

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H.-J. Möller)

**Entwicklung einer kognitiven Intervention  
bei amnestischer leichter kognitiver Störung (LKS) und  
leichtgradiger Alzheimer-Demenz (AD) –  
Evaluierung auf neuropsychologischer und neurobiologischer Ebene unter  
Berücksichtigung des stadienspezifischen Ansatzes**

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

vorgelegt von  
**Verena Caroline Buschert**

aus  
**Boulogne-Billancourt (Frankreich)**

**2010**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

1. Berichterstatter  
2. Berichterstatter

Priv. Doz. Dr. Katharina Bürger  
Prof. Dr. Till Roenneberg

Mitberichterstatter

Prof. Dr. Peter Bartenstein  
Prof. Dr. Dr. Margot Albus, M.Sc.

Dekan

Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung

16. November 2010

## Danksagung

»Das Leben leben« war die Antwort eines an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten auf die Frage, wozu man das Gedächtnis brauche. Diese simple Feststellung lässt erahnen, wie tiefgreifend der langsam voranschreitende Verlust der Gedächtnisleistung im Rahmen einer demenziellen Erkrankung für die Betroffenen sein kann!

Mein tiefster Dank gilt den Patienten und ihren Angehörigen, die an diesem Projekt teilgenommen haben und die ich über Monate der Studie begleiten durfte. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Außerdem danke ich dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Professor Dr. H.-J. Möller, und den ehemals leitenden Mitarbeitern des Alzheimer Gedächtnisentrums der LMU, Professor Dr. H. Hampel, Professor Dr. S. Teipel und Frau PD Dr. K. Bürger, für die Unterstützung bei der Erarbeitung des Themas sowie der Durchführung der Studie. Bei meiner Betreuerin Frau PD Dr. K. Bürger bedanke ich mich insbesondere ausdrücklich für die von Anfang an gewährte wissenschaftliche Selbständigkeit und Freiheit, aufgrund derer die eigenverantwortliche Erarbeitung dieser Arbeit, insbesondere der vorgestellten kognitiven Intervention und zugehörigen Hilfsmittel, möglich war. Professor Dr. P. Bartenstein von der Nuklearmedizinischen Klinik der LMU München bin ich besonders dankbar dafür, dass die Studie mit der maßgeblichen FDG-PET-Bildgebung begleitet werden konnte. Herrn Dr. U. Friese von der Universität Osnabrück und Herrn Dr. S. Förster von der Nuklearmedizinischen Klinik der LMU München danke ich für die geduldige Beantwortung von Fragen und die Unterstützung beim statistischen Teil der Untersuchung sowie bei der Auswertung der Bildgebungsdaten. Abschließend bedanke ich mich bei Professor Dr. R. Engel für die kritische Begutachtung des Interventionskonzepts.

Ohne die einjährige Forschungsförderung durch die *Hirnliga e.V.* wäre die Realisierung des Projekts sehr schwierig gewesen.

Des Weiteren sei allen, die mir bei dieser Arbeit, sei es durch soziale und/oder emotionale Unterstützung oder durch fachliche Diskurse beigestanden haben, an dieser Stelle ein großes und herzliches „Danke schön“ ausgesprochen.

Mein besonderer Dank aber gilt meiner Familie, die über mehrere Jahre das Projekt entscheidend mitgetragen und mir die notwendige Zeit für die Dissertation zugestanden hat.

---

<b>I</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>II</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>III</b>	<b>Übersichtsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>IV</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>Grundlagen.....</b>	<b>14</b>
3.1	Alzheimer-Demenz (AD) und leichte kognitive Störung (LKS) .....	14
3.1.1	Alzheimer Demenz (AD).....	14
3.1.2	Leichte kognitive Störung (LKS) .....	16
3.2	Kognitionsbezogene Interventionsmaßnahmen bei AD .....	18
3.2.1	Begriffliche Bestimmungen .....	18
3.2.2	Kognitionsbezogene Maßnahmen bei AD .....	18
3.2.3	Kognitionsbezogene Maßnahmen bei LKS.....	20
3.3	Wirksamkeitsnachweise kognitionsbezogener Maßnahmen.....	21
3.3.1	Wirksamkeit kognitionsbezogener Maßnahmen bei gesunden älteren Menschen .....	21
3.3.2	Wirksamkeit kognitionsbezogener Maßnahmen bei LKS .....	21
3.3.3	Wirksamkeit kognitionsbezogener Maßnahmen bei AD .....	24
3.3.3.1	Übersichtsarbeiten zu kognitionsbezogener Intervention bei AD.....	24
3.3.3.2	Aktuelle Studien zu kognitionsbezogener Intervention bei AD .....	25
3.3.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	27
3.4	Grundlagen funktioneller Bildgebung mit <sup>18</sup> FDDG-PET .....	28
<b>4</b>	<b>Konzept einer stadienspezifischen kognitiven Intervention bei amnestischer LKS und leichtgradiger AD .....</b>	<b>30</b>
4.1	Zielsetzung.....	30
4.2	Theoretische Grundlagen der stadienspezifischen kognitiven Intervention .....	30
4.2.1	Kognitive Reserve.....	30
4.2.2	Theorie der Retrogenese.....	32
4.2.3	Psychosoziales Modell der Demenz.....	33
4.2.4	Komponenten einer kognitionsbezogenen Intervention.....	34
4.2.5	Speichermodell der Informationsverarbeitung .....	36
4.2.6	Zusammenfassung .....	37
4.3	Interventionsziele .....	38

---

4.4	Konzeption der stadienspezifischen kognitiven Intervention.....	38
4.4.1	Grundlagen.....	38
4.4.1.1	Anwendung einer Methodik zur Beschreibung komplexer psychosozialer Interventionen.....	40
4.4.2	Interventionseinheiten.....	42
4.4.3	Ablauf der Interventionseinheiten .....	44
<b>5</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>46</b>
5.1	Hypothesen.....	46
5.2	Teilnehmer.....	46
5.3	Design.....	47
5.3.1	Randomisierung.....	49
5.3.2	Kontrollbedingung.....	50
5.4	Untersuchungsinstrumente .....	51
5.4.1	Primäre Zielvariablen.....	51
5.4.1.1	Mini Mental Status Test (MMST) .....	51
5.4.1.2	Alzheimer’s Disease Assessment Scale – kognitiver Teil (ADAS-cog).....	51
5.4.2	Sekundäre Zielvariablen.....	52
5.4.2.1	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) – Geschichte erinnern und Geschichte abrufen.....	52
5.4.2.2	Trail-Making Test (TMT) A und B.....	53
5.4.2.3	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS).....	53
5.4.2.4	Quality of Life-Alzheimer’s Disease (QoL-AD).....	53
5.4.3	18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie ( <sup>18</sup> FDG-PET).....	54
5.5	Analyse der neuropsychologischen Daten.....	54
5.6	Analyse der Bildgebungsdaten.....	55
<b>6</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>58</b>
6.1	Beschreibung der Stichprobe.....	58
6.2	Durchführbarkeit und Akzeptanz der kognitiven Intervention.....	59
6.3	Neuropsychologische Ergebnisse.....	60
6.3.1	Globales kognitives Funktionsniveau bei Baseline.....	60
6.3.2	Haupteffekte der Behandlung.....	60
6.3.3	Haupt- und Interaktionseffekte der Behandlung für Subgruppen (LKS und AD).....	61
6.3.4	Ergänzende prä/post Vergleiche .....	61

---

6.4	Ergebnisse der <sup>18</sup> FDG-PET-Bildgebung.....	63
6.4.1	Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus zwischen Teilnehmern und gesunden Kontrollen .....	63
6.4.2	Neuropsychologische Ergebnisse der PET-Stichprobe .....	64
6.4.3	Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus zwischen IG und KG bei Baseline.....	66
6.4.4	Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus zwischen KG und IG bei Studienende .....	67
6.4.5	„Difference of differences“-Analyse IGs versus KGs .....	69
6.4.6	“Difference of differences”-Analyse für Subgruppen (LKS und AD).....	71
<b>7</b>	<b>Diskussion und Schlussfolgerung</b> .....	<b>75</b>
7.1	Diskussion der neuropsychologischen Ergebnisse .....	75
7.1.1	Durchführbarkeit und Akzeptanz der kognitiven Intervention .....	75
7.1.2	Effekte auf die primäre Zielvariablen: Globale kognitive Leistungsfähigkeit .....	76
7.1.3	Effekte auf sekundäre Zielvariablen .....	77
7.1.3.1	Spezifische kognitive Leistungsfähigkeit – Aufmerksamkeit.....	77
7.1.3.2	Spezifische kognitive Leistungsfähigkeit – Gedächtnis .....	78
7.1.3.3	Nicht-kognitive Bereiche – Stimmung.....	79
7.1.3.4	Nicht-kognitive Bereiche - Lebensqualität.....	80
7.2	Diskussion der PET-Ergebnisse.....	81
7.2.1	Vergleich Studienteilnehmer versus gesunde ältere Kontrollen .....	82
7.2.2	Interventionseffekte bei Teilnehmern der IG im Vergleich zur KG.....	82
7.2.3	Interventionseffekte im Vergleich der Behandlungssubgruppen (IG vs KG und LKS vs AD).....	84
7.2.3.1	Interventionseffekte im Vergleich der Behandlungsgruppen (IG vs KG).....	84
7.2.3.2	Interventionseffekte im Vergleich der Patientensubgruppen (LKS vs AD).....	84
7.3	Einschränkungen und Nachteile der Studie .....	85
7.4	Zusammenfassung.....	86
7.5	Schlussfolgerung.....	88
<b>V</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>90</b>
<b>VI</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>98</b>
<b>VII</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>101</b>

## I Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Demografische Merkmale der Teilnehmer bei Baseline.....	59
<b>Tabelle 2</b>	Teilnahme an der stadienspezifischen kognitiven Intervention.....	60
<b>Tabelle 3a</b>	Veränderungen Baseline/Studienende bei MMST, ADAS-cog, RBANS – Geschichte erinnern und Geschichte abrufen, TMT-A und B, MADRS sowie QoL-AD bei LKS-Subgruppen.....	62
<b>Tabelle 3b</b>	Veränderungen Baseline/Studienende bei MMST, ADAS-cog, RBANS – Geschichte erinnern und Geschichte abrufen, TMT-A und B, MADRS sowie QoL-AD bei AD-Subgruppen.....	63
<b>Tabelle 4</b>	Demografische Daten von Studienteilnehmern der FDG-PET-Untersuchung.....	64
<b>Tabelle 5a</b>	Veränderungen bei Teilnehmern der IGs und KGs Baseline/Studienende bei MMST und ADAS-cog.....	65
<b>Tabelle 5b</b>	Veränderungen bei Teilnehmern mit LKS und leichtgradiger AD Baseline/ Studienende bei MMST und ADAS-cog.....	66
<b>Tabelle 6</b>	Areale mit geringerer Minderung des cerebralen Glukosemetabolismus der KG bei Studienende.....	68
<b>Tabelle 7</b>	Areale mit Minderung des cerebralen Glukosemetabolismus der IG bei Studienende.....	69
<b>Tabelle 8</b>	Areale geringerer Minderung des Glukosemetabolismus der IG im Vergleich zur KG bei Studienende.....	70
<b>Tabelle 9</b>	Areale mit geringerer Minderung des Glukosemetabolismus der KG im Vergleich zur IG bei Studienende.....	71
<b>Tabelle 10</b>	Areale mit geringerer Minderung des Glukosemetabolismus der IG <sup>LKS</sup> im Vergleich zur KG <sup>LKS</sup> bei Studienende.....	73
<b>Tabelle 11</b>	Areale mit geringerer Minderung des Glukosemetabolismus der IG <sup>AD</sup> im Vergleich zur KG <sup>AD</sup> bei Studienende.....	74

## II Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Psychosoziales Modell der Demenz.....	33
<b>Abbildung 2</b>	Schematische Darstellung einer komplexen kognitionsbezogenen Intervention.....	36
<b>Abbildung 3</b>	Charakterisierung der stadienspezifischen kognitiven Intervention.....	42
<b>Abbildung 4</b>	Studienprofil .....	58
<b>Abbildung 5</b>	Glukosehypometabolismus bei 36 LKS-/ AD-Probanden verglichen mit 11 gesunden Kontrollen.....	64
<b>Abbildung 6a</b>	Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus bei Baseline IG < KG.....	66
<b>Abbildung 6b</b>	Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus bei Baseline KG < IG.....	66
<b>Abbildung 7</b>	Relative Minderung des Glukosemetabolismus bei KGs bei Studienende.....	67
<b>Abbildung 8</b>	Relative Minderung des Glukosemetabolismus der IGs bei Studienende.....	69
<b>Abbildung 9</b>	Geringere Minderung des Glukosemetabolismus der IG im Vergleich zur KG bei Studienende.....	70
<b>Abbildung 10</b>	Geringere Minderung des Glukosemetabolismus der KG im Vergleich zu IG bei Studienende.....	71
<b>Abbildung 11</b>	Geringere Minderung des Glukosemetabolismus nach 6 Monaten der IG <sup>LKS</sup> im Vergleich zur KG <sup>LKS</sup> .....	72
<b>Abbildung 12</b>	Geringere Minderung des Glukosemetabolismus bei Studienende bei IG <sup>AD</sup> im Vergleich zu KG <sup>AD</sup> .....	74
<b>Anhang</b>		
<b>Abbildung A1a</b>	MMST: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>LKS</sup> /KG <sup>LKS</sup> .....	98
<b>Abbildung A1b</b>	MMST: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>AD</sup> /KG <sup>AD</sup> .....	98
<b>Abbildung A2a</b>	ADAs-cog: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>LKS</sup> /KG <sup>LKS</sup> .....	98
<b>Abbildung A2b</b>	ADAs-cog: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>AD</sup> /KG <sup>AD</sup> .....	98
<b>Abbildung A3a</b>	TMT-B: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>LKS</sup> /KG <sup>LKS</sup> .....	99
<b>Abbildung A3b</b>	TMT-B: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>AD</sup> /KG <sup>AD</sup> .....	99
<b>Abbildung A4a</b>	RBANS – Geschichte erinnern: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>LKS</sup> /KG <sup>LKS</sup> .....	99
<b>Abbildung A4b</b>	RBANS – Geschichte erinnern: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>AD</sup> /KG <sup>AD</sup> .....	99
<b>Abbildung A5a</b>	MADRS: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>LKS</sup> /KG <sup>LKS</sup> .....	100
<b>Abbildung A5b</b>	MADRS: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>AD</sup> /KG <sup>AD</sup> .....	100
<b>Abbildung A6a</b>	QoL-AD: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>LKS</sup> /KG <sup>LKS</sup> .....	100
<b>Abbildung A6b</b>	QoL-AD: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG <sup>AD</sup> /KG <sup>AD</sup> .....	100

### III Übersichtsverzeichnis

<b>Übersicht 1</b>	Global Deterioration Scale.....	15
<b>Übersicht 2</b>	Leichte kognitive Störung: klinische Subtypen und mögliche Ursachen .....	17
<b>Übersicht 3</b>	Definitionen kognitionsbezogener Interventionen .....	18
<b>Übersicht 4</b>	Kognitionsbezogene Interventionsstudien bei LKS.....	23
<b>Übersicht 5</b>	Aktuelle Studien zu kognitionsbezogener Intervention bei AD.....	26
<b>Übersicht 6</b>	Grundlagen der Theorie der Retrogenese.....	33
<b>Übersicht 7</b>	Charakterisierung und Gewichtung von Interventionsschwerpunkten hinsichtlich funktionalem Zielbereich und Zielgruppe.....	39
<b>Übersicht 8</b>	Interventionseinheiten der stadienspezifischen kognitiven Intervention.....	44
<b>Übersicht 9</b>	Spezifische Merkmale der stadienspezifischen kognitiven Intervention und der Kontrollbedingung.....	49
<b>Übersicht 10</b>	Globaler kognitiver Status bei Baseline sowie Haupteffekte der Behandlung.....	61

**IV Abkürzungsverzeichnis**

AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil
ANCOVA	univariate analysis of covariance
ANOVA	univariate analysis of variance
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
ChEIs	Cholinesteraseinhibitoren
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
FAST	Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease
FDG	Fluorodeoxyglukose
FWE	Family Wise Error
GDS	Global Deterioration Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
LKS	Leichte kognitive Störung
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MANCOVA	multivariate analysis of covariance
MCI	mild cognitive impairment
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomografie
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders of Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET	Positronenemissionstomografie
QoL-AD	Quality of life - Alzheimer's Disease
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SimA	Selbständigkeit im höheren Lebensalter
SPM	Statistical Parametric Mapping
TMT	Trail Making Test

## 1 Zusammenfassung

Kognitionsbezogene Intervention bei Alzheimer-Krankheit stellt einen wesentlichen nicht-pharmakologischen Baustein bei der Behandlung der Alzheimer-Demenz (AD) dar. Die Ergebnisse bisheriger Studien weisen auf die Wirksamkeit von kognitiver Intervention bei leicht- bis mittelgradiger AD sowie bei leichter kognitiver Störung (LKS), einem möglichen Prodromalstadium der AD, hin (V. C. Buschert, Teipel, Hampel, & Buerger, 2009). Darüber hinaus gilt kognitives Training bei kognitiv gesunden älteren Menschen hinsichtlich eines reduzierten Risikos für eine demenzielle Erkrankung im weiteren Verlauf als sinnvoll und nutzbringend (M. Valenzuela & Sachdev, 2009).

