tomography. *Ann Neurol*. 2022;92(6):1016-29.doi:10.1002/ana.26479.
241. Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, La Joie R, Baker S, Bourakova V, Boxer AL, et al. 18F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Brain*. 2020;143(11):3477-94.doi:10.1093/brain/awaa276.
242. Nihashi T, Ito K, Terasawa T. Diagnostic accuracy of DAT-SPECT and MIBG scintigraphy for dementia with Lewy bodies: an updated systematic review and Bayesian latent class model meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(8):1984-97.doi:10.1007/s00259-019-04480-8.
243. Chung SJ, Lee YH, Yoo HS, Sohn YH, Ye BS, Cha J, Lee PH. Distinct FP-CIT PET patterns of Alzheimer's disease with parkinsonism and dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(8):1652-60.doi:10.1007/s00259-019-04315-6.
244. Nicastro N, Burkhard PR, Garibotto V. Scan without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in degenerative parkinsonism and dementia with Lewy bodies: A prospective study. *J Neurol Sci*. 2018;385:17-21.doi:10.1016/j.jns.2017.11.039.
245. Matsubara T, Kameyama M, Tanaka N, Sengoku R, Orita M, Furuta K, et al. Autopsy Validation of the Diagnostic Accuracy of (123)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Lewy Body Disease. *Neurology*. 2022;98(16):e1648-e59.doi:10.1212/wnl.0000000000200110.

246. Law ZK, Todd C, Mehraram R, Schumacher J, Baker MR, LeBeau FEN, et al. The Role of EEG in the Diagnosis, Prognosis and Clinical Correlations of Dementia with Lewy Bodies-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9).doi:10.3390/diagnostics10090616.
247. Chatzikonstantinou S, McKenna J, Karantali E, Petridis F, Kazis D, Mavroudis I. Electroencephalogram in dementia with Lewy bodies: a systematic review. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(5):1197-208.doi:10.1007/s40520-020-01576-2.
248. Jelic V, Kowalski J. Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(2):129-42.doi:10.1177/155005940904000211.
249. Liedorp M, Stam CJ, van der Flier WM, Pijnenburg YA, Scheltens P. Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(5):432-7.doi:10.1159/000278620.
250. Csernus EA, Werber T, Kamondi A, Horvath AA. The Significance of Subclinical Epileptiform Activity in Alzheimer's Disease: A Review. *Front Neurol*. 2022;13:856500.doi:10.3389/fneur.2022.856500.
251. Horvath AA, Papp A, Zsuffa J, Szucs A, Luckl J, Radai F, et al. Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(8):1982-9.doi:10.1016/j.clinph.2021.03.050.
252. Lam AD, Sarkis RA, Pellerin KR, Jing J, Dworetzky BA, Hoch DB, et al. Association of epileptiform abnormalities and seizures in Alzheimer disease. *Neurology*. 2020;95(16):e2259-e70.doi:10.1212/WNL.0000000000010612.
253. Ranasinghe KG, Kudo K, Hinkley L, Beagle A, Lerner H, Mizuiri D, et al. Neuronal synchrony abnormalities associated with subclinical epileptiform activity in early-onset Alzheimer's disease. *Brain*. 2022;145(2):744-53.doi:10.1093/brain/awab442.
254. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(9):1158-66.doi:10.1001/jamaneurol.2013.136.
255. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, et al. Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2016;80(6):858-70.doi:10.1002/ana.24794.
256. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 1998;338(8):506-11.doi:10.1056/NEJM199802193380804.

257. Qian J, Wolters FJ, Beiser A, Haan M, Ikram MA, Karlawish J, et al. APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002254.doi:10.1371/journal.pmed.1002254.
258. Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):258-72.doi:10.1016/S1474-4422(21)00341-0.
259. Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(3):339-48.doi:10.1586/14737159.2015.1002469.
260. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 2012;19(9):1159-79.doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x.
261. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln (IQWiG), 2021. Dementia Care Management. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03C. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/v20-03.html>.
262. Klie T. Care und Case Management–Steuerung im Kontext von Pflegebedürftigkeit. Pflege-Report 2020: Neuausrichtung von Versorgung und Finanzierung: Springer Berlin Heidelberg Berlin, Heidelberg; 2020. p. 165-76.
263. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh AM, Sabates J, Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD013069.doi:10.1002/14651858.CD013069.pub2.
264. Cafferata RMT, Hicks B, von Bastian CC. Effectiveness of cognitive stimulation for dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull.* 2021;147(5):455-76.doi:10.1037/bul0000325.
265. Chen X. Effectiveness of cognitive stimulation therapy (CST) on cognition, quality of life and neuropsychiatric symptoms for patients living with dementia: A meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2022;47:201-10.doi:10.1016/j.gerinurse.2022.07.012.
266. Chen J, Duan Y, Li H, Lu L, Liu J, Tang C. Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1243-54.doi:10.2147/CIA.S210062.
267. Chiu HY, Chen PY, Chen YT, Huang HC. Reality orientation therapy benefits cognition in older people with dementia: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2018;86:20-8.doi:10.1016/j.ijnurstu.2018.06.008.

268. Kim K, Han JW, So Y, Seo J, Kim YJ, Park JH, et al. Cognitive Stimulation as a Therapeutic Modality for Dementia: A Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* 2017;14(5):626-39.doi:10.4306/pi.2017.14.5.626.
269. Saragih ID, Tonapa SI, Saragih IS, Lee BO. Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Int J Nurs Stud.* 2022;128:104181.doi:10.1016/j.ijnurstu.2022.104181.
270. Saragih ID, Tonapa SI, Yao CT, Saragih IS, Lee BO. Effects of reminiscence therapy in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2022;29(6):883-903.doi:10.1111/jpm.12830.
271. Wong YL, Cheng CPW, Wong CSM, Wong SN, Wong HL, Tse S, et al. Cognitive Stimulation for Persons with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *East Asian Arch Psychiatry.* 2021;31(3):55-66.doi:10.12809/eaap2102.
272. Woods B, O'Philbin L, Farrell EM, Spector AE, Orrell M. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD001120.doi:10.1002/14651858.CD001120.pub3.
273. IQWiG. Kognitives Training/Kognitive Stimulation. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03A.: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln; 2021.
274. Brem AK, Di Iorio R, Fried PJ, Oliveira-Maia AJ, Marra C, Profice P, et al. Corticomotor Plasticity Predicts Clinical Efficacy of Combined Neuromodulation and Cognitive Training in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:200.doi:10.3389/fnagi.2020.00200.
275. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Rosini S, Ferrari C, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:38.doi:10.3389/fnagi.2014.00038.
276. Nousia A, Siokas V, Aretouli E, Messinis L, Aloizou AM, Martzoukou M, et al. Beneficial Effect of Multidomain Cognitive Training on the Neuropsychological Performance of Patients with Early-Stage Alzheimer's Disease. *Neural Plast.* 2018;2018:2845176.doi:10.1155/2018/2845176.
277. Cinar N, Sahiner TAH. Effects of the online computerized cognitive training program BEYNEX on the cognitive tests of individuals with subjective cognitive impairment and Alzheimer's disease on rivastigmine therapy. *Turk J Med Sci.* 2020;50(1):231-8.doi:10.3906/sag-1905-244.
278. Liang JH, Shen WT, Li JY, Qu XY, Li J, Jia RX, et al. The optimal treatment for improving cognitive function in elder people with mild cognitive impairment incorporating Bayesian