Bisher stand kein standardisiertes effektives kognitives Interventionsprogramm zur Verfügung, das den kognitiven und funktionalen Ressourcen in spezifischen Krankheitsstadien der AD Rechnung trägt. Deshalb wurde eine kognitive Intervention zur Erhaltung, Reaktivierung und Förderung verschiedener kognitiver und nicht-kognitiver Funktionen für Menschen mit amnestischer LKS (aLKS) nach den Petersen-Kriterien (R. C. Petersen, et al., 1999) und leichtgradiger AD nach DSM-IV/NINCDS-ADRDA (McKhann, 2002; Saß & Houben, 1996) auf Basis komplementärer theoretischer Grundlagen (Theorie der kognitiven Reserve (Y. Stern, 2006), Theorie der Retrogenese (Reisberg, et al., 2002)) entwickelt. Für die Programme wurden detaillierte Stundenprotokolle für je 20 Einheiten à 120 Minuten konzipiert. Diese beinhaltet neben klassischen Elementen eines Gedächtnistrainings (Erlernen und Üben spezifischer Gedächtnisstrategien, Aufgaben zur Aktivierung spezifischer kognitiver Funktionen) auch Aufgaben zur Aktivierung von Alltagsfähigkeiten und Elemente, die besonders die soziale Interaktion fördern wie z.B. Gesprächsrunde, Übungen zu Biografie, Fantasie & Kreativität sowie psychomotorische und Entspannungselemente. Der Vermittlung von Grundlagenwissen über Gedächtnisprozesse, über altersassoziierte Veränderungen von Gedächtnisfunktionen sowie über die Alzheimer-Krankheit wird ebenfalls Bedeutung beigemessen. Die Interventionsprotokolle, die manualisierten Abläufen folgen, orientieren sich am stadienspezifischen Funktionsniveau und unterscheiden sich hinsichtlich kognitionsbezogener Schwerpunkte (kognitives Training/kognitive Stimulierung) und hinsichtlich Inhalt, Schweregrad und Komplexität sowie Anzahl und Dauer der angebotenen Übungen. Die Intervention wurde als Gruppenangebot konzipiert, wobei die Gruppengröße für aLKS auf 8-12 Personen, für leichtgradige AD auf 6-10 Personen festgelegt wurde.

Effekte nicht-medikamentöser Interventionsmaßnahmen auf neurobiologischer Grundlage bei bzw. im Vorfeld der AD sind bisher weitgehend unerforscht. Dabei ist von besonderem Interesse, ob eine gezielte kognitive Intervention direkte Effekte auf neuropathologische Korrelate sowie auf Struktur und Funktion neuronaler gedächtnisassoziierter Netzwerke haben kann und ob diese Veränderungen mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen. Deshalb wurde mittels [18F]Fluorodeoxyglukose (FDG) Positronenemissionstomografie (PET) der cerebrale Glukosemetabolismus (regional cerebral metabolic rate of glucose (rCMRglc)) als Maß neuronaler und synaptischer Aktivität bzw. Integrität sowohl im Querschnitt an einer Substichprobe gesunder älterer Menschen untersucht als auch cerebrale Veränderungen von Aktivitätsmustern bei Menschen mit aLKS oder leichtgradiger AD in einem Vergleich prä-/post interventionem ermittelt. Da in der

Pathogenese metabolische Veränderungen erheblich früher nachweisbar sind als strukturelle, sollte die erstmalige Untersuchung mittels  $^{18}\text{F}$ FDG-PET einen wesentlichen Beitrag leisten nachzuweisen, ob die neu entwickelte kognitive Intervention neuronale und synaptische Aktivität verändert und ob diese Veränderung mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergeht.

Die neu entwickelte kognitive Intervention wurde mit Probanden mit aLKS und leichtgradiger Alzheimer-Demenz (AD) durchgeführt und die Effekte des Programms auf neuropsychologischer auf neurobiologischer Ebene überprüft. Primäre Zielvariable auf neuropsychologischer Ebene war das globale kognitive Funktionsniveau, gemessen mit dem Mini Mental Status Test (MMST) und der Alzheimer's Disease Assessment Scale - kognitiver Teil (ADAS-cog). Zusätzliche sekundäre Zielvariablen waren ergänzende kognitive (höhere Aufmerksamkeitsfunktionen, Gedächtnis) und nicht-kognitive Funktionen (Stimmung, Lebensqualität). Die gewählten Verfahren, die bereits mehrfach bei vergleichbaren Interventionsstudien verwendet wurden, sind grundsätzlich geeignet, Veränderungen im Verlauf abzubilden (Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (CIPS). Weyer, 2005). Auf neurobiologischer Ebene erfolgte die Überprüfung mittels  $^{18}\text{F}$ FDG-PET mit Glukosehypometabolismus in AD-relevanten Hirnarealen als Endpunkt. Dazu wurden in einer randomisierten kontrollierten Studie 24 Probanden mit aLKS und 15 Patienten mit leichtgradiger AD in zwei Interventionsgruppen (IGs) und zwei Kontrollgruppen (KGs) zufällig zugeteilt. Teilnehmer der IG nahmen wöchentlich an Interventionseinheiten teil, die auf ihren kognitiven Status zugeschnitten waren, während Teilnehmer der KG schriftliche, sogenannte „Paper-pencil“-Aufgaben für zu Hause erhielten und sich monatlich trafen, um aufgabenbezogene Fragen zu klären und neue Übungen in Empfang zu nehmen. Neuropsychologische Testungen und  $^{18}\text{F}$ FDG-PET wurden bei Baseline sowie nach der 6-monatigen Behandlungsphase bei allen Teilnehmern durchgeführt. Nach der Überprüfung allgemeiner Effekte auf neuropsychologischer Ebene wurde die Stichprobe unterteilt in Patienten mit aLKS und leichtgradiger AD und eine Reihe univariater Kovarianzanalysen (ANCOVAs) durchgeführt. PET-Daten wurden mittels voxelbasierter Auswertung mit Statistical Parametric Mapping (SPM5) durchgeführt, um Behandlungseffekten auf den kortikalen Glukosestoffwechsel der beiden Behandlungsgruppen IG und KG zu ermitteln.

Insgesamt war sowohl die kognitive Interventionsmaßnahme als auch das Design der Studie gut durchführbar und wurde von den Patienten beider Patientengruppen sehr gut angenommen. Nach Beendigung der Studie nach 6 Monaten (Studienende) zeigten sich auf neuropsychologischer Ebene anhand Verlaufs- und Gruppeninteraktionen eine signifikante Verbesserung bei Teilnehmern der IGLKS in Bezug auf den allgemeinen kognitiven Status mittels ADAS-cog ( $p = .02$ ) und die Stimmung (Montgomery Asberg Depression Rating Scale, MADRS,  $p < .01$ ) sowie eine Tendenz in Richtung Signifikanz beim MMST ( $p = .07$ ), beim unmittelbaren Abruf aus dem Gedächtnis (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS,  $p = .08$ ) und bei höheren Aufmerksamkeitsfunktionen (Trail Making Test, Teil B, TMT-B,  $p = .08$ ). Bei Teilnehmern der IGAD ließ sich eine Tendenz in Richtung Signifikanz bei der Interaktion zwischen Gruppe und Verlauf beim TMT-B ( $p = .05$ ) sowie bei der MADRS ( $p = .09$ ) ermitteln.

In der Bildgebung zeigte sich nach 6 Monaten bei Teilnehmern der KGs eine ausgedehnte bilaterale Minderung des Glukosemetabolismus in parietalen, temporalen und frontalen Arealen sowie im Bereich des posterioren Gyrus cinguli. Dagegen ließ sich bei Teilnehmer der IG ein geringerer Abbau des Glukosemetabolismus vor allem im Bereich des bilateral frontalen Kortex und des linken inferioren Temporalkortex ermitteln. Eine „Difference-of-differences“-Analyse konnte weiter zeigen, dass der Glukosehypometabolismus bei Patienten der IG im Vergleich zur den Teilnehmern der KG signifikant abgemildert war mit signifikanten Clustern in rechten parietalen, temporalen, cingulären und frontalen Arealen, und in geringerem Ausmaß im linken superioren Parietal- und Frontalkortex. Eine der neuropsychologischen Auswertung entsprechende weitere Aufteilung der Patientengruppen in LKS- und AD-Subgruppen mit einer Sub-„Difference-of-differences“-Analyse erbrachte ein ähnliches Muster verringerten Glukosehypometabolismus. Darüber hinaus zeigten sich zusätzliche Hirnareale mit geringerem Glukosehypometabolismus bei Teilnehmern der IG<sup>LKS</sup> vor allem im linken präfrontalen Kortex, im inferioren parietalen Kortex, im linken cingulären und rechten anterioren cingulären Kortex sowie im rechten inferioren temporalen Kortex. Dies weist darauf hin, dass Teilnehmer mit LKS mehr von der kognitiven Intervention profitierten als Teilnehmer mit AD.

Insgesamt heben diese Ergebnisse das Potential der FDG-PET hervor, die Progression cerebraler Veränderungen im Rahmen einer AD über einen relativ kurzen Zeitraum hinweg ermitteln zu können und Behandlungseffekte darzustellen. Diese Ergebnisse, die anhand einer relativ kleinen Stichprobe erhoben wurden, ermutigen dazu, die stadienspezifische kognitive Intervention in künftigen Studien mit größeren Fallzahlen durchzuführen und Langzeiteffekte anhand erweiterter (Nach-) Untersuchungszeiträumen zu untersuchen.

## 2 Einleitung

Die Alzheimer Demenz (AD) ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Alter (Weyerer & Bickel, 2007) und stellt eine leidvolle Erfahrung für Betroffene und Angehörige sowie eine enorme Belastung auf individueller und gesellschaftlicher Ebene dar. Könnte der Krankheitsbeginn der AD zum Beispiel durch eine gezielte Intervention zur Aufrechterhaltung des globalen Funktionsniveaus in einem möglichen Prodromalstadium der AD, der leichten kognitiven Störung (LKS), verzögert werden, so könnte dies die Prävalenz verringern und damit enorme persönliche, soziale und ökonomische Entlastungen bewirken. Könnte das globale Funktionsniveau bei Menschen mit leichtgradiger AD durch eine gezielte Intervention stabilisiert werden – z.B. in Kombination mit antedementiv wirkenden Medikamenten – so könnte der Verlust der Selbständigkeit und damit der Eintritt von Hilfs- und Pflegebedürftigkeit hinausgezögert werden.

In einer metaanalytischen Untersuchung (M. J. Valenzuela & Sachdev, 2006a) anhand der Daten von über 29 000 Personen konnte nachgewiesen werden, dass die Odds ratio für die Entwicklung einer Demenz bei Individuen mit größerer kognitiver Reserve („behavioral brain reserve“) im Vergleich zu denen mit einer niedrigeren Reserve bei 0.54 lag ( $p < 0.0001$ ), was einer Abnahme des Risikos um 46% entspricht. Unter den Faktoren, die die kognitive Reserve bedingen, waren stimulierende geistige Aktivitäten der stabilste Faktor, sofern Variablen wie z.B. Ausbildung, Alter und Beschäftigung kontrolliert wurden. Der Effekt einer größeren kognitiven Reserve war bis zu einer mittleren Beobachtungsdauer von 7 Jahren nachweisbar. Die Größenordnung des Effektes ist dabei in etwa dem Effekt einer adäquaten antihypertensiven Therapie auf das Auftreten demenzieller Erkrankungen im Alter vergleichbar (Birkenhager, Forette, Seux, Wang, & Staessen, 2001; Birkenhager, Forette, & Staessen, 2004; M. J. Valenzuela & Sachdev, 2006a) und somit als relevant einzustufen. Es stellt sich die Frage, inwiefern eine gezielte Intervention diesen Effekt auch bei kognitiv bereits beeinträchtigten Menschen im Sinne einer Sekundärprävention bzw. im Rahmen rehabilitativer Maßnahmen bewirken kann. Von besonderem Interesse ist darüber hinaus, ob direkte Interventionseffekte auf neuropathologische Korrelate sowie auf Struktur und Funktion neuronaler gedächtnisassoziierter Netzwerke erzielt werden können und ob diese Veränderungen mit einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit einhergehen. In einem Tiermodell mit genetisch veränderten AD-Mäusen, die einer stimulierenden Umgebung ausgesetzt waren, konnte eine Reduktion von cerebralen A $\beta$ -Ausgangswerten und Amyloid-Ablagerungen gezeigt werden (Lazarov, et al., 2005). Außerdem konnte der Nachweis erbracht werden, dass die stimulierende Umgebung zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt (Jankowsky, et al., 2005). Darüber hinaus ist von Interesse, inwiefern auch das globale Funktionsniveau bei Menschen mit leichtgradiger AD stabilisiert und der weitere Verlust von Selbständigkeit hinausgezögert werden kann.

Nachweise für die Nützlichkeit kognitionsbezogener Maßnahmen kommen aus verschiedenen Forschungsrichtungen. Bei gesunden älteren Menschen konnte empirisch nachgewiesen werden, dass sie über eine kognitive Reservekapazität zur Leistungssteigerung verfügen (Baltes, Sowarka, & Kliegl, 1989; Fleischmann, 1993; W. D. Oswald, Rupperecht, Gunzelmann, & Tritt, 1996; Y. Stern, 2002; Y. Stern, et al., 2005).

Voraussetzung dafür ist eine strukturelle und funktionelle Plastizität neuronaler Netzwerke, die das Erlernen neuer Inhalte sowie den Erwerb neuer Strategien ermöglicht. Demenzielle Erkrankungen schädigen Nervenzellen und neuronale Netzwerke und reduzieren bereits in einem frühen Stadium die Plastizität und damit kognitive Kapazitätsreserven (Y. Stern, 2006). Es stellt sich die Frage, ob neurodegenerative Abbauprozesse zumindest teilweise reversibel sind und sich kognitive Interventionsprogramme in den verschiedenen Stadien der Erkrankung als erfolgreich erweisen können.

Die Ergebnisse bisheriger Studien weisen auf die Wirksamkeit von kognitiver Intervention bei leichtgradiger AD sowie bei leichter kognitiver Störung (LKS), einem möglichen Prodromalstadium der AD hin (V. C. Buschert, et al., 2009). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass kognitives Training bei gesunden älteren Menschen das Risiko für eine demenzielle Erkrankung im Verlauf reduziert (M. Valenzuela & Sachdev, 2009). Derzeit stehen keine effektiven, standardisierten kognitiven Interventionsprogramme zur Verfügung, die den kognitiven und funktionalen Ressourcen in spezifischen Krankheitsstadien der AD Rechnung tragen. Evaluiert wurden bislang ausschließlich Interventionen mit nicht deutschsprachigem Material. Ein stadiengerechtes, wissenschaftlich evaluiertes Interventionsprogramm für Patienten mit leichter kognitiver Störung oder leichtgradiger AD in deutscher Sprache existiert bisher nicht. Selbst unspezifische kognitionsbezogene Maßnahmen können Patienten mit manifester Alzheimer-Erkrankung nach eigenen Recherchen derzeit nur an wenigen spezialisierten Einrichtungen in Anspruch nehmen (V. Buschert, 2006). Im Zuge von Früherkennung und -diagnose steigen das Interesse und der Bedarf von Betroffenen und Angehörigen vor allem an nicht-pharmakologischen psychologischen Therapieansätzen. Die Frühintervention ist von besonderer Bedeutung, da der Einsatz pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapiemaßnahmen wie z. B. kognitives Training zu diesem Zeitpunkt am wirksamsten ist. Es besteht die Notwendigkeit, ein geeignetes Trainingsprogramm zu konzipieren und zu evaluieren und Betroffenen zu einem frühen Zeitpunkt im Sinne einer sekundären Prävention bzw. rehabilitativen Maßnahme anzubieten.