network meta-analysis and systematic review. *Ageing Res Rev.* 2019;51:85-96.doi:10.1016/j.arr.2019.01.009.

279. Sherman DS, Mauser J, Nuno M, Sherzai D. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychol Rev.* 2017;27(4):440-84.doi:10.1007/s11065-017-9363-3.

280. Bleibel M, El Cheikh A, Sadier NS, Abou-Abbas L. The effect of music therapy on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):65.doi:10.1186/s13195-023-01214-9.

281. Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Zhang S, Wan Q, Yu F. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2022;11(2):212-23.doi:10.1016/j.jshs.2021.05.003.

282. Yuan Y, Yang Y, Hu X, Zhang L, Xiong Z, Bai Y, et al. Effective dosage and mode of exercise for enhancing cognitive function in Alzheimer's disease and dementia: a systematic review and Bayesian Model-Based Network Meta-analysis of RCTs. *BMC Geriatr.* 2024;24(1):480.doi:10.1186/s12877-024-05060-8.

283. Ahn J, Kim M. Effects of exercise therapy on global cognitive function and, depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2023;106:104855.doi:10.1016/j.archger.2022.104855.

284. Balbim GM, Falck RS, Barha CK, Starkey SY, Bullock A, Davis JC, Liu-Ambrose T. Effects of exercise training on the cognitive function of older adults with different types of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2022.doi:10.1136/bjsports-2021-104955.

285. Pisani S, Mueller C, Huntley J, Aarsland D, Kempton MJ. A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(10):1471-87.doi:10.1002/gps.5581.

286. Zhang S, Zhen K, Su Q, Chen Y, Lv Y, Yu L. The Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Function in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23).doi:10.3390/ijerph192315700.

287. Zhou Y, Li LD. Exercise training for cognitive and physical function in patients with mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(34):e30168.doi:10.1097/MD.00000000000030168.

288. Zhou S, Chen S, Liu X, Zhang Y, Zhao M, Li W. Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3).doi:10.3390/ijerph19031216.
289. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln (IQWiG), 2021. Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Beeinträchtigung und Biomarker-Nachweis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03F. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/v20-03.html>.
290. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2021;17(1):29-40.doi:10.1002/alz.12172.
291. Braz de Oliveira MP, Moreira Padovez RFC, Serrao P, de Noronha MA, Cezar NOC, Andrade LP. Effectiveness of physical exercise at improving functional capacity in older adults living with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Disabil Rehabil*. 2023;45(3):391-402.doi:10.1080/09638288.2022.2037744.
292. IQWiG. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A (Version 1.0, Stand: 7.2. 2007). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln; 2007.
293. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuNDeVDGfNDeV. S3-Leitlinie Demenzen. Version 2.0, 2016, AWMF-Register-Nr.: 038-013
294. Truong C, Recto C, Lafont C, Canoui-Poitaine F, Belmin JB, Lafuente-Lafuente C. Effect of Cholinesterase Inhibitors on Mortality in Patients With Dementia: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials. *Neurology*. 2022;99(20):e2313-e25.doi:10.1212/wnl.0000000000201161.
295. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005;331(7512):321-7.doi:10.1136/bmj.331.7512.321.
296. Bundesausschuss G. [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-795/AM-RL-III-Verordnungen-einschraenkungen\\_2023-05-12.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-795/AM-RL-III-Verordnungen-einschraenkungen_2023-05-12.pdf).
297. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD003154.doi:10.1002/14651858.CD003154.pub6.
298. IQWiG. Responderanalysen zu Memantin bei Alzheimer Demenz. Rapid Report A10-06.: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln; 2011.



299. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD001190.doi:10.1002/14651858.CD001190.pub3.
300. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frolich L, Hock C, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):39-47.doi:10.1016/S1474-4422(08)70261-8.
301. Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(10):745-52.doi:10.1111/cns.12158.
302. Tsoi KK, Chan JY, Chan FC, Hirai HW, Kwok TC, Wong SY. Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):121-30.doi:10.1002/cpt.1104.
303. Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, Hughes C. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD009081.doi:10.1002/14651858.CD009081.pub2.
304. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD013306.doi:10.1002/14651858.CD013306.pub2.
305. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):589-603.doi:10.3233/JAD-140837.
306. IQWiG. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B.: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln; 2008.
307. Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):490-502.doi:10.1592/phco.31.5.490.
308. Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;17(3):1611-24.doi:10.3892/etm.2018.7129.
309. Emre M, Poewe W, De Deyn PP, Barone P, Kulisevsky J, Pourcher E, et al. Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(1):9-16.doi:10.1097/WNF.000000000000010.