Die vorliegende Arbeit ist folgendermaßen aufgebaut:

In Kapitel 3 werden zunächst wesentliche Informationen über Pathologie, Epidemiologie und Verlauf der Alzheimer-Krankheit und deren möglichem Prodromalstadium mit stadienspezifischen Fähigkeiten und Bedürfnissen der Betroffenen vermittelt. Abschließend wird ein Überblick über den aktuellen Stand in der Literatur zu kognitiven Interventionsmaßnahmen bei AD gegeben. In Kapitel 4 werden dann wissenschaftliche Grundlagen beschrieben, die für die Konzeption einer stadienspezifischen Intervention im Rahmen einer Alzheimer-Krankheit eine wesentliche Voraussetzung darstellen. Die wissenschaftlich begründete Annahme einer kognitiven Reserve auch im Rahmen bereits manifester degenerativer cerebraler Erkrankungen stellt die Grundvoraussetzung für die Konzeption und erfolgreiche Durchführung einer kognitiven Intervention bei AD dar. Kenntnisse über Gedächtnisprozesse sowie über altersassoziierte und pathologische Veränderung von Gedächtnisfunktionen liefern wichtige Hinweise für Aufbau und Inhalte der kognitiven Interventionsmaßnahme. Umgesetzt werden die dargestellten theoretischen Grundlagen und praktischen Handlungsaufforderungen

---

anschließend in der Konzeption der stadienspezifischen kognitiven Intervention. In Kapitel 5 erfolgt dann die Beschreibung der Methode mit Studiendesign, Stichprobe, Randomisierung, statistische Analyse neuropsychologischer und neurobiologischer Daten, in Kapitel 6 die Darstellung der Ergebnisse und in Kapitel 7 die abschließende Diskussion.

Der Einfachheit halber werden in der vorliegenden Arbeit männliche Personenbezeichnungen (z.B. Patient, Teilnehmer) verwendet. Unter diesen Bezeichnungen werden sowohl weibliche als auch männliche Personen zusammengefasst.

### 3 Grundlagen

#### 3.1 Alzheimer-Demenz (AD) und leichte kognitive Störung (LKS)

##### 3.1.1 Alzheimer Demenz (AD)

Demenzkrankungen gehören zu den häufigsten und folgenreichsten psychiatrischen Erkrankungen im höheren Alter und erlangen vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung zunehmend eine gesellschaftlich und volkswirtschaftlich relevante Dimension. Die mittlere Prävalenz der Demenz bei über 65-Jährigen in Deutschland liegt zwischen 6 und knapp 9%, im Mittel bei 6,8% (H. Bickel, 2005; Weyerer & Bickel, 2007). Die Zahl der Erkrankten liegt unter Einbeziehung leichter Formen der Demenz in Deutschland bei etwa 1,1 Mio. Die altersspezifische Prävalenz nimmt von 1,2% bei den 65-69-Jährigen auf 34,6% bei den über 90-Jährigen exponentiell zu. Als Folge der demographischen Entwicklung wird die Zahl der Erkrankten von gut 1,8 Mio im Jahr 2030 auf über 2,6 Mio im Jahr 2050 ansteigen. Das jährliche Neuerkrankungsrisiko liegt bei über 65-Jährigen bei einer mittleren jährlichen Rate von 1,8% (ca. 280 000 Neuerkrankungen pro Jahr). Etwa ein Drittel der heute lebenden über 65-Jährigen wird demnach im weiteren Verlauf an einer Demenz erkranken (H. Bickel, 2001; H. Bickel, 2005; Weyerer & Bickel, 2007). In den Staaten der Europäischen Union gibt es nach Schätzungen von Alzheimer Europe insgesamt knapp 6 Mio. Erkrankte. Weltweit wird die Krankenzahl gegenwärtig von Alzheimer's Disease International mit wenigstens 24 Mio. Menschen beziffert (H. Bickel, 2005).

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist mit einem Anteil von rund zwei Dritteln oder etwa 650 000 Erkrankten die häufigste Demenzform, gefolgt von vaskulären Demenzen und degenerativ-vaskulären Mischformen mit 15-30%. Die übrigen Formen wie beispielsweise Lewy-Body-Demenz, Fronto-temporale Demenz, Demenz bei Parkinson und sonstige Demenzen machen etwa einen Anteil von 15% der Krankheitsfälle aus (H. Bickel, 2005). Die AD ist nach ICD-10/NINCDS-ADRDA definiert durch den fortschreitenden Abbau kognitiver Fähigkeiten sowie daraus resultierender Alltagsbeeinträchtigung und zunehmendem Verlust von Selbständigkeit. Erste Anzeichen zeigen sich in einem diskreten Gedächtnisverlust, der sich hin zu tief greifenden Gedächtnisstörungen, kognitiven Dysfunktionen und Verhaltens- und affektiven Auffälligkeiten verschlechtert, die die Fähigkeit des Patienten, alltäglichen Anforderungen zu bewältigen, beeinträchtigen. Als Folge davon benötigen die Patienten im Verlauf zunehmend Unterstützung und Pflege bis hin zu einer 24-Stunden-Betreuung in den finalen Stadien der Erkrankung. In Übersicht 1 wird der Verlauf einer Demenz vom Alzheimer Typ in der international anerkannten Global Deterioration Scale, GDS (Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1982, 1988) von Stadien normaler Leistungsfähigkeit (GDS Stadien 1 und 2) über ein Übergangs- bzw. Prodromalstadium (GDS Stadium 3; LKS), das dem Konzept des „mild cognitive impairment“ (leichte kognitive Störung) nach den Petersen-Kriterien entspricht (R. C. Petersen, et al., 1999) (vgl. Kapitel 3.1.2), zu den Stadien des demenziellen Abbaus (GDS Stadien 4 – 7) beschrieben.

Übersicht 1 Global Deterioration Scale nach Reisberg

Stadium	Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit
1	<b>Keine kognitiven Leistungseinbußen</b> Keine subjektiven Hinweise auf ein Gedächtnisdefizit; im klinischen Interview wird kein Gedächtnisdefizit evident.
2	<b>Zweifelhafte kognitive Leistungseinbuße</b> Subjektive Klagen über Defizite, am häufigsten in nachfolgenden Bereichen: a) vergisst, wo vertraute Gegenstände abgelegt wurden; b) vergisst früher gut bekannte Namen; keine objektiven Zeichen eines Gedächtnisdefizits im klinischen Interview; keine objektivierbaren Defizite im Beruf oder im sozialen Umfeld; angemessenes Verhalten unter Berücksichtigung der Symptomatik
3	<b>Geringe kognitive Leistungseinbuße</b> Erste eindeutige Defizite manifestieren sich in mehr als einem der nachfolgenden Bereiche: a) Patient(in) kann sich an einem fremden Ort nicht zurechtfinden; b) Mitarbeiter(innen) bemerken die reduzierte Arbeitsleistung; c) Freunde und Bekannte merken Wortfindungsstörungen und Schwierigkeiten, die Namen von Bekannten zu erinnern; d) der/die Patient(in) behält nur einen geringen Teil einer gelesenen Textpassage; e) der/die Patient(in) kann sich Namen bei der Vorstellung neuer Personen schlechter merken; f) Patient(in) verlegt oder verliert Wertgegenstände; g) während der klinischen Testung wird ein Konzentrationsdefizit evident; objektive Gedächtnisdefizite lassen sich nur in einem ausführlichen klinischen Interview bzw. in psychometrischen Tests finden; verringerte Leistungsfähigkeit im Beruf oder im sozialen Umfeld; der/die Patient(in) beginnt, Defizite zu verleugnen; geringe bis mittelgradige Angst begleiten die Symptome
4	<b>Mäßige kognitive Leistungseinbußen</b> Im sorgfältig durchgeführten klinischen Interview manifestieren sich eindeutige Defizite in folgenden Bereichen: a) Kenntnisse aktueller oder kurz zurückliegender Ereignisse; b) Erinnern des eigenen Lebenslaufs; c) Konzentration bei den Aufgaben mit serieller Substraktion; d) Fähigkeit, sich an unbekanntem Orten zurechtzufinden oder mit Geld umzugehen usw.; Unfähigkeit, komplexe Aufgaben durchzuführen; das Verleugnen von Defiziten ist die dominierende Abwehrstrategie; der Affekt verflacht, und der/die Patient(in) beginnt, Situationen mit höheren Anforderungen zu vermeiden
5	<b>Mittelschwere kognitive Leistungseinbußen</b> Die/der Patient(in) kann ohne fremde Hilfe nicht mehr zurechtkommen; Sie/er kann sich während des Interviews kaum an relevante Aspekte seines Lebens erinnern, z.B. an die Adresse, die langjährige Telefonnummer, die Namen naher Familienangehöriger (wie die der Enkel), den Namen der Schule, die sie/er zuletzt besucht hat; Häufig ist Desorientierung zur Zeit (Datum, Wochentag, Jahreszeit etc.) oder zum Ort; eine gebildete Person kann Schwierigkeiten haben, beginnend bei 40 in Vierschritten oder beginnend bei 20 in Zweierschritten rückwärts zu zählen; Patienten dieses Stadiums erinnern allerdings noch einige Fakten, die sie selbst oder andere betreffen; sie erinnern ihren Namen ebenso gut wie den des/der Ehepartner(in) oder der Kinder; sie brauchen keine Hilfe beim Toilettengang oder Essen, können aber Schwierigkeiten bei der Auswahl situationsgerechter Kleidung haben (z.B. Hausschuhe für den Waldspaziergang wählen);
6	<b>Schwere kognitive Leistungseinbußen</b> kann gelegentlich den Namen der/des Ehegatten(in) vergessen, von dem ihr/sein Überleben abhängt; keine Kenntnis kurz zurück liegender Ereignisse und eigener Erfahrungen; lückenhafte Erinnerung an die eigene Vergangenheit; Jahreszeiten und zeitliche Veränderungen werden z.B. nicht mehr wahrgenommen; kann Schwierigkeiten haben, von 10 bis 1 rückwärts zu zählen; gelegentlich sogar beim Vorwärtszählen von 1 bis 10; benötigt Hilfe bei alltäglichen Verrichtungen, kann z.B. inkontinent werden oder Hilfe benötigen, um sich an bekannten Orten zurechtzufinden; gelegentlich gelingt es aber auch ohne Hilfe; der Tag-Nacht-Rhythmus ist häufig gestört; beinahe immer wird der eigene Name erinnert; häufig können noch bekannte von unbekanntem Personen unterschieden werden; Persönlichkeitsveränderungen und Gefühlsstörungen treten in den Vordergrund; sehr variabel ausgeprägte Störungen sind: a) Verfolgungsgedanken, z. B. wird der Betreuungsperson Betrug und Diebstahl unterstellt oder mit imaginären Personen oder dem eigenen Spiegelbild gesprochen; b) Zwangssymptome, z.B. wird ständig ein und der selbe Gegenstand gereinigt; c) Angstsymptome, Unruhe und aus der Vergangenheit nicht bekanntes aggressives Verhalten können auftreten; d) fehlender Willensantrieb, z.B. kann erwünschtes Verhalten nicht mehr in die Tat umgesetzt werden, weil der Gedankengang dazu nicht mehr lange genug im Kopf behalten werden kann
7	<b>Sehr schwere kognitive Leistungseinbuße</b> häufig totaler Sprachverlust; gelegentlich sind noch sprachliche Automatismen erhalten; Harninkontinenz; ist auf Hilfe beim Toilettengang und Essen angewiesen; Verlust grundlegender psychomotorischer Fähigkeiten, kann z.B. nicht mehr laufen; das Gehirn scheint den Körper nicht mehr steuern zu können; häufig finden sich generalisierte und fokale neurologische Symptome

Vorliegen eines demenziellen Syndroms

Quelle: Reisberg, Ferris, de Leon, &amp; Crook, 1982

Bei leicht- und mittelgradiger AD ist derzeit die pharmakologische Behandlung mit Cholinesteraseinhibitoren (ChEIs) indiziert, deren Wirksamkeit hinsichtlich zeitlich begrenzter symptomatischer Behandlung des kognitiven Abbaus und der Alltagsfähigkeiten nachgewiesen ist (IQWiG, 2007; Omerovic, Hampel, Teipel, & Buerger,

2007). Weiter ist für das mittel- bis schwergradige Stadium die Behandlung mit Memantine, einer Substanz mit neuroprotektiver Wirkung, angezeigt. Die Kombinationstherapie von ChEIs und Memantine befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung. Das Ausmaß der Wirksamkeit der derzeit verfügbaren Substanzen wird jedoch noch nicht als befriedigend eingeschätzt, so dass intensiv nach neuen und ergänzenden Strategien gesucht wird (Omerovic, et al., 2007). Dabei wird zunehmend ein multifaktorieller Ansatz vorgeschlagen. Dieser besteht aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionsmaßnahmen, die das kognitive und affektive Niveau sowie das globale Funktionsniveaus von Alzheimer-Patienten optimieren und so weit wie möglich deren Bedürfnisse und die ihrer Angehörigen einbeziehen (L. Clare, Woods, Moniz Cook, Orrell, & Spector, 2003a). Inzwischen werden kognitionsbezogene Interventionen als sinnvolle Maßnahme im Katalog der nicht-medikamentösen therapeutischen Ansätze gemäß der S3-Leitlinien „Demenzen“ der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aufgeführt (verfügbar unter: [www.dgn.org](http://www.dgn.org)). Die NICE-guideline (Leitlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)) zur Behandlung der AD empfehlen für Patienten mit leicht- und mittelgradiger AD als nicht-medikamentöse Intervention die Teilnahme an kognitiven Stimulierungsprogrammen.

### 3.1.2 Leichte kognitive Störung (LKS)

Die leichte kognitive Störung (LKS) bezeichnet ein mögliches Prodromalstadium der AD bzw. ein Übergangsstadium mit ersten Symptomen einer kognitiven Beeinträchtigung zwischen altersentsprechenden kognitiven Leistungen und einer beginnenden demenziellen Erkrankung. Es existieren zahlreiche Definitionen, die sich hinsichtlich des kognitiven Status, Methoden der Operationalisierung, Grad der Alltagsbeeinträchtigung sowie Beeinträchtigung in nicht Gedächtnisbereichen unterscheiden (Stephan, Matthews, McKeith, Bond, & Brayne, 2007). Nach Petersen und Kollegen ist LKS oder „mild cognitive impairment“ (MCI) definiert als eine subjektiv empfundene und objektiv nachweisbare kognitive Störung, die keine wesentliche Beeinträchtigung der Alltagsfähigkeit sowie der psychosozialen Kompetenz zur Folge hat und damit nicht die Kriterien für den Nachweis einer Demenz nach ICD-10 oder DSM-IV erfüllt (R. C. Petersen, et al., 1999). Die Prävalenz für LKS liegt zwischen 3 und 19% bei den über 65-Jährigen (Gauthier, et al., 2006). Angaben über die jährliche Konversionsrate von LKS in eine AD sind sehr unterschiedlich (Geslani, Tierney, Herrmann, & Szalai, 2005; Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; R. C. Petersen, et al., 2001). Einer aktuellen Meta-Analyse zufolge entwickeln 5-10% der Menschen mit amnestischer LKS pro Jahr eine AD, so dass diese im Vergleich zur altersgleichen Normalbevölkerung – 2% entwickeln pro Jahr eine Demenz – als Risikogruppe anzusehen sind (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Aus epidemiologischen Gründen ist die Mehrzahl der sich entwickelnden Demenzen (60-70%) durch die Alzheimer-Krankheit verursacht. Im Gegensatz zu früheren Annahmen, dass jeder Betroffenen mit aLKS früher oder später an einer Demenz erkrankt (Geslani, et al., 2005), deuten neuere Erkenntnissen darauf hin, dass ein Großteil der Betroffenen mit aLKS auch nach 10 Jahren Follow-up Untersuchung kein Demenzsyndrom entwickelt (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Damit ist das Konzept der aLKS als mögliches, jedoch nicht zwingend als Prodromalstadium einer AD anzusehen.