310. Mori E, Ikeda M, Ohdake M. Donepezil for dementia with Lewy bodies: meta-analysis of multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase II, III, and, IV studies. *Psychogeriatrics*. 2024;24(3):589-96.doi:10.1111/psyg.13101.
311. Huang MH, Zeng BS, Tseng PT, Hsu CW, Wu YC, Tu YK, et al. Treatment Efficacy of Pharmacotherapies for Frontotemporal Dementia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023;31(12):1062-73.doi:10.1016/j.jagp.2023.06.013.
312. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD009132.doi:10.1002/14651858.CD009132.pub2.
313. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, et al. Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021;372:n532.doi:10.1136/bmj.n532.
314. Sun Y, Ji M, Leng M, Wang Z. Which cognitive behavioral therapy delivery formats work for depressive symptoms in dementia caregivers? - A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2022;308:181-7.doi:10.1016/j.jad.2022.04.055.
315. Orgeta V, Leung P, Del-Pino-Casado R, Qazi A, Orrell M, Spector AE, Methley AM. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;4(4):CD009125.doi:10.1002/14651858.CD009125.pub3.
316. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, et al. Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(9):633-42.doi:10.7326/M19-0993.
317. van der Steen JT, Smaling HJ, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJ, Vink AC. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD003477.doi:10.1002/14651858.CD003477.pub4.
318. Wang Y, Liu M, Tan Y, Dong Z, Wu J, Cui H, et al. Effectiveness of Dance-Based Interventions on Depression for Persons With MCI and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol*. 2022;12:709208.doi:10.3389/fpsyg.2021.709208.
319. Brown Wilson C, Arendt L, Nguyen M, Scott TL, Neville CC, Pachana NA. Nonpharmacological Interventions for Anxiety and Dementia in Nursing Homes: A Systematic Review. *Gerontologist*. 2019;59(6):e731-e42.doi:10.1093/geront/gnz020.

320. Han A. Mindfulness-Based Interventions for Older Adults with Dementia or Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Clin Gerontol.* 2022;45(4):763-76.doi:10.1080/07317115.2021.1995561.
321. Leng M, Zhao Y, Wang Z. Comparative efficacy of non-pharmacological interventions on agitation in people with dementia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2020;102:103489.doi:10.1016/j.ijnurstu.2019.103489.
322. Mohler R, Renom A, Renom H, Meyer G. Personally tailored activities for improving psychosocial outcomes for people with dementia in long-term care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD009812.doi:10.1002/14651858.CD009812.pub2.
323. Ball EL, Owen-Booth B, Gray A, Shenkin SD, Hewitt J, McCleery J. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD003150.doi:10.1002/14651858.CD003150.pub3.
324. Fong KN, Ge X, Ting KH, Wei M, Cheung H. The Effects of Light Therapy on Sleep, Agitation and Depression in People With Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2023;38:15333175231160682.doi:10.1177/15333175231160682.
325. Lai NM, Chang SMW, Ng SS, Tan SL, Chaiyakunapruk N, Stanaway F. Animal-assisted therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11).doi:10.1002/14651858.CD013243.pub2.
326. Tan JSI, Cheng LJ, Chan EY, Lau Y, Lau ST. Light therapy for sleep disturbances in older adults with dementia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Med.* 2022;90:153-66.doi:10.1016/j.sleep.2022.01.013.
327. Canazei M, Papousek I, Weiss EM. Light Intervention Effects on Circadian Activity Rhythm Parameters and Nighttime Sleep in Dementia Assessed by Wrist Actigraphy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontologist.* 2022;62(10):e614-e28.doi:10.1093/geront/gnab168.
328. Xu Z, Sun W, Zhang D, Chung VC, Wong SY. Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for depressive symptoms in mild cognitive impairment: systematic review with network meta-analysis. *Aging Ment Health.* 2022;26(11):2129-35.doi:10.1080/13607863.2021.1998356.
329. Tonga JB, Šaltytė Benth J, Arnevik EA, Werheid K, Korsnes MS, Ulstein ID. Managing depressive symptoms in people with mild cognitive impairment and mild dementia with a multicomponent psychotherapy intervention: a randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr.* 2021;33(3):217-31.doi:10.1017/s1041610220000216.

330. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2. 2022, AWMF-Register-Nr.: nvl-005, 10.6101/AZQ/000496, Verfügbar unter: [www.leitlinien.de/depression](http://www.leitlinien.de/depression).
331. IQWiG. Technische Unterstützungssysteme. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03B.: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Köln; 2021.
332. Benjamin S, Ho JM, Tung J, Dholakia S, An H, Antoniou T, et al. Anticonvulsants in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia: A Systematic Review. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2024;32(10):1259-70.doi:10.1016/j.jagp.2024.05.004.
333. Hsu WT, Esmaily-Fard A, Lai CC, Zala D, Lee SH, Chang SS, Lee CC. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(8):692-9.doi:10.1016/j.jamda.2017.02.020.
334. Maust DT, Strominger J, Kim HM, Langa KM, Bynum JPW, Chang CH, et al. Prevalence of Central Nervous System-Active Polypharmacy Among Older Adults With Dementia in the US. *JAMA*. 2021;325(10):952-61.doi:10.1001/jama.2021.1195.
335. Muhlbauer V, Mohler R, Dichter MN, Zuidema SU, Kopke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD013304.doi:10.1002/14651858.CD013304.pub2.
336. Rogowska M, Thornton M, Creese B, Velayudhan L, Aarsland D, Ballard C, et al. Implications of Adverse Outcomes Associated with Antipsychotics in Older Patients with Dementia: A 2011-2022 Update. *Drugs Aging*. 2022;40(1):21-32.doi:10.1007/s40266-022-00992-5.
337. He Y, Li H, Huang J, Huang S, Bai Y, Li Y, Huang W. Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2021;35(8):901-9.doi:10.1177/02698811211030181.
338. Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10(8):297-309.doi:10.1177/1756285617712979.
339. Bandelow B, Aden I, Alpers GW, Benecke A, Benecke C, Deckert J, et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen: Version 2, 2021, AWMF-Register-Nr.: 051-028, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-028>.
340. d'Angremont E, Begemann MJH, van Laar T, Sommer IEC. Cholinesterase Inhibitors for Treatment of Psychotic Symptoms in Alzheimer Disease and Parkinson Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2023;80(8):813-23.doi:10.1001/jamaneurol.2023.1835.

341. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):438-45.doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
342. Swann P, O'Brien JT. Management of visual hallucinations in dementia and Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(6):815-36.doi:10.1017/S1041610218001400.
343. Chen K, Li H, Yang L, Jiang Y, Wang Q, Zhang J, He J. Comparative efficacy and safety of antidepressant therapy for the agitation of dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2023;15:1103039.doi:10.3389/fnagi.2023.1103039.
344. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53(5):946-55.doi:10.1212/wnl.53.5.946.
345. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(7):682-91.doi:10.1001/jama.2014.93.
346. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuND. S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie. Version 1.0, 2019, AWMF-Register-Nr.: 038-023, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-023>. 2019.
347. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(3):CD007726.doi:10.1002/14651858.CD007726.pub2.
348. Yoshida K, Roberts R, Suzuki T, Lebowitz B, Reeves S, Howard R, et al. Lack of Early Improvement with Antipsychotics is a Marker for Subsequent Nonresponse in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Analysis of CATIE-AD Data. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25(7):708-16.doi:10.1016/j.jagp.2017.01.016.
349. Lee CW, Chen JY, Ko CC, Chuang MH, Tsai WW, Sun CK, Hung KC. Efficacy of methylphenidate for the treatment of apathy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(12):3743-53.doi:10.1007/s00213-022-06261-y.
350. Dolphin H, Dyer AH, McHale C, O'Dowd S, Kennelly SP. An Update on Apathy in Alzheimer's Disease. *Geriatrics (Basel)*. 2023;8(4).doi:10.3390/geriatrics8040075.
351. McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):CD009178.doi:10.1002/14651858.CD009178.pub4.

352. Koren T, Fisher E, Webster L, Livingston G, Rapaport P. Prevalence of sleep disturbances in people with dementia living in the community: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2023;83:101782.doi:10.1016/j.arr.2022.101782.
353. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Insomnie bei Erwachsenen, Version 2.0, 2017, AWMF-Nr.: 063-003, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/063-003>. 2017.
354. von Gunten A, Alnawaqil AM, Abderhalden C, Needham I, Schupbach B. Vocally disruptive behavior in the elderly: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2008;20(4):653-72.doi:10.1017/S1041610208006728.
355. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, Frolich L, Georges J, Kramberger MG, et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):1805-20.doi:10.1111/ene.14412.
356. Liu J, Wang LN. Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD011922.doi:10.1002/14651858.CD011922.pub4.
357. Musaeus CS, Nilsson C, Cooper C, Kramberger MG, Verdelho A, Stefanova E, et al. Pharmacological Medical Treatment of Epilepsy in Patients with Dementia: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res.* 2021;18(9):689-94.doi:10.2174/1567205018666211126121529.
358. Cumbo E, Liori LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav.* 2010;17(4):461-6.doi:10.1016/j.yebeh.2010.01.015.
359. Bayly M, Morgan D, Elliot V, Kosteniuk J, Froehlich Chow A, Peacock S, O'Connell ME. Does early-stage intervention improve caregiver well-being or their ability to provide care to persons with mild dementia or mild cognitive impairment? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Aging.* 2021;36(7):834-54.doi:10.1037/pag0000642.
360. Laver K, Milte R, Dyer S, Crotty M. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Carer Focused and Dyadic Multicomponent Interventions for Carers of People With Dementia. *J Aging Health.* 2017;29(8):1308-49.doi:10.1177/0898264316660414.
361. Verreault P, Turcotte V, Ouellet MC, Robichaud LA, Hudon C. Efficacy of cognitive-behavioural therapy interventions on reducing burden for caregivers of older adults with a neurocognitive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Cogn Behav Ther.* 2021;50(1):19-46.doi:10.1080/16506073.2020.1819867.
362. Xu XY, Kwan RYC, Leung AYM. Behavioural activation for family dementia caregivers: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2020;41(5):544-52.doi:10.1016/j.gerinurse.2020.02.003.

363. Lichte T, Höppner C, Mohwinkel L, Jäkel K, Wilfling D, Holle D, et al. Leitlinie Pflegende Angehörige von Erwachsenen. Berlin: AWMF online. 2018:3.
364. Jensen M, Agbata IN, Canavan M, McCarthy G. Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(2):130-43.doi:10.1002/gps.4208.
365. Nguyen H, Terry D, Phan H, Vickers J, McInerney F. Communication training and its effects on carer and care-receiver outcomes in dementia settings: A systematic review. *J Clin Nurs*. 2019;28(7-8):1050-69.doi:10.1111/jocn.14697.
366. Walter E, Pinquart M. How Effective Are Dementia Caregiver Interventions? An Updated Comprehensive Meta-Analysis. *Gerontologist*. 2020;60(8):609-19.doi:10.1093/geront/gnz118.
367. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD006211.doi:10.1002/14651858.CD006211.pub3.
368. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG). S3-Leitlinie Umfassendes Geriatriches Assessment (Comprehensive Geriatric Assessment CGA) bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten, Version 1.1, 2024, AWMF-Register-Nr.: 084-003. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-003>.
369. Krupp SfdAAdDGfGeV. S1-Leitlinie Geriatriches Assessment der Stufe 2, Living Guideline, Version 18.01.2025, AWMF-Register-Nr.: 084-002LG, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/084-002LG>. 2022.
370. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). S3-Leitlinie Multimorbidität - Living Guideline, Version 3.0, 2024, AWMF-Register-Nr.: 053-047, Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-047>. 2017.
371. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):221-9.doi:10.1016/s0895-4356(02)00585-1.
372. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48.doi:10.1038/s41572-022-00376-4.
373. Gray SL, Hart LA, Perera S, Semla TP, Schmader KE, Hanlon JT. Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(2):282-8.doi:10.1111/jgs.15195.



374. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD008165.doi:10.1002/14651858.CD008165.pub4.
375. Leitliniengruppe Hessen, DEGAM: S3-Leitlinie Multimedikation, Langfassung, AWMF-Register-Nr.: 053–043. 2. Auflage 2021. Verfügbar unter: <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html> sowie unter <https://www.awmf.org>
376. Felton N, Lewis JS, Cockburn SJ, Hodgson M, Dawson S. Pain Assessment for Individuals with Advanced Dementia in Care Homes: A Systematic Review. *Geriatrics (Basel)*. 2021;6(4).doi:10.3390/geriatrics6040101.
377. Pu L, Chen H, Jones C, Moyle W. Family Involvement in Pain Management for People Living With Dementia: An Integrative Review. *J Fam Nurs*. 2023;29(1):43-58.doi:10.1177/10748407221114502.
378. van Dam PH, Achterberg WP, Husebo BS, Caljouw MAA. Does paracetamol improve quality of life, discomfort, pain and neuropsychiatric symptoms in persons with advanced dementia living in long-term care facilities? A randomised double-blind placebo-controlled crossover (Q-PID) trial. *BMC Med*. 2020;18(1):407.doi:10.1186/s12916-020-01858-6.
379. Chan WC, Yeung JW, Wong CS, Lam LC, Chung KF, Luk JK, et al. Efficacy of physical exercise in preventing falls in older adults with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(2):149-54.doi:10.1016/j.jamda.2014.08.007.
380. Montero-Odasso M, Van Der Velde N, Martin FC, Petrovic M, Tan MP, Ryg J, et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age and ageing*. 2022;51(9):afac205.
381. Scheel J, Luttenberger K, Graessel E, Kratzer A, Donath C. Predictors of falls and hospital admissions in people with cognitive impairment in day-care: role of multimorbidity, polypharmacy, and potentially inappropriate medication. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):682.doi:10.1186/s12877-022-03346-3.
382. de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371 e1- e9.doi:10.1016/j.jamda.2017.12.013.
383. Seppala LJ, Wermelink A, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371 e11- e17.doi:10.1016/j.jamda.2017.12.098.
384. Seppala LJ, van de Glind EMM, Daams JG, Ploegmakers KJ, de Vries M, Wermelink A, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):372 e1- e8.doi:10.1016/j.jamda.2017.12.099.

385. Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J, Kudish B, Iglesia C. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J*. 2021;32(10):2693-702.doi:10.1007/s00192-021-04909-5.
386. Fetherstonhaugh D, Haesler E, Bauer M. Promoting mealtime function in people with dementia: A systematic review of studies undertaken in residential aged care. *Int J Nurs Stud*. 2019;96:99-118.doi:10.1016/j.ijnurstu.2019.04.005.
387. Chen MA, Liu CK, Yang YH, Huang ST, Yen CW, Kabasawa Y, Huang HL. Clinical-based oral rehabilitation programme improved the oral diadochokinesis and swallowing function of older patients with dementia: A randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2022;49(12):1163-72.doi:10.1111/joor.13375.
388. Flynn E, Smith CH, Walsh CD, Walshe M. Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD011077.doi:10.1002/14651858.CD011077.pub2.
389. Dziewas R, Pflug C, Allescher H. Neurogene Dysphagie, S1-Leitlinie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2020.
390. Volkert D, Bauer J, Frühwald T, Gehrke I, Lechleitner M, Lenzen-Großimlinghaus R, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG. *Aktuelle Ernährungsmedizin*. 2013;38(03):e1-e48.
391. Davies N, Barrado-Martin Y, Vickerstaff V, Rait G, Fukui A, Candy B, et al. Enteral tube feeding for people with severe dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD013503.doi:10.1002/14651858.CD013503.pub2.
392. (DGIM) DGfIM. Klug entscheiden in der Geriatrie 2016 [Verfügbar unter: <https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/geriatrie>].
393. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1052-73.doi:10.1016/j.clnu.2015.09.004.
394. Lee YF, Hsu TW, Liang CS, Yeh TC, Chen TY, Chen NC, Chu CS. The Efficacy and Safety of Tube Feeding in Advanced Dementia Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(2):357-63.doi:10.1016/j.jamda.2020.06.035.
395. Vollmar H, Mand P, Butzlaff M. DEGAM-Leitlinie Nr. 12: Demenz. 2008.
396. Krebsgesellschaft D. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Register-Nr.: 128/001OL, Verfügbar unter: [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin)



397. Mo L, Geng Y, Chang YK, Philip J, Collins A, Hui D. Referral criteria to specialist palliative care for patients with dementia: A systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(6):1659-69.doi:10.1111/jgs.17070.
398. Perrar KM, Schmidt H, Eisenmann Y, Cremer B, Voltz R. Needs of people with severe dementia at the end-of-life: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):397-413.doi:10.3233/jad-140435.
399. Schmidt H, Eisenmann Y, Golla H, Voltz R, Perrar KM. Needs of people with advanced dementia in their final phase of life: A multi-perspective qualitative study in nursing homes. *Palliat Med.* 2018;32(3):657-67.doi:10.1177/0269216317746571.
400. Eisenmann Y, Golla H, Schmidt H, Voltz R, Perrar KM. Palliative Care in Advanced Dementia. *Front Psychiatry.* 2020;11:699.doi:10.3389/fpsy.2020.00699.
401. Donath C, Ostgathe C, Heckel M. Dementia patients in palliative care according to data from the German National Hospice and Palliative Care Register (2009-2021). *BMC Palliat Care.* 2024;23(1):185.doi:10.1186/s12904-024-01509-0.
402. Dasch B, Blum K, Gude P, Bausewein C. Place of Death: Trends Over the Course of a Decade: A Population-Based Study of Death Certificates From the Years 2001 and 2011. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(29-30):496-504.doi:10.3238/arztebl.2015.0496.
403. Pinzon LC, Claus M, Perrar KM, Zepf KI, Letzel S, Weber M. Dying with dementia: symptom burden, quality of care, and place of death. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(12):195-202.doi:10.3238/arztebl.2013.0195.
404. Diehl-Schmid J. Informationsblatt 24: Palliative Versorgung von Menschen mit fortgeschrittener Demenz, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Selbsthilfe Demenz, Verfügbar unter: [https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt24\\_palliative\\_versorgung\\_dalzq.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt24_palliative_versorgung_dalzq.pdf). 2018.
405. Sirsch E, Perrar, K. M. . Informationsblatt 18, Schmerz erkennen und behandeln, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Selbsthilfe Demenz, Verfügbar unter: [https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt18\\_schmerz\\_erkennen\\_dalzq.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt18_schmerz_erkennen_dalzq.pdf). 2022.
406. de Sola-Smith K, Gilissen J, van der Steen JT, Mayan I, Van den Block L, Ritchie CS, Hunt LJ. Palliative Care in Early Dementia. *J Pain Symptom Manage.* 2024;68(3):e206-e27.doi:10.1016/j.jpainsymman.2024.05.028.
407. Walsh SC, Murphy E, Devane D, Sampson EL, Connolly S, Carney P, O'Shea E. Palliative care interventions in advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):Cd011513.doi:10.1002/14651858.CD011513.pub3.

408. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl JJ, Antes G, Meffert C, Xander C, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2017;357:j2925.doi:10.1136/bmj.j2925.
409. Jensen-Dahm C, Christensen AN, Gasse C, Waldemar G. The Use of Opioids and Antipsychotics in Elderly with Dementia - Have Opioids Replaced Antipsychotics in Treating Behavioral Symptoms in Dementia? *J Alzheimers Dis*. 2020;73(1):259-67.doi:10.3233/jad-190787.
410. Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, Bullock R, McGuinness B. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):Cd004034.doi:10.1002/14651858.CD004034.pub4.
411. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. 2023 [Verfügbar unter: [www.leitlinien.de/hypertonie](http://www.leitlinien.de/hypertonie)].
412. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1201-9.doi:10.1136/jnnp-2019-321913.
413. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-628.doi:10.1016/s0140-6736(24)01296-0.

## 13 INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE

### 13.1 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE

#### 13.1.1 Leitlinienkoordinator:in/Ansprechpartner:in

##### **Leitlinienkoordination:**

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

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

##### **Leitliniensekretariate:**

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

Wissenschaftlicher Dienst

Dr. Julia Sander

Reinhardtstraße 29

10117 Berlin

[leitlinien@dgppn.de](mailto:leitlinien@dgppn.de)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Editorial Office Leitlinien

Katja Ziegler M.A.

Budapester Str. 7/9

10787 Berlin

[leitlinien@dgn.org](mailto:leitlinien@dgn.org)

#### 13.1.2 Mitglieder der Expertengruppe

An der Leitlinienentwicklung waren folgende Expert:innen beteiligt (alphabetische Reihenfolge) :

Brüne-Cohrs, Dr. Ute

Bürger, Dr. Katharina

Diehl-Schmid, Prof. Dr. Janine

Draganski, Prof. Dr. med. Bogdan

Drzezga, Prof. Dr. Alexander

Düzel, Prof. Dr. Emrah

Duning, Prof. Dr. Thomas

Falkenstein, Prof. Dr. Michael

Flöel, Prof. Dr. Agnes

Forstmeier, Prof. Dr. Simon  
Frimmer, Daniela Theresia  
Frölich, Prof. Dr. Lutz  
Grimmer, Prof. Dr. Timo  
Gühne, Dr. Uta  
Haberstroh, Prof. Dr. Julia  
Hüll, Prof. Dr. Michael  
Jahn, Prof. Dr. Thomas  
Leplow, Prof. Dr. Bernd  
Levin, Prof. Dr. Johannes  
Lichte, Prof. Dr. Thomas  
Muthesius, Prof. Dr. Dorothea  
Nguyen, Prof. Dr. Hoa Huu Phuc  
Otto, Prof. Dr. Markus  
Pantel, Prof. Dr. Johannes  
Peters, Prof. Dr. Oliver  
Reetz, Prof. Dr. Kathrin  
Riedel-Heller, Prof. Dr. Steffi G.  
Riepe, Prof. Dr. Mathias  
Schmitz-Luhn, Dr. Björn  
Schulz, Prof. Dr. Jörg  
Schütze, PD Dr. Sandra  
Teipel, Prof. Dr. Stefan  
Thyrian, Dr. Jochen René  
Töpper, PD Dr. Max  
Urbach, Prof. Dr. Horst  
Vollmar, Prof. Dr. Horst Christian  
von Arnim, Prof. Dr. Christine  
Wiltfang, Prof. Dr. Jens  
Wollmer, Dr. Marc Axel  
Ziemann, Prof. Dr. Ulf  
Zieschang, Prof. Dr. Tanja

### 13.1.3 Weitere Autoren

Brettschneider, DP Dr., Christian, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
Doblhammer-Reiter, Prof. Dr. Gabriele, Institut für Soziologie und Demographie, Rostock  
Fink, Dr. Anne, Institut für Soziologie und Demographie, Rostock

König, Prof. Dr. Hans-Helmut, Institut für Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

### 13.1.4 Mitglieder der Methodengruppe

Am methodischen Prozess der Leitlinienentwicklung waren folgende Personen beteiligt:

Bohr, Lara (Koordination)  
 Boveleth, Chiara (Version 4.0)  
 Dikta, Denise Hanna (Version 4.0)  
 Prof. Dr. Dodel, Richard  
 Erkes, Franziska (Version 4.0)  
 Prof. Dr. Jessen, Frank  
 Kahlert, Anna (Version 4.0)  
 Kruse, Christopher (Version 4.0)  
 Paschmann, Pia (Version 4.0)  
 Westerburg, Heiko (Version 4.0)  
 Winkler, Lisa-Marie

### 13.1.5 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

An der Leitlinienerstellung waren folgende Fachgesellschaften und Organisationen beteiligt:

Tabelle 25: Mitglieder der Konsensusgruppe

| <b>Fachgesellschaft/ Organisation</b>                                                                     | <b>Mandatstragende</b>           | <b>Stellvertretung</b>         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)                                                          | Prof. Dr. Agnes Flöel            |                                |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)                                                          | Prof. Dr. Jörg Schulz            |                                |
| Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) | Prof. Dr. Jens Wiltfang          | Prof. Dr. Robert Perneczky     |
| Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN) | Prof. Dr. Michael Hüll           | Prof. Dr. Vjera Holthoff-Detto |
| Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH)                                                       | Dr. Ulrich Finckh                |                                |
| Berufsverband Deutscher Nervenärzte e. V. (BVDN)                                                          | Dr. Sabine Köhler                | Dr. med. Klaus Gehring         |
| Berufsverband Deutscher Neurologen e. V. (BDN)                                                            | Dr. med. Klaus Gehring           | Prof. Dr. med. Wolfgang Freund |
| Berufsverband Deutscher Psychiater e. V. (BVDP)                                                           | Dr. med. Christa Roth-Sackenheim | Dr. Dirk Bendfeldt             |