Das klinische Bild der leichten kognitiven Störung lässt sich in einen amnestischen und einen nicht-amnestischen Typ unterscheiden (Gauthier, et al., 2006; R. C. Petersen, et al., 2001) (vgl. Übersicht 2). Der amnestische Subtyp ist entweder durch reine Gedächtnisstörungen („amnestisch single“) oder durch zusätzliche weitere kognitive Defizite gekennzeichnet (‘amnestisch plus’), wobei letzterer am häufigsten vorkommt und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer AD aufweist. Auch wenn die Diagnose einer amnestischen LKS keine sichere Prädiktion für den Verlauf in Richtung Demenz und hierbei meist eine AD erlaubt (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009), gilt diese Patientengruppe dennoch als Risikogruppe und erfordert besondere diagnostische und therapeutische Aufmerksamkeit.

**Übersicht 2** Leichte kognitive Störung: klinische Subtypen und mögliche Ursachen

Klinische Klassifikation	Amnestische LKS		Nicht-amnestisch LKS	
	Einzelner Bereich "amnestisch single"	Mehrfache Bereiche "amnestisch plus"	Einzelner Bereich "nicht-amnestisch single"	Mehrfache Bereiche "nicht-amnestisch plus"
<b>Subtypen</b>				
<b>Ursachen</b>				
neurodegenerativ	Alzheimer Krankheit	Alzheimer Krankheit	Frontotemporale Demenz	Demenz mit Lewy bodies
vaskulär		Vaskulär Demenz		Vaskuläre Demenz
psychiatrisch	Depression	Depression		

Quelle: (R. C. Petersen & Morris, 2005)

Für die spezifische Behandlung der Symptome bei LKS gibt es derzeit keine zugelassene medikamentöse Therapie. Symptomatische medikamentöse Therapieversuche mit bei AD indizierten ChEIs waren nicht erfolgreich (Gauthier, 2004). Weiter existieren bisher keine speziellen Trainingsprogramme zur Unterstützung beeinträchtigter Hirnleistungsfunktionen. Darum sind jetzt therapeutische nicht-medikamentöse Interventionsmaßnahmen nötig, die auf die Erhaltung und Förderung des globalen Funktionsniveaus, kognitiver Funktionen, der Selbständigkeit und des emotionalen Wohlbefinden der betroffenen Patienten zu einem möglichst frühen Zeitpunkt hinarbeiten.

Die Frühdiagnose einer Demenz bzw. die frühzeitige Erkennung von Risikopatienten ist neben der ursächlichen Behandlung sekundärer Demenzen und der Inanspruchnahme beratender Angebote wichtig, da die Betroffenen zu einem möglichst frühen Zeitpunkt pharmakologische und nicht-pharmakologische präventive bzw. rehabilitative Therapiemaßnahmen wie z. B. kognitive Intervention nutzen können, die möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr wirksam und sinnvoll einsetzbar sind. Parallel zum derzeit beobachteten Trend früher Diagnose und Aufklärung besteht ein zunehmendes Interesse von Betroffenen und Angehörigen nach nicht-pharmakologischen, psychologischen Therapiemaßnahmen zur Verbesserung kognitiver Beeinträchtigungen im Rahmen demenzieller Erkrankungen.

## 3.2 Kognitionsbezogene Interventionsmaßnahmen bei AD

### 3.2.1 Begriffliche Bestimmungen

Hinsichtlich kognitiver Maßnahmen bei AD werden in der Literatur Begriffe wie kognitives Training, kognitive Rehabilitation, kognitive Stimulierung, Gedächtnistraining, Gedächtnisrehabilitation sowie Gedächtnisstimulation synonym verwendet. Nach einer Definition von Clare & Woods haben kognitives Training und kognitive Rehabilitation jedoch unterschiedliche Ansätze und Ziele, die sich wiederum von kognitiver Stimulierung unterscheiden (L. Clare & Woods, 2004) (vgl. Übersicht 3).

**Übersicht 3** Definitionen kognitionsbezogener Interventionen

Kognitives Training	Kognitive Rehabilitation	Kognitive Stimulierung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• angeleitetes Bearbeiten einer Reihe standardisierter Aufgaben, die bestimmte kognitive Funktionen wie z.B. Gedächtnis, Aufmerksamkeit oder Problemlösen widerspiegeln sowie Vermittlung und Üben spezifischer Gedächtnisstrategien</li> <li>• über die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten werden die Bewältigung alltäglicher Aufgaben sowie eine selbständige Lebensführung unterstützt</li> <li>• Annahme einer Generalisierung von Effekten, die über die unmittelbar trainierten Bereiche hinausgehen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• individualisierten, weitaus umfassenderen Ansatz zur Unterstützung von Menschen mit Demenz und deren Familien, indem in Zusammenarbeit mit professionellen Mitarbeitern im Rahmen der medizinischen Versorgung patientenbezogene Ziele und entsprechende Strategien ermittelt und eingesetzt werden.</li> <li>• Schwerpunkt liegt nicht auf einer Leistungssteigerung kognitiver Funktionen an sich, sondern darauf, das Funktionsniveau im alltäglichen Kontext zu verbessern</li> <li>• keine Annahme, dass eine Veränderung in einer bestimmten Situation gleichsam eine Verallgemeinerung auf andere Situationen impliziert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschäftigung mit einer Reihe von Aktivitäten und Gesprächen, die auf eine allgemeine Verbesserung des kognitiven und sozialen Funktionsniveaus zielen</li> <li>• findet gewöhnlich im Rahmen eines Gruppenangebots statt</li> </ul>

Quelle: (L. Clare, et al., 2003a)

Eine definitionsgemäße Einordnung von kognitiven Interventionsmaßnahmen ist jedoch schwierig, da es in einigen Fällen zu Überschneidungen kommen kann.

### 3.2.2 Kognitionsbezogene Maßnahmen bei AD

Grundsätzlich zielen kognitionsbezogene Maßnahmen mit einem therapeutischen Anliegen bei älteren Menschen darauf hin, hinsichtlich des kognitiven Alterungsprozesses sensible Funktionen durch Training beizubehalten, auf das Ausgangsniveau zurückzuführen oder gegenüber dem Ausgangsniveau zu optimieren. Die Grundannahme beruht darauf, dass durch regelmäßiges Üben kognitiver Funktionen über eine Verbesserung der Teilleistungen hinaus auch positive Transfereffekte auf das globale Funktionsniveau zu erzielen sind. Dadurch sollen Kompetenzen aufgebaut werden, die die Bewältigung alltäglicher Aufgaben und eine selbständige Lebensführung unterstützen (L. Clare, et al., 2003a; Fleischmann, 2001; Frank & Konta, 2005; Gurka & Marksteiner, 2002; Knopf, 2001). Kognitive Intervention zielt also unmittelbar auf eine Verbesserung der kognitiven Funktionen und mittelbar auf die Gesamtbefindlichkeit der Betroffenen. Im Sinne einer präventiven Maßnahme bei AD sind kognitionsbezogene Interventionen bei gesunden älteren Menschen in

Longitudinalstudien, die Effekte auf die Konversion in eine Demenz abbilden, sinnvoll (M. Valenzuela & Sachdev, 2009).

In verschiedenen Studien über Gedächtnis und Lernen konnte gezeigt werden, dass demenziell erkrankte Menschen unter bestimmten Bedingungen, mit entsprechender Unterstützung sowie ausreichend Zeit in der Lage sind zu lernen, d.h. Informationen aufzunehmen und zu speichern (Backman, 1992; L. Bäckman, 1996). Trotz des Ausmaßes der Beeinträchtigungen des expliziten Gedächtnisses (bewusste Erinnerungen) bei bereits leichtgradigem Stadium der AD sind bestimmte Bereiche des impliziten Gedächtnisses (unbewusste Erinnerung) noch relativ intakt. Betrachtet man das Gedächtnis als System mit verschiedenen Subsystemen, so ist vor allem das episodische Gedächtnis, in dem Erlebnisse der eigenen Autobiografie mit klarem Raum- und Zeitbezug abgespeichert sind, im frühen Stadium der AD betroffen (L. Bäckman, Small BJ, 1998). Andere Subsysteme wie beispielsweise das semantische Gedächtnis, das Fakten- und Allgemeinwissen beinhaltet, das Priming, das zu einer besseren Wiedererkennungslleistung von zuvor (unbewusst) Wahrgenommenen steht sowie das prozedurale Gedächtnis, das motorische Fertigkeiten und routinierte Bewegungen umfasst, scheinen dagegen noch weitgehend intakt bzw. nur geringfügig beeinträchtigt zu sein (Pritzel, 2003; Werheid & Thone-Otto, 2006). Betrachtet man das Gedächtnis als Ablauf von Prozessen der Einspeicherung, der Konsolidierung und des Abrufs von Gedächtnisinhalten, so liegen die Hauptschwierigkeiten bei leichtgradiger AD bei der Einspeicherung und Bildung neuer Gedächtnisinhalte (vgl. Kapitel 4.2.5).

Kognitionsbezogene Interventionen bei AD sollten auf Strategien und Methoden abzielen, die auf weitgehend erhaltenen Bereichen der Gedächtnisleistung aufbauen sowie alternative Wege zur Kompensation besonders beeinträchtigter Gedächtnisleistungen erarbeiten. Angesichts des progredienten Charakters der AD und dem möglichen Prodromalstadium LKS muss die Erfolgsdefinition dahingehend erfolgen, dass eine kognitionsbezogenen Intervention nicht nur dann als erfolgreich eingestuft wird, wenn die therapeutische Maßnahme zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit führt, sondern auch dann, wenn eine Stabilisierung im Sinne gleich bleibender Leistungen im Verlauf erreicht werden kann (Pientka, 2001). Als Wirkungshypothesen von kognitiver Intervention bei bereits geschädigten neuronalen Strukturen im Rahmen einer organischen Hirnschädigung werden spontane Erholungsprozesse, Rückbildung sekundärer Schädigungssymptome, redundante neuronale Informationsspeicherung, Substitution geschädigter Regionen sowie Kollateralensprossung als grundlegende endogene Prozesse genannt (Fleischmann, 2001). Ob diese Wirkungshypothesen auch für neurodegenerative Erkrankungen des Gehirns zutreffen können, ist bisher nicht geklärt. Bei gesunden älteren Menschen konnte gezeigt werden, dass sich das Gehirn, bedingt durch Training und Routine, über verschiedene Niveaus von molekularen und synaptischen Strukturen bis hin zu großflächigen neuronalen Netzen beträchtlich systemisch verändern kann (Buonomano & Merzenich, 1998). Es stellt sich die Frage, ob die durch Training und Routine bedingten anatomischen, chemischen und funktionalen Veränderungen bei gesunden Älteren den Mechanismen entsprechen, die im Rahmen der Rehabilitation nach traumatischen oder ischämischen Hirnschädigungen beobachtet werden. Diese Kenntnisse könnten einen

entscheidenden Beitrag leisten, um mögliche interventionsbedingte Mechanismen hinsichtlich Neuroplastizität und Neurogenese bei beeinträchtigten - oder Fehlfunktionen des Gehirns im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen zu verstehen.

Das theoretische Ziel von Gedächtnisstrategien ist die Verbesserung oder Unterstützung beeinträchtigter Funktionen um neues Lernen zu ermöglichen. Für kognitive Interventionsmaßnahmen bei Patienten mit AD wurden zum Teil bereits existierende Techniken und Methoden, die sich beispielsweise bei hirnerkrankten Patienten, nach ischämischen Insulten oder bei Menschen mit Lernschwierigkeiten bereits bewährt hatten, aufgegriffen und weiter entwickelt (B. Wilson, 1999). Einige Strategien zielen auf die Unterstützung von Einspeicherungsprozessen (Grandmaison & Simard, 2003) wie z.B. die spezifische Einspeicherung mit (kognitiver) Unterstützung bei episodischen Gedächtnisprozessen (encoding specificity strategies with cognitive support in episodic remembering) (Tulving, 1973), das bildhafte Vorstellen (visual imagery techniques) (Breuil, Rotrou, & Forette, 1994) oder das fehlervermeidende Lernen (errorless-learning approach) (B. Wilson, Baddeley, Evans, & Shiel, 1994). Beim „Errorless-learning“-Ansatz, bei dem es sich eher um ein Trainingsprinzip als um eine Methode handelt, sollen Fehler (Interferenzen) bereits im eigentlichen Lernvorgang vermieden werden. Frustration und Demotivation sollen durch richtige Antworten vermieden werden. Andere Strategien unterstützen Abrufprozesse (Grandmaison & Simard, 2003) wie z.B. das Wiederholen nach ansteigenden Zeitintervallen bzw. die schrittweise Ausdehnung der Behaltensintervalle (spaced retrieval technique oder auch expanding rehearsal method genannt) (Camp, 1989; Landauer, 1978), das Ausschleichen von Hinweisreizen (vanishing cues technique) (Glisky, Schacter, & Tulving, 1986) sowie der Einsatz elektronischer und nicht elektronischer externer Gedächtnishilfen wie z.B. Kalender oder Notebook (external memory aid) (B. A. Wilson, Evans, Emslie, & Malinek, 1997). Weitere Strategien zielen mittels Stimulierung sensorimotorischer Fertigkeiten (sensorimotor skill stimulation) auf die Trainierbarkeit des prozeduralen Gedächtnisses zur Verbesserung der Alltagsfähigkeit oder beziehen beim „dyadic approach“ Angehörige oder Bezugspersonen von Patienten mit AD im Sinne einer interagierenden Zweiergruppe bei der stetigen Anwendung verschiedener Strategien zur Verbesserung kognitiver- und Gedächtnisleistungen mit ein. Die verschiedenen Techniken können individuell oder in Kombination angewendet werden. So wird beispielsweise der „Errorless-learning“-Ansatz häufig mit der „Spaced-retrieval“-Methode kombiniert oder die Angehörigen ergänzend zu einem kognitiven Training mit als Co-Therapeuten einbezogen.

### **3.2.3 Kognitionsbezogene Maßnahmen bei LKS**

Für das mögliche Prodromalstadium der AD existieren bisher keine speziellen Trainingsprogramme oder ausgewiesene Methoden oder Techniken zur Unterstützung beeinträchtigter Hirnleistungsfunktionen. Aufgrund der geforderten objektivierbaren Gedächtnisbeeinträchtigungen scheint ein Trainingsprogramm für gesunde ältere Menschen für Patienten dieser Risikogruppe *nicht mehr*, kognitionsbezogene Maßnahmen für Menschen mit AD jedoch *noch nicht* geeignet. Bisherige Untersuchungen zu kognitiver Intervention bei LKS zielen auf eine Verbesserung des episodischen Gedächtnisses durch Vermittlung und Üben verschiedener

Gedächtnisstrategien (Belleville, 2008; Belleville, et al., 2006), Wissensvermittlung über Gedächtnisbeeinträchtigungen (Belleville, et al., 2006; Rapp, Brenes, & Marsh, 2002) oder computergestütztes Training verschiedener kognitiver Funktionen (Cipriani, Bianchetti, & Trabucchi, 2006; Rozzini, et al., 2007; Talassi, et al., 2007). Bei der Überprüfung der Wirksamkeit der Intervention sind aufgrund geringer kognitiver Einschränkungen sowie per definitionem keiner bzw. geringfügiger Beeinträchtigung von Alltagsfähigkeiten bei Anwendung AD-spezifischer Erfolgsmaße grundsätzlich „Deckeneffekte“ zu befürchten. Der entscheidende Endpunkt einer kognitionsbezogenen Maßnahme bei LKS sollte die Konversion in eine Demenz sein. Die Untersuchung des Endpunktes Konversion als entscheidendes Erfolgsmaß setzt aber wesentlich größere Stichproben und längere Beobachtungsdauern voraus.

### **3.3 Wirksamkeitsnachweise kognitionsbezogener Maßnahmen**

#### **3.3.1 Wirksamkeit kognitionsbezogener Maßnahmen bei gesunden älteren Menschen**

Die Wirksamkeit von kognitivem Training hinsichtlich einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit konnte bei gesunden älteren Menschen mehrfach nachgewiesen werden. Zudem deuten Langzeituntersuchungen auf ein reduziertes Demenzrisiko der trainierten Teilnehmer im Verlauf hin (M. Valenzuela & Sachdev, 2009). Oswald und Kollegen zeigten in der SimA-Studie (Selbständigkeit im höheren Lebensalter) anhand einer Stichprobe von 375 gesunden älteren Personen zwischen 75 und 93 Jahren, dass eine Kombination von Gedächtnis- und psychomotorischem Training den kognitiven Status hochsignifikant nach einem Jahr Training verbesserte (W. Oswald, Hagen, & Rupprecht, 2001; W. Oswald, et al., 1996a). Dieser Effekt war über 5 Jahre zeitstabil. Unmittelbare sowie zeitstabile Transfereffekte auf nicht trainierte Funktionen wie z.B. Gesundheit, Selbständigkeit, Befindlichkeit konnten bei dem kombinierten Training ebenfalls ermittelt werden. Mit dem SimA-Programm und speziell ausgebildeten SimA-Trainern steht für den deutschsprachigen Bereich ein manualisiertes, reproduzierbares Präventionsprogramm für gesunde ältere Senioren zur Verfügung. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden 2832 Personen in 3 Trainingsinterventionen (Gedächtnistraining, Training des logischen Denkens, Training der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit/geteilte Aufmerksamkeit) und eine Kontrollgruppe verteilt (Ball, et al., 2002). Die Ergebnisse zeigten signifikante Verbesserungen in den jeweils trainierten Fähigkeiten (Gedächtnis, Problemlösen und Geschwindigkeit) für alle Interventionsteilnehmer über zwei Jahre. Ein für 60% der Teilnehmer aus jeder Gruppe nach 11 Monaten durchgeführte Booster-Training brachte nochmals signifikante Verbesserungen im logischen/schlussfolgernden Denken sowie in der Verarbeitungsgeschwindigkeit im Bereich geteilte Aufmerksamkeit. Eine Folgeuntersuchung nach 5 Jahren ermittelte einen positiven Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens bei der Interventionsgruppe „Problemlösen“ im Vergleich zu den anderen Interventions- und der Kontrollgruppe (Willis, et al., 2006).

#### **3.3.2 Wirksamkeit kognitionsbezogener Maßnahmen bei LKS**

Die Überprüfung von kognitionsbezogenen Maßnahmen explizit bei Patienten mit amnestischer LKS nach den Petersen-Kriterien (vgl. Kapitel 3.1.2) erfolgt erst seit kürzester Zeit. Eine Übersicht über relevante Studien bietet

Übersicht 4. Die ersten Befunde einer kognitions- und verhaltensbezogenen Intervention bei LKS im Vergleich zu einer unbehandelten LKS-Kontrollgruppe konnten lediglich einen Trend zur Verbesserung spezifischer Gedächtnisleistungen nach Beendigung des Trainings sowie sechs Monate später zeigen (Rapp, et al., 2002). Signifikante Verbesserungen beim episodischen Gedächtnis ermittelte dagegen ein kognitives Interventionsprogramm für Probanden mit LKS und gesunden Kontrollen in einem Wartelistedesign (Belleville, et al., 2006) (siehe Übersicht 4). Mit einer einjährigen Interventionsmaßnahme untersuchte eine Forschergruppe aus Spanien die Wirksamkeit eines kognitiv-motorischen Trainingsprogramms bei Probanden mit LKS und leicht- bis mittelgradiger AD (Olazaran, et al., 2004). Die Ergebnisse, die für Teilnehmer mit LKS nicht explizit ermittelt wurden, zeigten bei der Kontrollgruppe eine signifikante Verschlechterung des kognitiven Status in der ADAS-cog (Rosen, Mohs, & Davis, 1984) nach der Hälfte des Trainings. Des Weiteren konnte bei der Behandlungsgruppe eine Verbesserung des affektiven Status bei Monat 12 ermittelt werden (siehe Übersicht 4). Insgesamt drei Studien untersuchten die Wirksamkeit eines computerbasierten neuropsychologischen Trainingsprogramms aus Italien (Training Neuropsicologico di Mario Tonetta, TNP (Tonetta, 1998), das verschiedene kognitive Funktionen stimuliert. Durchgeführt wurde die Intervention mit LKS- und AD-Patienten mit und ohne ChEI-Behandlung in unterschiedlicher Frequenz und Dauer im Vergleich zu unterschiedlichen Kontrollgruppen und -bedingungen. Dabei konnten signifikante Verbesserungen hinsichtlich des allgemeinen kognitiven Status (MMST) (Cipriani, et al., 2006), bei verschiedenen kognitiven Funktionen (z.B. Gedächtnis, abstraktes Denken sowie konstruktiven Fähigkeiten, Abruf figurales Gedächtnis) sowie eine Verbesserung depressiver und Angst-Symptomatik, jedoch keine Verbesserung beim allgemeinen kognitiven Status ermittelt werden (Rozzini, et al., 2007; Talassi, et al., 2007) (siehe Übersicht 4).

In zwei weiteren Studien wurden Effekte einer kognitiven Intervention für Probanden mit LKS untersucht, die auf den Alltagstransfer von Merkstrategien und eine Veränderung im Umgang mit alltäglichen Gedächtnisleistungen zur Verringerung von alltäglichen gedächtnisbezogenen Fehlleistungen zielte (Kinsella, et al., 2009; A. K. Troyer, Murphy, Anderson, Moscovitch, & Craik, 2008) (siehe Übersicht 4). Primärer Endpunkt bei beiden Studien war der Wissensstand über verschiedene Merkstrategien und deren Anwendung in alltäglichen gedächtnisrelevanten Situationen. Beide Studien zeigen als Ergebnis eine Verbesserung hinsichtlich der Kenntnis verschiedener Gedächtnisstrategien im Vergleich zu einer Warteliste-Kontrollgruppe. Insgesamt schlussfolgern die Autoren beider Studien, dass eine Frühintervention hinsichtlich Kenntnis und Einsatz kompensatorischer Merkstrategien eine Verbesserung in eben diesen trainierten Bereichen bewirken, und dass dieser Effekt auch nach einigen Monaten nach Beendigung der Intervention für (3 bzw. 4 Monate) nachweisbar war.

Übersicht 4 Kognitionsbezogene Interventionsstudien bei LKS

Autor	Behandlungs- vs. Kontrollbedingung	N (BG <sup>+</sup> /KG <sup>**</sup> )	Dauer/ Frequenz/Follow-up	Ergebnisse (signifikant)
(Rapp, et al., 2002)	Kognitives Training (Wissensvermittlung über Gedächtnisbeeinträchtigungen, Entspannungstraining, Training von Gedächtnisfunktionen) und Verhaltenstraining (kognitive Umstrukturierung der Erwartungen hinsichtlich Gedächtnisleistungen) vs. ohne Behandlung	LKS 9/10 gesamt 19	6 Wochen, wöchentl. 120 min; Follow-up nach 6 Monaten	Keine Verbesserung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus (CERAD, MMST); Trend zur Verbesserung spezifischer Gedächtnisleistungen (unmittelbarer und verzögerter Abruf Wortliste); Verbesserung der subjektiven Einschätzung des Gedächtnisses
(Olazaran, et al., 2004)	Kognitives und psychomotorisches Training (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, Rechnen und Exekutivfunktionen), Training von Alltagsfähigkeiten sowie psychosoziale Aktivitäten vs. psychosoziale Unterstützung	12 LKS 48 AD leicht 24 AD mittel; 40 / 44 gesamt 84	1 Jahr, wöchentl. 310 min. kein Follow-up	Verschlechterung des allg. kognitiven Status der KG bei Monat 6; Stabilisierung des allg. kognitiven Status (MMST, ADAS-cog) der BG bei Monat 6; Stabilisierung/Verbesserung des affektiven Status (GDS) bei der BG bei Monat 12
(Belleville, et al., 2006)	Gruppentraining; Vermittlung verschiedener Gedächtnisstrategien sowie Wissensvermittlung über altersgemäße Gedächtnisveränderungen und computergestütztes Aufmerksamkeitstraining	Unklare Angaben zu Teilnehmerzahlen 28 (20 LKS, 9 G) / 17 (8 LKS, 8 G) gesamt 47	8 Wochen, wöchentl. 120 min; kein Follow-up	Verbesserung beim verzögerten Abruf der Wortliste, Namen-Gesichter-Assoziieren; Verbesserung der subjektiven Einschätzung der Gedächtnisleistung und des Wohlbefindens; Effekte auf allgemeines kognitives Funktionsniveau wurden nicht ermittelt
(Cipriani, et al., 2006)	Individualisiertes, computergestütztes neuropsychologisches Training (TNP) für alle Teilnehmer	10 LKS, 10 AD leicht / 3 Multisystematrophie gesamt 23	2x4 Wochen, 4 Tage/ Woche je 13-45 min kein Follow-up	Verbesserung bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und psychomotorischem Lernen bei LKS-Patienten; keine Verbesserungen beim affektiven und funktionellen Status bei LKS-Patienten; Verbesserung des allg. kog. Status (MMST) bei AD-Patienten; keine Verbesserungen bei Patienten mit Multisystematrophie
(Rozzini, et al., 2007)	computerbasiertes neuropsychologisches Training (TNP) (Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und sprachliches Training, abstraktes Denken, Visuokonstruktion) + ChEIs vs. ChEIs vs. ohne Behandlung (oB)	15 TNP +ChEIs / 22 ChEIs / 22 oB gesamt 59 LKS	3x4 Wochen, 5 Tage die Woche je 60 min: 3 Monate Follow-up	3 Monate nach Beendigung des Trainings: TNP + ChEIs: Verbesserung verschiedener kognitiver Funktionen (Gedächtnis, abstraktes Denken) sowie depressiver Symptomatik; ChIEs: Verbesserung lediglich depressiver Symptomatik; oB: Stabilisierung des kognitiven und funktionellen Status sowie des Verhaltens
(Talassi, et al., 2007)	computerbasiertes kognitives Training, Alltags-, Verhaltenstraining vs. Training begleitender physischer Pathologie und Alltags-, Verhaltenstraining	30 LKS, 24 AD / 7 LKS, 5 AD gesamt 54	3 Wochen, 4 Tage die Woche je 30-45 min; kein Follow-up	LKS-BG: Verbesserung der Visuokonstruktion sowie beim figuralen Gedächtnis; Verringerung depressiver und Angstsymptomatik; LKS-KG: keine Verbesserung bei kognitiven Funktionen, Verhaltensauffälligkeiten sowie funktionellem Status; AD-BG: signifikante Verbesserung des allgemeinen kognitiven Status (MMST); Reduktion depressiver und Angstsymptomatik; AD-KG: Verbesserung bei der Wortflüssigkeit
(A. K. Troyer, et al., 2008)	Evidenzbasiertes Gedächtnistraining mit Vermittlung und Üben kompensatorischer Merkstrategien und Informationen zur Lebensführung (Lifestyle) vs. Warteliste	24 LKS / 24 LKS gesamt 54	10 Einheiten, je 120 min über 6 Monate; 3 Monaten Follow-up	Signifikante Verbesserungen hinsichtlich Kenntnis und Einsatz von Merkstrategien; keine Verbesserungen bei objektiven Gedächtnistests
(Kinsella, et al., 2009)	Evidenzbasierte Gedächtnisrehabilitation mit Vermittlung und Üben alltagsrelevanter Merkstrategien	26 LKS / 28 LKS jeweils mit Angehörigem gesamt 52	5 Wochen, wöchentlich je 90 min; 4 Monaten Follow-up	Keine signifikanten Veränderungen; Verbesserungen (mittlere Effektstärke) beim prospektiven Gedächtnis sowie hinsichtlich Kenntnis und Einsatz von Merkstrategien

LKS = leichte kognitive Störung; AD = Alzheimer Demenz; BG = Behandlungsgruppe; KG = Kontrollgruppe; G = gesunde Probanden; oB = ohne Behandlung; TNP = Training Neuropsicologico di Mario Tonetta; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, MMST = Mini Mental Status Test; GDS = Geriatric Depression Scale

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die bisherigen Befunde zur Evidenz von kognitivem Training bei LKS erste Hinweise auf Effekte liefern. Es konnten vereinzelt Verbesserungen im kognitiven Status sowie in nicht-kognitiven Bereichen wie Stimmung und Verhalten nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stehen im übrigen im Einklang mit einer aktuellen Übersicht über kognitives Training bei LKS (Belleville, 2008). Darüber hinaus gibt es Hinweise auf interventionsbedingte verhaltensbezogene Veränderungen hinsichtlich Kenntnis und Einsatz alltagsrelevanter Merkstrategien. Langzeitstudien von kognitivem Training bei Menschen mit LKS zur Untersuchung von Effekten auf die Konversion in eine AD existieren bisher nicht. Die diagnostische Heterogenität der LKS-Gruppe erschwert die Vergleichbarkeit der bisher durchgeführten Studien und reduziert die Möglichkeit, Therapieeffekte bezogen auf den Endpunkt Konversion in eine Demenz nachzuweisen. Daher wird es in Zukunft notwendig sein, klinische Risikogruppen nicht nur aufgrund des kognitiven Profils sondern auch auf der Basis von biologischen Markern, wie z.B. erhöhtem Tau-Protein im Liquor oder spezifischen Mustern der Hirnatrophie, zu definieren (Dubois, et al., 2007).

### **3.3.3 Wirksamkeit kognitionsbezogener Maßnahmen bei AD**

#### **3.3.3.1 Übersichtsarbeiten zu kognitionsbezogener Intervention bei AD**

Die ersten systematischen Übersichtsarbeiten von Spector und Kollegen zu den nicht-spezifischen, allgemein stimulierenden Ansätzen Realitätsorientierung (ROT) (Taulbee, 1966) und Reminiszenz-Therapie (Boylin, 1976), die auf eine Verbesserung der zeitlichen örtlichen und personellen Orientierung durch ein ständiges Angebot von Informationen zu Zeit, Ort und Personen zielen, lieferten erste Hinweise auf die Wirksamkeit kognitionsbezogener Maßnahmen bei demenziellen Erkrankungen (A. Spector, Davies, Woods, & Orrell, 2000a; A. Spector, Orrell, Davies, & Woods, 2000c). Zwei weitere Übersichtsarbeiten klassifizierten die bis dato veröffentlichten Studien aus theoretischer Sicht hinsichtlich der angewendeten Methoden und Techniken und evaluierten ihre Wirksamkeit ausschließlich bei Patienten mit AD (De Vreese, Neri, Fioravanti, Belloi, & Zanetti, 2001; Grandmaison & Simard, 2003). De Vreese und Kollegen recherchierten Veröffentlichungen zu gedächtnisbezogenen Interventionen bei AD. Die Autoren schlussfolgern, dass hinsichtlich der aufgeführten Wirksamkeitsnachweise alternative und innovative Wege der Gedächtnisrehabilitation für Patienten mit AD in der Tat klinisch effektiv oder praktisch nützlich sein können. Als Kritikpunkt ist anzumerken, dass die herangezogenen experimentellen Studien nicht explizit aufgeführt werden, so dass Studiendesigns, Behandlungs- und Kontrollbedingungen, Zielvariablen sowie Ergebnisse wege bleiben, was die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse schwierig macht. Grandmaison und Kollegen sichtet Veröffentlichungen zu kognitiver Intervention hinsichtlich der verwendeten Methoden, um im Gegensatz zur Arbeit von De Vreese die Wirksamkeit aller bis dato verfügbarer kognitiver Stimulierungsprogramme zur Behandlung der AD zu vergleichen (Grandmaison & Simard, 2003). Alle eingeschlossenen Studien zeigten unmittelbare Verbesserungen der kognitiven Leistungen in den entsprechenden Verfahren. Die Autoren schließen daraus, dass es grundsätzlich möglich ist, das Gedächtnis bei Patienten mit AD erfolgreich zu stimulieren.

In einer systematischen Übersichtsarbeit ermittelten Sitzer und Kollegen Effektstärken für randomisierte kontrollierte Studien hinsichtlich der Wirksamkeit von kognitiver Intervention bei AD (Sitzer, Twamley, & Jeste, 2006). Zur Klassifizierung der eingeschlossenen Studien legten die Autoren eine Unterteilung aus theoretischer Sicht in kompensatorische und restaurative kognitive Strategien zu Grunde. Kompensatorische Strategien zielen auf die Vermittlung neuer Wege, die die Gedächtnisleistung sozusagen um die kognitiven Defizite herum verbessern sollen. Restaurative Strategien hingegen sollen die Funktionsfähigkeit in spezifischen Bereichen verbessern mit dem Ziel, in diesen Bereichen das prämorbid Funktionsniveau wiederherzustellen. Trotz wenig veröffentlichter, gut kontrollierter Studien, konnten die Autoren zeigen, dass kognitives Training bei der Behandlung der AD eine Wirksamkeit mit hauptsächlich mittleren Effektstärken in den Bereichen Lernen, Gedächtnis, exekutive Funktionen, Aktivitäten des täglichen Lebens, depressive Störungen sowie selbst eingeschätztes Funktionsniveau bewirken kann.