|                                                                                               |                                          |                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e. V. (BDP)                            | Dipl.-Psych. Hans-Jürgen Papenfuß        | Dipl.-Psych. Inge Neiser                     |
| Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien e. V. (BAG KT)                              | Tabea Thurn                              |                                              |
| Bundesfachvereinigung Leitender Krankenpflegepersonen der Psychiatrie e. V. (BFLK)            | Silke Ludowisy-Dehl                      | Elvira Lange                                 |
| Bundesverband Geriatrie e. V. (BVG)                                                           | Dr. med. Antje Kloth                     | Dr. med. Ariane Zinke                        |
| Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (DAIzG)                                                 | Saskia Weiß                              | Prof. Dr. René Thyrian                       |
| Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)                  | Prof. Dr. Horst Christian Vollmar        | Prof. Dr. med. Thomas Lichte                 |
| Deutsche Gesellschaft für Ergotherapie e. V. (DGEW)                                           | Dr. Hanna Klingshirn                     | Prof. Dr. Katharina Röse                     |
| Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)                                               | Prof. Dr. Tania Zieschang                | PD Dr. Sandra Schütze                        |
| Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)                             | Prof. Dr. Julia Haberstroh               | Prof. Dr. Johannes Pantel                    |
| Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP)                | Prof. Dr. med. Dr. phil. Michael A. Rapp | Dr. Beate Baumgarte, PD Dr. Jens Benninghoff |
| Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)                                            | Prof. Dr. med. Hoa Huu Phuc Nguyen       |                                              |
| Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN) | Prof. Dr. Christian Grefkes-Hermann      |                                              |
| Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie e. V. (DGLN)             | Prof. Dr. Jens Wiltfang                  | Prof. Dr. Markus Otto                        |
| Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik e. V. (DGNG)                                           | Prof. Dr. Matthias Riemenschneider       |                                              |
| Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. (DGNR)                                        | Prof. Dr. med. Horst Urbach              | Prof. Dr. med. Jennifer Linn                 |
| Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)                                          | Prof. Dr. med. Alexander Drzezga         |                                              |
| Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)                                        | Dr. med. Angelika Tsilimi                | Dr. phil. Elisabeth Jentschke                |
| Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie e. V. (DGBP)                                | Prof. Dr. Anja Schneider                 |                                              |
| Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e. V. (DPG)                        | Prof. Dr. med. Günter Höglinger          |                                              |
| Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)                                      | Prof. Anne Roll                          | Prof. Dr. Daniela Holle                      |
| Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs)                                            | Prof. Dr. Simon Forstmeier               | Prof. Dr. Julia Haberstroh                   |
| Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit e. V. (DGSA)                                         | Prof. Dr. Christian Bleck                | Prof. Dr. Helene Ignatzi                     |

|                                                                          |                           |                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
| Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e. V. (DVSG) | Bettina Lauterbach        | Susanne Lessing                                       |
| Deutscher Berufsverband für Altenpflege e. V. (DBVA)                     | Eckehard Schlauß          |                                                       |
| Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe e. V. (DBfK)                    | Ph.D. Martin Dichter      |                                                       |
| Deutscher Berufsverband für Soziale Arbeit e. V. (DBSH)                  | Friedrich Maus            | Carmen Mothes-Weiher                                  |
| Deutscher Bundesverband für Logopädie e. V. (dbl)                        | Prof. Dr. Christina Knels |                                                       |
| Deutscher Pflegerat e. V. (DPR)                                          | Prof. Dr. Günter Meyer    |                                                       |
| Deutscher Verband Ergotherapie e. V. (DVE)                               | Prof. Dr. Katharina Röse  | Dr. Hanna Klingshirn                                  |
| Physio Deutschland-Deutscher Verband für Physiotherapie e. V.            | Susanne Schulz            | Carl Christopher Büttner, Dr. Minettchen Herchenröder |
| Gesellschaft für Neuropsychologie e. V. (GNP)                            | PD Dr. Max Töpfer         | Prof. Dr. Bernd Leplow                                |

Betroffene und deren Angehörige wurden durch die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (DAIzG) vertreten und waren stimmberechtigt an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

Die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG) hat vertreten durch Herr Prof. Dr. med. Bogdan Draganski kommentierend, ohne Stimmrecht, mitgewirkt.

Folgende Fachgesellschaften bzw. Organisationen haben an der Leitlinienerstellung nicht teilgenommen: Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft e. V. (DMtG), Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestaltungstherapie e. V. (DFKGT) und Deutscher Hausärzterverband e. V. Diese wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnten aber aus den folgenden Gründen keine (eigenen) Mandatsträger entsenden: Für die Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft wird eine Beteiligung über die Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien (BAG KT) sichergestellt; der DFKGT ist Mitglied der Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien (BAG KT); da die DEGAM die Schwestergesellschaft der Deutschen Hausärzterverbands ist, wurde kein weiterer Mandatsträger/keine weitere Mandatsträgerin benannt.

#### 13.1.6 Methodische Begleitung der Leitlinie

Die Leitlinienaktualisierung wurde durch die AWMF-Leitlinienberaterin Frau Dr. med. Nothacker methodisch begleitet.

## 13.2 REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT

### 13.2.1 Finanzierung der Leitlinie

Für die Grundsätzliche Überarbeitung der Leitlinie sind (Version 4.0) von den herausgebenden Fachgesellschaften DGN und DGPPN jeweils ein Betrag von 30.000 Euro zur Verfügung gestellt worden. Die Kosten für die Verwendung der MAGICapp ([www.magicapp.org](http://www.magicapp.org)) wurden von der AWMF zur Verfügung gestellt. Die Unterstützung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an den ausgewiesenen Stellen der Leitlinie im Rahmen der Grundsätzlichen Überarbeitung für Version 4.0 wurde durch die AWMF vermittelt. Die Erstellung der Evidenzberichte durch das IQWiG wurde durch das BMG beauftragt aufgrund der aktuellen Gesetzgebung (§139b SGB V, (6)).

Alle Autor:innen, die an der Leitlinie beteiligt waren, arbeiteten unentgeltlich. Eine inhaltliche Einflussnahme auf die Autor:innen durch die Fachgesellschaften hat nicht stattgefunden.

Es erfolgte keine weitere finanzielle Unterstützung von pharmazeutischen Unternehmen oder anderen Unternehmen des Gesundheitswesens.

### 13.2.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben, zuletzt im Zeitraum Dezember bis Januar 2025 aktualisiert und vollständig ausgefüllt über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“ eingereicht. Im Formular wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurden Nachbesserungen eingefordert. Alle Interessenerklärungen wurden von den Koordinatoren geprüft, die auch als nicht stimmberechtigte „Interessenkonfliktbeauftragte“ fungierten, und per Diskussion in der Leitliniengruppe geprüft.