### **3.3.3.2 Aktuelle Studien zu kognitionsbezogener Intervention bei AD**

Ausgehend von einer Übersichtsarbeit zu Realitätsorientierungstherapie (A. Spector, Orrell, Davies, & Woods, 2000b), überprüften Spector und Kollegen die Wirksamkeit eines eigens entwickelten kognitiven Stimulationsprogramms (A Spector, Orrell, Davies, & Woods, 2001) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (A. Spector, et al., 2003). Nach Ablauf der Intervention zeigten sich signifikante Verbesserungen der Behandlungsgruppe beim allgemeinen kognitiven Status gemessen mit MMST und ADAS-cog sowie bei der selbst eingeschätzten Lebensqualität (Quality of Life - Alzheimer's Disease, QoL-AD). Die Ergebnisse zur ADAS-cog lassen sich nach Angabe der Autoren darüber hinaus auf Basis der Analyse zur Anzahl notwendiger Behandlungen (number needed to treat, NNT) mit denen von Medikamentenstudien mit ChEIs (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) vergleichen (siehe Übersicht 5). Einen direkten Vergleich zwischen einem einjährigen stimulierenden Trainings und dem ChEI Donepezil (jeweils allein, in Kombination sowie ohne jegliche Behandlung) hinsichtlich der Wirksamkeit auf kognitive und affektive Effekte unternahmen Requena und Kollegen (Requena, et al., 2004). Die Ergebnisse zeigen, dass sich sowohl Teilnehmer unter kombinierter Behandlung, als auch Probanden, die ausschließlich kognitive Stimulierung erhielten, im MMST, in der ADAS-cog, in der GDS (Geriatric Depression Scale) sowie in der FAST (Functional Assessment Staging of Alzheimers Disease (Reisberg, et al., 1982)) signifikant innerhalb eines Jahrs verbesserten. Bei Patienten, die nur die medikamentöse Therapie erhielten, konnte die affektive Symptomatik verbessert, jedoch kein Einfluss auf kognitive Prozesse erreicht werden (siehe Übersicht 5). Die Follow-up Untersuchung nach einem weiteren Jahr (Requena, Maestu, Campo, Fernandez, & Ortiz, 2006) führen zu der Schlussfolgerung, dass der kognitive Abbau bei AD durch eine Behandlung nicht aufgehoben werden kann. Der Abbau bei Menschen, die gar keine Behandlung erhalten, ist jedoch besonders deutlich (siehe Übersicht 5).

Eine Pilotstudie verglich die Wirksamkeit der Stimulierung des prozeduralen Gedächtnisses mit dem Training spezifischer kognitiver Funktionen (Farina, et al., 2002) und im der darauffolgenden Untersuchung Freizeitaktivitäten im Sinne einer globalen Stimulierung wie z.B. basteln und Spiele spielen mit einem spezifischen kognitiven Programm (Farina, et al., 2006). Ergebnisse unmittelbarer und Nachuntersuchungen

nach 3-/6 Monaten ergaben einen Hinweis darauf, dass globale Stimulierung zu signifikanten Verbesserungen sowohl hinsichtlich verhaltensrelevanter als auch hinsichtlich funktionaler Aspekte bei Patienten mit AD führt. Global Stimulierung, die auf Aktivitäten des täglichen Lebens mittels Unterstützung des prozeduralen Gedächtnisses zielt, ist möglicherweise effektiver als die Stimulierung noch verbliebener spezifischer kognitiver Funktionen.

**Übersicht 5** Aktuelle Studien zu kognitionsbezogener Intervention bei AD

Autoren	N (BG/KG)	Dauer / Frequenz	Behandlungsbedingung	Kontrollbedingung	signifikante Ergebnisse (BG im Vergleich KG)
(A. Spector, et al., 2003)	leicht/mittel AD 115 / 86 Gesamt 201	7 Wochen, 2x wöchentlich à 45 min (insgesamt 14 Einheiten); kein Follow-up	Realitätsorientierung, kognitive Stimulierung (eigens entwickeltes Programm)	während des Gruppentrainings gewohnte Aktivitäten	Verbesserung der BG beim allg. kog. Status (MMST, ADAS-cog.) Verbesserung der subj. Lebensqualität (QoL-AD) keine Veränderungen im Verhalten Effekte vergleichbar mit ChEI-Medikamentenstudien
(Requena, et al., 2004)	leicht/mittel AD I. 20 ChEIs+kog. S / II. 30 ChEIs / III. 18 kog. S / IV. 18 oB Gesamt 86	12 Mo. 5x wöchentl. 45 min.; Kleingruppen von 5 Personen; Follow-up nach 1 Jahr	ChEI-Behandlung (Donepezil 5-10mg/Tag) + kognitive Stimulierung (Orientierung, Körperwahrnehmung, Familie und Gesellschaft, Sorgen für sich selbst, Erinnerung, Haushalt, Tiere, Menschen und Dinge)	ChEI-Behandlung (Donepezil 5-10mg/Tag) vs Fernsehen	Gruppe I und Gruppe III: Verbesserung in MMST, ADAS-cog und FAST Gruppe II: Verbesserung affektiver Symptomatik (GDS) schlechtere Scores bei allen Messungen zwischen Gruppe IV und allen anderen Gruppen
(Requena, et al., 2006)	I. 14 (ChEIs+kog. S), II. 20 (ChEIs), III. 14 (kog. S), IV. 30 (oB) Gesamt 68	Follow-up zu Raquena et al. (2004)			II Unterschied in FAST zu I und III und in ADAS-cog. zu I keine Unterschiede zwischen I und III
(Farina, et al., 2002)	22 leicht/mittel AD	5 Wochen, wöchentlich 3 Tage, zwei Einheiten pro Tag, jede 45 min; Follow-up nach 3 Monaten	prozedurales Gedächtnistraining mit Schwerpunkt ADLs	Training spezifischer kognitiver Funktionen	Verbesserung bei beiden Gruppen in alltäglichen Fähigkeiten; geringe Verbesserung bei spezifischen kognitiven Funktionen (Aufmerksamkeit, verbale Flüssigkeit);
(Farina, et al., 2006)	32 leicht/mittel AD	6 Wochen; 15 Einheiten, jede 180 min; Follow-up nach 6 Monaten	globale Stimulierung („Freizeitgestaltung“)	spez. kognitives Programm (prozedurales Gedächtnistraining alltäglicher Funktionen, neuropsychologische Rehabilitation noch bestehender Funktionen)	Reduktion von Verhaltensauffälligkeiten Verbesserung bei Alltagsfunktionen Verbesserung der verbalen Flüssigkeit Follow-up nach 6 Monaten: signifikante Verbesserung bei Belastung der Angehörigen Verbesserung der selbstbeurteilten alltäglichen Kompetenz bei KG

BG = Behandlungsgruppe; KG = Kontrollgruppe; kog. S. = kognitive Stimulierung; oB = ohne Behandlung; AD = Alzheimer-Demenz; MMST = Mini Mental Status Test; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; ChEI = Cholinesteraseinhibitor; FAST = Functional Assessment Staging of Alzheimers Disease; GDS = Geriatric Depression Scale; oB = ohne Behandlung; ADLs = Aktivitäten des täglichen Lebens

### 3.3.4 Zusammenfassung und Ausblick

Bei gesunden älteren Menschen konnte die Wirksamkeit von kognitiven Trainingsprogrammen wiederholt nachgewiesen werden. Bei Probanden mit LKS lassen sich erste Hinweise auf Evidenz ermitteln. Hier sind nachfolgende Studien nötig, die den Nachweis zeitstabiler Effekte mit dem Ziel, eine Konversion in eine AD zu verhindern bzw. hinauszuzögern, erbringen. Für Menschen mit leicht- bis mittelgradiger AD konnte die Wirksamkeit von nicht-medikamentösen kognitionsbezogenen Maßnahmen hinsichtlich unmittelbarer Effekte auf kognitive und nicht-kognitive Bereiche nachgewiesen werden. Weiter konnten erste Wirksamkeitsnachweise für alltagsrelevante Transfereffekte auf allgemeine Funktionen wie z.B. kognitives Funktionsniveau, Alltagsfähigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten sowie Lebensqualität erbracht werden. Es ist jedoch noch unklar, welche Faktoren in welchem Ausmaß dafür maßgeblich sind. Auch hier sind nachfolgende Studien mit geeigneten Trainingsprogrammen mit großen Stichproben und homogenen Prüfstichproben nötig, die Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung bzw. Stabilisierung des globalen Funktionsniveaus und damit eine Verzögerung der Progredienz der AD zeigen. Es zeigt sich, dass global stimulierende kognitionsbezogene Maßnahmen eine effektive, nicht-medikamentöse Intervention bei AD darstellen können, die in ihrer Wirksamkeit möglicherweise mit der einer antidementiven Behandlung zu vergleichen sind. Neuere Studien deuten darauf hin, dass sich in einer kombinierten Behandlung mit einem Antidementivum (ChEIs) beide Behandlungsstrategien ergänzen.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass ein Vergleich der Studien auf Grund der Heterogenität der Interventionsmaßnahme sowie der verwendeten Zielvariablen nur eingeschränkt möglich ist. Darüber hinaus ist eine Aussage über die generelle Wirksamkeit der Methoden schwierig, da beispielsweise bei der Anwendung ein und derselben Methode Dauer und Intensität sowie die gewählten Messmethoden stark variieren können. Nachdem die meisten kontrollierten Studien ein Wartelistendesign verwenden, wird der Faktor Aufmerksamkeit/Zuwendung durch den Trainer nicht berücksichtigt und kontrolliert. Von daher bleibt unklar, inwieweit ermittelte Effekte tatsächlich auf die Intervention zurückgeführt werden können. Obwohl die Evidenz von kognitionsbezogenen Interventionsmaßnahmen bei AD anhand verschiedener Untersuchungen nachgewiesen wurde, sind weitere Studien notwendig, die verschiedene kognitive Interventionsmaßnahmen methodisch einwandfrei hinsichtlich ihrer Wirksamkeit mit entsprechend großen Fallzahlen evaluieren. Dabei sind gut beschriebene theoretische Grundlagen und eine detaillierte Beschreibung von sowohl Trainingsbereichen und -zielen als auch nachvollzieh- und im Idealfall reproduzierbaren Trainingsmanuale gefragt.

In den meisten Studien kommt ein einziges Trainingsprogramm für Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad zur Anwendung, was z.B. bei der Zielgruppenbeschreibung leicht- bis mittelgradige AD eine Bandbreite im allgemeinen kognitiven Status z.B. mittels MMST je nach Definition (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) von bis zu 12 Punkten ausmachen kann. Durch die Progredienz von Demenzerkrankungen ändern sich jedoch die therapeutischen Erfordernisse und Zielsetzungen (Gurka & Marksteiner, 2002). Eine sinnvolle kognitionsbezogene Interventionen sollte somit auf spezifische Krankheitsstadien ausgerichtet sein und auf

einen dem Erkrankungsstadium angepassten Erhalt der Selbstständigkeit und Autonomie demenziell Erkrankter zielen.

### 3.4 Grundlagen funktioneller Bildgebung mit <sup>18</sup>F-DG-PET

Die Positronenemissionstomographie (PET) mit dem Glukoseanalogon 18-Fluorodeoxyglukose (FDG) ist ein klinisch etabliertes nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren sowohl in der Früherkennung und Verlaufskontrolle neurodegenerativer Erkrankungen als auch zur Stadieneinteilung und zur Therapiekontrolle verschiedenster Tumorerkrankungen. Sie liefert hochauflösende tomografische Schnittbilder der dreidimensionalen Verteilung von positronenemittierenden Radionukliden im lebenden Organismus (in vivo). Die hierfür eingesetzten radioaktiv markierten Biomoleküle (in diesem Fall <sup>18</sup>F-FDG) sind sog. Tracer für einen bestimmten biologischen/biochemischen Prozess. PET-Bildgebung beschreibt also biochemische oder biologische Prozesse und wird somit auch als funktionelle Bildgebung bezeichnet. Der Positronenzerfall wird durch die aus der Annihilation resultierenden Gammaquanten (sog. Vernichtungsstrahlung) nachgewiesen. Zwei gegenüberliegende Detektoren zählen nur dann ein Ereignis, wenn beide nahezu gleichzeitig (koinzident) 511 KeV Gammaquanten registrieren. Der Positronenzerfall wird irgendwo auf der Verbindungslinie zwischen den Detektoren (sog. Koinzidenzlinie) lokalisiert. Durch Schnittpunktbildung vieler Koinzidenzlinien kann somit mit einer hohen Genauigkeit der Ursprungsort benachbart aufgetretener Koinzidenzen detektiert und im dreidimensionalen Raum abgebildet werden.

Hier stellt die FDG-PET das genaueste nicht invasive Verfahren zur Früherkennung und Verlaufsbeurteilung dar (Mosconi, et al., 2006). Das Glukoseanalogon FDG dient hierbei als Surrogatmarker für die neuronale Aktivität (Phelps, Kuhl, & Mazziota, 1981). Der mittels <sup>18</sup>F-DG-PET gemessene Glukosestoffwechsel ist das früheste und sensitivste Zeichen einer beginnenden kortikalen Funktionsstörung im Frühstadium der AD. Die FDG-PET-Bildgebung wird zunehmend eingesetzt um den regionalen Energieverbrauch des Gehirns zu beurteilen und somit Informationen über die Verteilung synaptischer Dysfunktionen im Rahmen neuropsychiatrischer Störungen, eingeschlossen AD, zu erhalten (Heiss, Kessler, Mielke, Szelies, & Herholz, 1994). Ein FDG-PET in Ruhe gemessen (resting state) liefert in vivo Informationen über den cerebralen Glukosemetabolismus (regional cerebral metabolic rate of glucose, rCMRglc) und kann sehr frühe metabolische Veränderungen des Gehirns im Rahmen einer AD sogar noch vor dem Auftreten klinischer Symptome aufdecken (Reiman, et al., 2005). Sie ist für die longitudinale Beurteilung funktioneller Veränderungen des Gehirns im Rahmen einer demenziellen Erkrankung anwendbar (Drzezga, et al., 2003) und besser geeignet, Behandlungseffekte zu erkennen, als herkömmliche kognitive Marker (MMST, ADAS-cog), vor allem bei Durchführung voxelweiser Analysen (Reiman, et al., 2005). Eine teilweise Reversibilität der Stoffwechselstörungen konnte unter spezifischen pharmakologischen Interventionen gezeigt werden und war typischerweise auch mit dem klinischen Ansprechen auf eine Behandlung assoziiert (S. Teipel, et al., 2006). PET erlaubt eine höhere Teststärke bei dem Nachweis von Behandlungseffekten sowie Rückschlüsse auf das kortikale Substrat des Effektes einer Intervention.

In Übereinstimmung mit der in Kapitel 4.2.1 angesprochenen Hypothese der kognitiven Reservekapazität ermittelten verschiedene Studien zur Neuro-Bildgebung, dass bei AD-Patienten mit vergleichbarem Erkrankungsschweregrad eine hohe Schulbildung mit größerer cerebraler Atrophie (Coffey, Saxton, Ratcliff, Bryan, & Lucke, 1999; Kidron, et al., 1997) sowie kortikalen metabolischen und Durchblutungsanomalien (Y. Stern, et al., 1995) (Alexander, et al., 1997) assoziiert ist. Eine longitudinale Single-Photon-Emissions-Computertomografie-(SPECT)-Studie zeigte eine schnellere Zunahme von Durchblutungsstörungen in parieto-temporalen Arealen bei AD-Patienten mit höherem Bildungsniveau verglichen mit weniger gebildeten AD-Patienten (Y. Stern, et al., 1995). In einer kürzlich erschienenen vergleichenden PET-Studie korrelierte die Anzahl der Schulbildungsjahre, nach Korrektur des Ausmaßes der kognitiven Beeinträchtigung, negativ mit der FDG-Aufnahme im linken posterioren Parietalkortex (Pernecky, et al., 2006). Eine aktuelle MRT-basierte Diffusionstensorimaging (DTI) Studie, welche die neokortikale strukturelle Faserintegrität bei Probanden analysierte, konnte zeigen, dass bei gleicher kognitiver Leistungsfähigkeit bzw. Beeinträchtigung zum Untersuchungszeitpunkt ein höheres Bildungsniveau bei AD-Patienten mit stärker ausgeprägter struktureller Faserdegeneration als Substrat der Neurodegeneration korreliert (Teipel, et al., 2009). In Übereinstimmung mit anderen Studien (z.B. (M. J. Valenzuela & Sachdev, 2006a) deutet dies auf einen protektiven Faktor im Sinne der erhöhten Reservekapazität durch frühere kognitive Stimulation und Training hin. D.h. Alzheimer Patienten mit bildungsbedingt erhöhter kognitiver Reservekapazität benötigen eine ausgeprägtere strukturelle Schädigung intrakortikaler Fasernetzwerke, um ein bestimmtes kognitives Beeinträchtigungsmaß zu erreichen, als Patienten mit geringerem prämorbidem Ausbildungsniveau.

Direkte Effekte einer kognitiven Intervention auf den cerebralen Metabolismus sind bisher weitgehend unerforscht. In einer bisher einzigen publizierten FDG-PET-Studie mit kognitiver Intervention bei AD wurden Effekte eines wagen beschriebenen kognitiven Trainings bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger AD überprüft (Heiss, et al., 1994). Nach der 6-monatigen Behandlung zeigte sich bei der Gruppe, die ausschließlich soziale Unterstützung erhielt, ein Abbau beim cerebralen Glukosemetabolismus vor allem in temporo-parietalen Regionen. Patienten, die das kognitive Training mit pharmakologischer Behandlung (Phosphatidylserine) erhielten, zeigten eine signifikante Verbesserungen des Glukosemetabolismus und zusätzlich eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mit MMST. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination von kognitivem Training und pharmakologischer Behandlung im Vergleich zur isolierten Anwendung von kognitivem Training, überlegen ist. Eine aktuelle FDG-PET Studie mit gesunden älteren Menschen ergab, dass ein 14-tägiges gesundheitsorientiertes Lifestyle-Programm mit einer Kombination geistiger und körperlicher Übungen, Reduktion von Stress und körperlicher Diät, mit signifikanten kurzfristigen Effekte auf kognitive Funktionen und den cerebralen Glukosemetabolismus assoziiert war (Small, et al., 2006).

## **4 Konzept einer stadienspezifischen kognitiven Intervention bei amnestischer LKS und leichtgradiger AD**

### **4.1 Zielsetzung**

Gegenstand des vorgeschlagenen Projektes war es, auf der Basis bereits bestehender theoretischer Grundlagen, Methoden und Elemente eine stadiengerechte, reproduzierbare, alltagsrelevante kognitionsbezogene Intervention in deutscher Sprache für Menschen mit amnestischer LKS und leichtgradiger AD in Form detaillierter Stundenprotokolle zu konzipieren und Interventionseffekte anhand geeigneter Stichproben zu überprüfen. In Folge wird die Konzeption der Interventionsmaßnahme dargestellt. Der Einfachheit halber werden in Folge die Teilnehmer mit *leichtgradiger AD* als Teilnehmer, Patienten u.ä. mit AD und diejenigen mit einer *amnestischen LKS* nur noch als Probanden, Teilnehmer u.ä. mit LKS bezeichnet werden.

### **4.2 Theoretische Grundlagen der stadienspezifischen kognitiven Intervention**

#### **4.2.1 Kognitive Reserve**

Kognitionsbezogene Interventionen werden seit längerem bei Patienten mit AD angewendet. Das Modell der kognitiven Reserve bietet eine grundlegende Annahme für kognitionsbezogene Interventionen bei AD sowie bei deren prodromalen und präklinischen Stadien (Y. Stern, 2002; Swaab, et al., 2002). Die Vorstellung einer cerebralen Reservekapazität in Zusammenhang mit primären demenziellen Erkrankungen wurde erstmals von Katzmann und Kollegen geprägt (Katzman, et al., 1989). Die Autoren machten wiederholt die Beobachtung, dass es anscheinend keinen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß cerebraler Pathologie, vor allem der bei AD, und anderen Hirnschädigungen, und der klinischen Manifestation des Schadens im Verhalten und Erleben der betroffenen Personen gibt. Eine passive Reservekapazität könnte aus der Größe des Gehirns oder der Anzahl von Neuronen oder Synapsen resultieren. Sobald eine hypothetische, kritische Grenze auf Grund von Hirnschädigungen unterschritten ist, können normale kognitive Funktionen nicht aufrecht erhalten werden und treten klinische oder funktionelle Defizite auf (Katzman, 1993; Satz, 1993; Y. Stern, 2002).

Im Gegensatz dazu postuliert das Modell der aktiven kognitiven Reserve, dass Hirnschädigungen durch den Einsatz vorbestehender kognitiver Verarbeitungs- oder kompensatorischer Methoden zu bewältigen sind (Y. Stern, 2002, 2006; Swaab, et al., 2002). Kognitive Reservekapazität bezieht sich auf den Umstand, dass dem Gehirn grundsätzlich mehr Kapazitäten zur Verfügung stehen, als zum Erbringen normaler kognitiver Leistungen notwendig sind (Gauggel & Böcker, 2004) sowie auf die Kapazität einer Person mit einer zunehmenden Hirnschädigung zurechtzukommen bzw. diese zu kompensieren, bevor sich eine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen zeigt (Y. Stern, 2002). Eine aktive Reservekapazität gründet beispielsweise auf guter Ausbildung, hoher präorbider Intelligenz oder einem anspruchsvollen Beruf oder Freizeitbeschäftigung sowie auf einer effizienteren Nutzung z.B. auch alternativer neuronaler Netzwerke. Unterschiede beim individuellen Duldungsgrad der AD-Pathologie können z.B. aufgrund der unterschiedlichen kognitiven Reservekapazität die Heterogenität hinsichtlich des Auftretens und des Zeitpunkts einer AD erklären. Die grundlegende Annahme ist, dass bei Patienten mit geringer kognitiver Reservekapazität klinisch evidente Symptome einer AD in einem

früheren Alter auftreten. Schulbildung und prämorbid intellektuelle Aktivitäten scheinen die klinische und neurophysiologische Präsenz der AD zu beeinflussen. Eine erhebliche Anzahl von epidemiologischen und fallkontrollierten Forschungsstudien haben gezeigt, dass ein hohes Bildungsniveau und intellektuelles Engagement mit einem geringeren Risiko für eine Demenz assoziiert ist, wohingegen ein niedriges Bildungsniveau mit einer höheren Prävalenz- und Inzidenzrate für AD verbunden ist (Katzman, 1993) (Y. Stern, et al., 1995) (Hall, et al., 2007). Dabei scheint prämorbid geistige Aktivität den Beginn klinischer Symptome einer AD zu verzögern, während neuropathologische Effekte der AD fortschreiten. Dies führt zu der Annahme, dass Menschen mit hohem Bildungsniveau größere Hirnschädigungen tolerieren können, bevor die imaginäre, kritische Schwelle der kognitiven Reservekapazität über- bzw. unterschritten wird. Als Konsequenz daraus folgt, dass die zugrunde liegende Hirnschädigung einer Demenz bei Menschen mit hohem Bildungsniveau schwerer sein muss, um klinisch offensichtlich zu werden. In Übereinstimmung mit der Hypothese der kognitiven Reservekapazität haben Bildgebungsstudien gezeigt, dass bei AD-Patienten, die hinsichtlich des allgemeinen Schweregrads übereinstimmen, ein hohes Bildungsniveau mit stärkerer kortikaler Atrophie (Kidron, et al., 1997) (Coffey, et al., 1999) sowie kortikalem Hypometabolismus und Durchblutungsstörungen (Y. Stern, et al., 1995) (Alexander, et al., 1997) assoziiert war. Eine SPECT-Längsschnittstudie bei AD-Patienten mit hohem Bildungsniveau zeigte eine schnellere Zunahme von Durchblutungsstörungen in parieto-temporalen Regionen im Vergleich zu AD-Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau (Y. Stern, et al., 1995).

Ein weiterer Ausgangspunkt der Überlegung zu kognitionsbezogener Intervention bei AD sind Daten, die ein geringeres Demenzrisiko bei einer besseren verhaltensbezogenen kognitiven Reserve (sogenannte „behavioral brain reserve“) zeigen (M. J. Valenzuela & Sachdev, 2006a). Verhaltensbezogene kognitive Reserve im Sinne einer aktiven Reservekapazität, resultiert dabei aus geistig anregenden und anspruchsvoller Aktivitäten im Laufe der Lebensspanne. Eine metaanalytische Untersuchung die Daten von über 29 000 Personen einschloss, konnte ein um 46% reduziertes Demenzrisiko bei Personen mit größerer kognitiver Reserve im Vergleich zu Personen mit niedrigerer Reserve ermitteln. Dabei stellten stimulierende geistige Aktivitäten den stabilsten Faktor dar, sofern Variablen wie z.B. Ausbildung, Alter und Beschäftigung kontrolliert wurden. Der Effekt einer größeren kognitiven Reserve war bis zu einer mittleren Beobachtungsdauer von 7 Jahren nachweisbar (M. J. Valenzuela & Sachdev, 2006b).

Eine aktuelle MRT-basierte Diffusionstensorimaging (DTI) Studie, welche die neokortikale strukturelle Faserintegrität bei Probanden analysierte - konnte zeigen, dass bei gleicher kognitiver Leistungsfähigkeit bzw. Beeinträchtigung zum Untersuchungszeitpunkt ein höheres Bildungsniveau bei AD-Patienten mit stärker ausgeprägter struktureller Faserdegeneration als Substrat der Neurodegeneration korreliert (Teipel, et al., 2009). In Übereinstimmung mit oben genannten Studien deutet dies auf einen protektiven Faktor im Sinne der erhöhten Reservekapazität durch frühere kognitive Stimulation und Training hin. D.h. Alzheimer Patienten mit bildungsbedingt erhöhter kognitiver Reservekapazität benötigen eine ausgeprägtere strukturelle Schädigung intrakortikaler Fasernetzwerke, um ein bestimmtes kognitives Beeinträchtigungsmaß zu erreichen, als Patienten mit geringerem prämorbidem Ausbildungsniveau. Für die Therapie von Patienten mit AD bedeutet dies, dass es

notwendig und sinnvoll ist, diese Patientengruppe möglichst früh motivational und geistig zu aktivieren und zu fördern (Gatterer, 2007). Es erhöht damit die Möglichkeit, dass die kognitive Reservekapazität von Betroffenen mittels systematischer Beanspruchung oder Intervention möglicherweise tatsächlich bei präklinischer oder schließlich manifester AD gesteigert werden kann (Y. Stern, 2006).

#### **4.2.2 Theorie der Retrogenese**

Daten aus klinischen, elektrophysiologischen, neuroradiologischen und neuropathologischen Quellen zeigen, dass das Fortschreiten der Hirnalterung und des AD bedingten Verfalls umgekehrt zu ontogenetischen menschlichen Entwicklungsmustern verläuft (Reisberg, Franssen, et al., 1999). Zur Identifikation des Prozesses der degenerativ bedingten umgekehrten Entwicklung schlagen Reisberg und Kollegen den Begriff „Retrogenese“ vor (Reisberg, Kenowsky, Franssen, Auer, & Souren, 1999). Retrogenese wird dabei definiert als Prozess, bei dem degenerative Mechanismen den Mechanismus der normalen Kindheitsentwicklung umkehren (Auer, Span, & Zehetner, 2002; Reisberg, Franssen, et al., 1999). Der retrogenetische, klinisch manifeste Prozess bietet die Basis für einen allgemeinen klinischen Ansatz für den Umgang mit Demenz und deren Behandlung und erlaubt es, die Stadien der Demenz mit dem Entwicklungsalter annähernd in Beziehung zu setzen. Er hilft zu verstehen, inwiefern Aktivitäten und umgebende Faktoren verändert und vereinfacht werden müssen, um die wesentlichen Anforderungen zu erleichtern (Reisberg, Kenowsky, et al., 1999). Die klinische Abfolge des degenerativen Verlustes bei AD erfolgt dabei in Übereinstimmung mit einem Verlusts der Funktionsfähigkeit sowie dem kognitiven Abbau (Reisberg, Franssen, et al., 1999). Übersicht 6 zeigt die essentiellen Grundsätze der Theorie.

Nach der Theorie der Retrogenese bauen Personen mit einer AD ihre Alltagsfunktionen in derselben, jedoch umgekehrten Reihenfolge ab, wie Kinder sie erlernen. Dabei ist jedoch fraglich, ob noch nicht vollständig entwickelte Hirnfunktionen eines Säuglings bzw. eines Kleinkindes mit denen eines erwachsenen Menschen vergleichbar sind, dessen kognitive Leistungsfähigkeit aufgrund neurodegenerativer Veränderungen beeinträchtigt ist. Demenziell erkrankte Menschen haben aufgrund ihrer Rückentwicklung zwar Bedürfnisse wie Kinder, erleben sich jedoch nicht als kindhaft und sollten dementsprechend auch nicht als solche behandelt werden. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen können die gemäß der Theorie der Retrogenese beobachteten Parallelen hilfreich für die adäquate Behandlung und Begleitung demenziell erkrankter Menschen sein. Für die vorliegende Arbeit wurde die stadienspezifische Funktionsfähigkeit gemäß der Theorie der Retrogenese als theoretische Grundlage für die Auswahl der in der Intervention verwendeten Aufgaben und Übungen angewendet.

**Übersicht 6** Grundlagen der Theorie der Retrogenese (Reisberg, et al., 2002)

	Ungefähres Alter	Dauer bei der Entwicklung	Erworbene Fähigkeiten	Verlorene Fähigkeiten	Alzheimer Stadium	Dauer bei der Alzheimer Krankheit	Entwicklungsalter des Patienten	
Dauer ca. 20 Jahre	Erwachsener	13–19	7 Jahre	Beruf Ausüben	Beruf Ausüben	3 LKS	7 Jahre	19–13 (Erwachsener)
	Späte Kindheit	8–12	5 Jahre	Einfache Finanzaktionen	Einfache Finanzaktionen	4 (leicht)	2 Jahre	12–8 Jahre (späte Kindheit)
	Mittlere Kindheit	5–7	2.5 Jahre	Kleidung Auswählen	Kleidung Auswählen	5 (mäßig)	1.5 Jahre	7–5 Jahre (mittlere Kindheit)
	Frühe Kindheit	5	4 Jahre	Anziehen	Anziehen	6 a (mittel-schwer)	2.5 Jahre	5–2 Jahre (frühe Kindheit)
		4		Waschen	Waschen			
Dauer ca. 20 Jahre	Säuglingsalter	4	Toilette	Toilette	c	7 Jahre	15 Monate bis Geburt (Geburt-Säuglingsalter)	
		3–4.5	Urinkontrolle	Urinkontrolle	d			
		2–3	Darmkontrolle	Darmkontrolle	e			
		15 Monate	1.5 Jahre	5–6 Worte sprechen	5–6 Worte sprechen			7 a (schwer)
		1 Jahr	1 Wort sprechen	1 Wort sprechen	b			
1 Jahr	Gehen	Gehen	c					
6–10 Mon.	Sitzen	Sitzen	d					
2–4 Mon.	Lächeln	Lächeln	e					
1–3 Mon.	Kopf aufrecht halten	Kopf aufrecht halten	f					

© Copyright 1984, 1986, 2000 Barry Reisberg, alle Rechte vorbehalten.