Gemäß dem Algorithmus der AWMF (aktuelle Version 2.4 vom 17.01.2018) erfolgte die Einschätzung potenzieller Interessenkonflikte in „gering“, „moderat“ oder „hoch“.

Hauptamtliche Mitarbeiter:innen von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft waren von der Entwicklung der Leitlinie ausgeschlossen. Folgende Kriterien/Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, die absolute Höhe der Bezüge sowie die Art und die Intensität der Beziehung geprüft. Die Interessen der Mitwirkenden wurden von Frank Jessen, Richard Dodel und Monika Nothacker (AWMF) bewertet. Die Interessen von Frank Jessen und Richard Dodel wurden von Monika Nothacker bewertet.

- Gutachter-/Beratertätigkeit: bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board
- Vorträge
- Autoren- oder Ko-Autorenschaft
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz)
- Indirekte Interessen (Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftlicher und klinischer Tätigkeiten)



Eine Vorgabe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sieht seit Mai 2014 vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 % der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich für die Einführung der 50-%-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

Die beiden Autoren der Leitlinie, Prof. Dr. Frank Jessen (DGPPN) und Prof. Dr. Richard Dodel (DGN), haben sich bei der Abstimmung über die Empfehlungen der Leitlinie ohne Ausnahme enthalten.

Entsprechend den Vorgaben der AWMF fungierten Leitliniengruppenmitglieder mit mind. geringen potenziellen Interessenkonflikten nicht als Kapitelverantwortliche und waren nicht in führender Position an der Evidenzgewinnung beteiligt. Autor:innen mit moderaten Konflikten wurden instruiert, an Abstimmungen zu Empfehlungen, bei denen konfliktbehaftete Präparate oder Medizinprodukte vorkamen, nicht teilzunehmen. Die Sekretär:innen der Leitliniengruppe achteten darauf, dass bei der Konsensuskonferenz diese Regel eingehalten wurde. Die dargelegten Interessen der Beteiligten sind in einer tabellarischen Zusammenfassung (Leitlinienreport) wiedergegeben.

Als geringer Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden. **Konsequenz: keine**

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

**Konsequenz: Enthaltung**

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. **Konsequenz: Ausschluss aus den Beratungen, die das betroffene Produkt umfassen** (Mitarbeit als externe:r Berater:in ohne Rede- und Stimmrecht möglich, z. B. über schriftliche Stellungnahmen).

**Ergebnisse bei festgestellten Interessen moderater Relevanz**

Entsprechend den Vorgaben der AWMF fungierten Leitliniengruppenmitglieder mit mind. moderaten Interessenkonflikten nicht als Kapitelverantwortliche und waren nicht in führender Position an der Evidenzgewinnung beteiligt. Autor:innen mit moderaten Konflikten wurden instruiert, an Abstimmungen zu Empfehlungen, bei denen konfliktbehaftete Präparate oder Medizinprodukte vorkamen, nicht teilzunehmen. Die Sekretär:innen der Leitliniengruppe achteten darauf, dass bei der Konsensuskonferenz diese Regel eingehalten wurde. Die dargelegten Interessen der Beteiligten sind in einer tabellarischen Zusammenfassung (s. Leitlinienreport) wiedergegeben.

Den betreffenden Mitwirkenden wurde im Vorfeld mitgeteilt, wenn Enthaltungen erforderlich waren. Vor der Konsensuskonferenz wurden die abstimmungsberechtigten Mitglieder zudem um Aktualisierung ihrer Interessen gebeten. Zusätzlich wurde zu Beginn jeder virtuellen Konsensuskonferenz von der AWMF-Moderation auf die Interessenkonflikt-Kriterien und die ggf. erforderlichen Konsequenzen (Enthaltung) hingewiesen. Enthaltungen wurden protokolliert und bei Abstimmungen nicht zur Grundgesamtheit gezählt.

Enthaltungen sind in der tabellarischen Zusammenfassung aufgeführt.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und der Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Leitlinienarbeit und ein Review durch unabhängige Experten gewertet werden.

### 13.3 VERABSCHIEDUNG

Die Living-Guideline haben die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften am 12.02.2025 zur Zustimmung erhalten.

Aufgrund der engen zeitlichen Fristen der Living Guideline benötigt folgende Fachgesellschaft eine Fristverlängerung zur Zustimmung: Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften e. V. (DGP). Die DGP hat am 23.03.2025 zugestimmt.

### 13.4 GÜLTIGKEITSDAUER

Die Leitlinie ist ab 28.02.2025 bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis 28.02.2026 gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 1 Jahr und ist abhängig vom eingeschätzten Aktualisierungsbedarf.

Da bei der Behandlung der Demenzen regelmäßig Neuerungen bekannt gegeben werden, die Einfluss auf die Empfehlungen dieser Leitlinie haben könnten, haben wir die Gültigkeitsdauer in Absprache mit der AWMF auf ein Jahr befristet. Die Notwendigkeit einer vorzeitigen Ergänzung wird von den Vorständen der DGPPN und DGN sowie den Leitlinienkoordinatoren (Prof. Dr. Frank Jessen und Prof. Dr. Richard Dodel) fortwährend überprüft. Ein Jahr vor Ablauf der oben genannten Frist werden die Vorstände der DGPPN und DGN die Aktualisierung in Auftrag geben. Alle Leser:innen der Leitlinie sind nachdrücklich aufgefordert, Vorschläge zu Ergänzungen (z. B. neue zu bearbeitende Themenkomplexe) an die Leitlinienbüros der DGN und der DGPPN ([leitlinien@dgn.org](mailto:leitlinien@dgn.org), [leitlinien@dgppn.de](mailto:leitlinien@dgppn.de)) oder die Autoren zu senden.

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

Wissenschaftlicher Dienst

Reinhardtstraße 29

10117 Berlin

[leitlinien@dgppn.de](mailto:leitlinien@dgppn.de)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Editorial Office Leitlinien

Budapester Str. 7/9

10787 Berlin

[leitlinien@dgn.org](mailto:leitlinien@dgn.org)

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| <b>Versionsnummer:</b>              | 5.1        |
| <b>Erstveröffentlichung:</b>        | 2023/11/28 |
| <b>Überarbeitung von:</b>           | 2023/11/28 |
| <b>Nächste Überprüfung geplant:</b> | 2026/02/28 |

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online