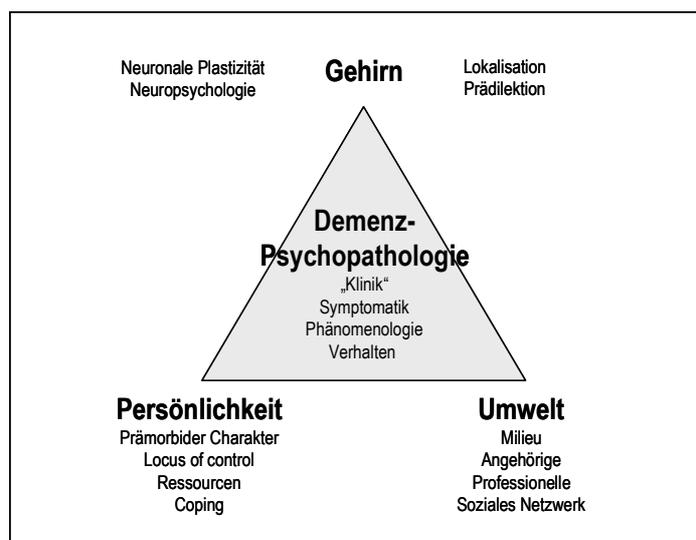
#### 4.2.3 Psychosoziales Modell der Demenz

Eine Demenz kann nicht einseitig als eine rein organische Erkrankung angesehen werden, sondern ist im Kontext biopsychosozialer, funktioneller und interaktiver Prozesse auf den Ebenen Gehirn, Umwelt und Persönlichkeit zu betrachten (Hirsch, 2008; Kitwood, 1990; Schröder, 1996, 2000). Die Betroffenen verändern sich im Verlauf der Erkrankung in Abhängigkeit von Umgebung, Lebensbiografie und Psychopathologie der Demenz auf vielfältigste Weise (Hirsch, 2008). Umgekehrt können neben cerebralen Veränderungen, soziale und psychologische Faktoren oder Netzwerke Entstehung und Verlauf der Psychopathologie demenzieller Erkrankung beeinflussen (Schröder, 1996; MJ. Valenzuela & Sachdev, 2005).

Das zentrale klinische Symptom der Alzheimer-Demenz ist – wie in DSM-IV/ICD-10 (Saß & Houben, 1996) gefordert – eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung (Kolb, 1996; Pritzel, 2003). Die Psychopathologie der Demenz erschöpft sich jedoch nicht in intellektuellen Beeinträchtigungen, denn die kognitiven Beeinträchtigungen sind häufig mit nicht-kognitiven Symptomen wie z.B. Depressivität, Aggressivität, Unruhe oder psychotisches Erleben vergesellschaftet (Schröder, 2000). Bereits das mögliche Prodromalstadium LKS kann begleitet sein von depressiven Gefühlen und Reizbarkeit (Lyketsos, et al., 2002). Deshalb ist die

Einbeziehung biologischer, psychischer und sozialer Umstände sowohl bei der Erforschung der AD als auch bei therapeutischen Ansätzen von wesentlicher Bedeutung. Eine Reduktion auf nur eine der Interpretationsebenen wird der Komplexität der Erkrankung nicht gerecht, da kognitive und nicht-kognitive Symptome gleichzeitig und oftmals in enger wechselseitiger Abhängigkeit auftreten und das Erleben und Verhalten der betroffenen Patienten verändern (Schröder, 1996). Abbildung 1 zeigt ein biopsychosoziales Modell der Demenz-Psychopathologie als Grundlage für einen integrativen Ansatz für Forschung, Diagnostik und Therapie (Schröder, 2000), modifiziert nach (Hirsch, 2008).

**Abbildung 1** Psychosoziales Modell der Demenz (Schröder, 2000), modifiziert nach (Hirsch, 2008)



Quelle: (Hirsch, 2008; Schröder, 2000)

#### 4.2.4 Komponenten einer kognitionsbezogenen Intervention

Die Art und Weise, wie Gedächtnisleistungen im Alter zustande kommen, ist das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels von kognitiven Teilleistungen, von motivationalen Prozessen, von Beurteilungen und Prognosen der eigenen Leistungsfähigkeit sowie von Gegebenheiten in der Umwelt (Fleischmann, 2001). Gedächtnisstörungen können bedeutende Auswirkungen auf das Selbstbewusstsein von Menschen mit demenziellen Erkrankungen haben, die zu Angst, Depression und Rückzug von Aktivitäten führen können, die wiederum auf scheinbar verschlechterte Gedächtnisstörungen herauslaufen (L. Clare, Woods, Cook, Orell, & Spector, 2006). Eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Gedächtnisses verursacht im Verlauf einer AD Einbußen im gesamten Leben und auch in der Persönlichkeit eines Menschen. Daraus kann gefolgert werden, dass ein isoliertes Trainieren spezifischer Gedächtnisfunktionen nicht ausreichen kann, relevante Bereiche wie z.B. Selbstständigkeit und Lebensqualität zu erhalten und/oder zu fördern, sondern eine erfolgreiche Intervention auf möglichst vielen Ebenen ansetzen muss (Ermini-Funfschilling & Meier, 1995; Schüssel, 2005). Es ist somit notwendig, den Blickwinkel einer kognitiven Intervention weiter zu fassen und Maßnahmen zur Verbesserung bzw. Stabilisierung von nicht-kognitiven funktionellen Bereichen wie z.B. Verhalten und Stimmung zu integrieren, und somit den Betroffenen in seinem Erleben und Verhalten anzusprechen.

Gedächtnisleistungen scheinen zu korrelieren mit dem subjektiven Vertrauen älterer Menschen in die eigenen Fähigkeiten sowie mit dem Stand der Kenntnis bezüglich Gedächtnisfunktionen (Meta-Kognition) (Belleville, 2008; Dittmann-Kohli, 1986; W. Oswald, 1998; Platz & Weyerer, 1990). Lachmann und Kollegen konnten zeigen, dass ein gezieltes Training der Einstellung gegenüber dem eigenen Gedächtnis zusätzlich zu einem Gedächtnistraining die Kontrollüberzeugung hinsichtlich der eigenen Gedächtnisleistungen erhöht (Lachmann, 1992). Eine veränderten Motivationslage machen manche Autoren für das schlechtere Abschneiden ältere Menschen hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zu jüngeren verantwortlich (Knopf, 2001). Lern- und Gedächtnisleistungen sollen dadurch günstig beeinflusst werden, indem die motivationalen Lernvoraussetzungen durch eine veränderte Sichtweise der eigenen Lern- und Gedächtnisleistungen z.B. durch Vermittlung eines „günstigeren, selbstwertdienlicheren Attributionsstil“ optimiert werden (Knopf, 2001). Eine wichtige Einflussgröße wird auch in den sozialen Elementen eines Gruppentrainings vermutet, wobei diese Hypothese bislang nicht näher untersucht wurde (Schüssel, 2005). Es wird jedoch angenommen, dass subjektive und objektive Einschätzung der kognitiven Leistungen durch den Austausch innerhalb der Gruppe (soziale Interaktion) und den Vergleich mit den anderen Teilnehmern beeinflusst werden können, was wiederum einen Einfluss auf die Stimmung (emotional) haben kann (A. Spector, et al., 2003).

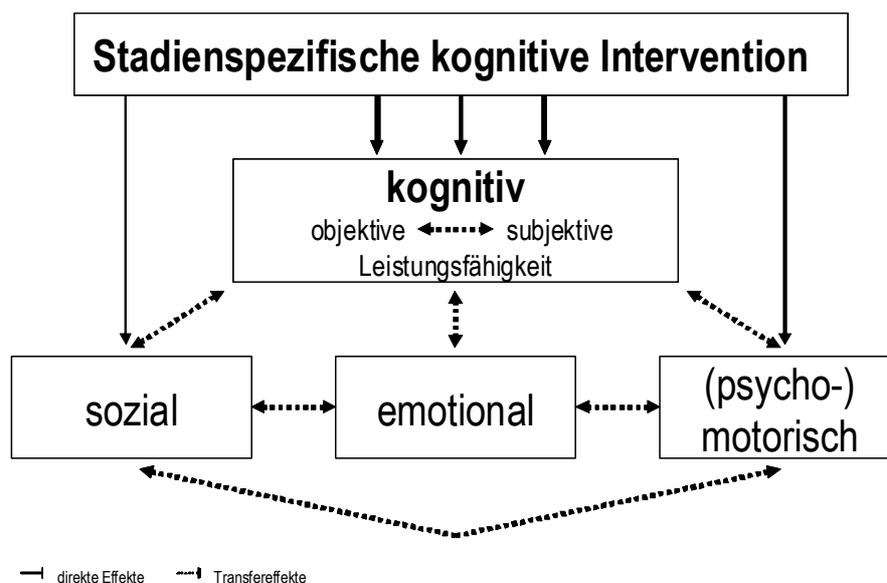
In der neueren Emotionspsychologie geht man auf der Grundlage neurobiologischer Erkenntnisse davon aus, dass Emotion und Kognition nicht unabhängig voneinander funktionieren können (Goleman, 2001). Sie sind keine eindeutig von einander unterscheidbaren Konzepte, sondern stellen eher Kategorien zur Beschreibung und Erklärung menschlichen Handelns dar (Ermini-Fünfschilling, 1997). Dabei wird von einem „interaktiven Konzept von Emotion und Kognition“ ausgegangen: einerseits erzeugen Kognitionen Emotionen; auf der anderen Seite bedingen Emotionen die Form und den Ablauf des Denkens. Der affektive Zustand beeinflusst darüber hinaus die Art und Weise, wie Informationen aufgenommen und verarbeitet werden sowie die Geschwindigkeit, mit der neue Fähigkeiten erlernt werden. Bereits die Teilnahme an einer Interventionsmaßnahme scheint einen positiven Einfluss auf den affektiven Zustand der betroffenen Patienten und die Beurteilung der Lebensqualität dadurch zu haben, dass die Patienten selbst noch etwas zu ihrer persönlichen Autonomie beitragen können, was ihnen das Gefühl gibt, noch eine gewisse Kontrolle über ihr Leben zu besitzen (Ermini-Fünfschilling, 1997).

Aus wissenschaftlichen Studien geht ein Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und der Koordinationsfähigkeit von Bewegungen hervor (Hagen & Freiberger, 2001). Bewegung unterstützt Hirnfunktionen durch eine Verbesserung der cerebralen Stoffwechsellage (W. Oswald, et al., 2001). Eine durch körperliche Aktivierung bewirkte Verbesserung des Hirnstoffwechsels kann jedoch nur dann genutzt werden, wenn gleichzeitig von Seiten der Nervenzellen ein Bedarf besteht, der durch eine gezielte kognitive Aktivierung geweckt werden kann. Man kann also von einem komplementären Wirkungseffekte von körperlicher und geistiger Aktivierung ausgehen (Olazaran, et al., 2004). Außerdem tragen körperliche Aktivitäten zu physischem Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit bei (Mucha, 2001). Darüber hinaus scheinen kognitive

Interventionsmaßnahmen, die Entspannungs- und mentale Imaginationsübungen beinhalten, wirksamer hinsichtlich Leistungsverbesserungen zu sein, als solche ohne (Belleville, et al., 2006).

Wie einleitend bereits ausgeführt, verursacht eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Gedächtnisses Einbußen im gesamten Leben und im Verlauf einer AD auch in der Persönlichkeit eines Menschen. Ein grundsätzliches Ziel einer komplexen Intervention bei AD ist deshalb, die Teilnehmer sowohl auf kognitiver, als auch auf emotionaler, (psycho-) sozialer und (psycho-) motorischer Ebenen anzusprechen (Ermini-Funfschilling & Meier, 1995; Schüssel, 2005). Gemäß dem Kardinalsymptom der AD, der kognitiven und spezifisch mnestischen Störungen, liegt der Schwer- und Ausgangspunkt der Intervention jedoch nach wie vor auf kognitiver Ebene. Dabei werden Transfereffekte auf nicht-kognitiver Ebene angestrebt. Nachfolgende schematische Darstellung gibt einen Überblick über Ebenen und Wechselwirkungen einer komplexen kognitionsbezogenen Intervention.

**Abbildung 2** Schematische Darstellung einer komplexen kognitionsbezogenen Intervention



#### 4.2.5 Speichermodell der Informationsverarbeitung

Um eine kognitive Intervention im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung wie der Alzheimer-Erkrankung zu konzipieren, sind Kenntnisse über altersbedingte und pathologische Veränderungen von Gedächtnisfunktionen Voraussetzung. Verschiedene Gedächtnismodelle vermitteln ein besseres Verständnis über Gedächtnisprozesse, die bei gesunden Menschen ablaufen. Darüber hinaus könne sie auch für das bessere Verständnis pathologischer Krankheitsprozesse herangezogen werden. Außerdem liefern Gedächtnismodelle eine wichtige Grundlage zur Auswahl bestimmter Strategien und Methoden zur Stabilisierung oder Verbesserung bestimmter Gedächtnisfunktionen (Schüssel, 2005).

Zunächst ist einmal festzustellen, dass es sich bei dem Begriff „Gedächtnis“ um ein komplexes Konstrukt mit verschiedenen Gedächtnisfunktionen handelt, das ein zeitlich und - parallel dazu – inhaltlich organisiertes Geflecht verschiedener Systeme bzw. Netzwerke umfasst (Schüssel, 2005). Nach zeitlicher Einteilung wird das Gedächtnis klassischerweise in Ultrakurzzeitgedächtnis, Kurz- und Langzeitgedächtnis unterteilt (Atkinson & Shiffrin, 1968; Pritzel, 2003). Diesen Modellen liegt die Vorstellung zugrunde, dass aufgenommene bzw. wahrgenommene Informationen in einer zeitlichen Abfolge seriell in verschiedenen Speichern („Gedächtnissen“) abgespeichert werden. Daher tragen sie auch den Namen Speichermodelle. Diese sind besonders gut geeignet, die Funktionsweise von Trainingsmaßnahmen für das Gedächtnis zu veranschaulichen (W. Oswald, 1998; Schüssel, 2005). In sehr vereinfachter Darstellung können Gedächtnismodelle auch zur Wissensvermittlung im Rahmen der kognitiven Intervention (Meta-Kognition) herangezogen werden. Dies verdeutlicht, welche kognitiven Beeinträchtigungen mit welchen kognitiven Funktionen assoziiert sind, lässt die Ursachen eigener „Gedächtnis“-Probleme transparent werden und erhöht damit die Motivation, die aufgedeckten Schwachstellen mittels geeigneter Methoden im Rahmen einer Intervention zu optimieren (vgl. dazu Kapitel 4.4.1).

Gedächtnismodelle, die dagegen eine Abfolge von Informationsverarbeitungsschritten (Pritzel, 2003) beschreiben, beziehen sich auf folgende Phase:

- Enkodierung (Einspeicherung), bei der eine Umformung wahrgenommener Informationen zur Aufnahme in den bereits bestehenden Informationsbestand erfolgt
- Konsolidierung (Speicherung), wobei die zuvor aufgenommenen und geprüften Informationen in den bereits existierenden Wissensbestand (Netzwerke) integriert werden
- Dekodierung (Abruf), die Reproduktion zuvor eingespeicherter Informationen bezeichnet.

Wie schon in Kapitel 3.2.2 erwähnt, stehen im Rahmen einer beginnenden bzw. leichtgradigen AD auf inhaltlicher Ebene eine Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses, auf Prozessebene Defizite bei der Einspeicherung neuer Gedächtnisinhalte im Fokus. Entsprechende kognitive Interventionsmaßnahmen sollten darüber hinaus weitere Bereiche und Funktionen wie z.B. Aufmerksamkeit als Basisfunktion oder den Abruf aus dem Langzeitgedächtnis ansprechen, um im Sinne interagierender Systeme und Netzwerke eine globale Unterstützung der Hirnleistung zu leisten (Schüssel, 2005).

#### **4.2.6 Zusammenfassung**

Für die vorgeschlagene Intervention wird basierend auf der grundlegenden Annahme einer kognitiven Reserve (vgl. Kapitel 4.2.1) und unter Berücksichtigung stadienspezifischer Ressourcen und Bedürfnisse demenziell Erkrankter (vgl. Kapitel 4.2.2 und 4.2.4) ein umfassender Ansatz gewählt, der sowohl auf Erhalt und Förderung von veränderten oder beeinträchtigten kognitiven Funktionen, als auch auf Erhalt und Förderung von nicht-kognitiven Bereichen wie Stimmung und Verhalten bei AD und LKS zielt. Gemäß des Hauptsymptoms der AD – der Gedächtnisbeeinträchtigung – liegt der Schwerpunkt der Intervention jedoch überwiegend auf kognitiven

Funktionen. Das Speichermodell der Informationsverarbeitung bietet schließlich für den kognitionsbezogenen Teil der Intervention einen geeigneten, theoretisch begründeten Leitfaden.

### **4.3 Interventionsziele**

Ausgehend von den oben beschriebenen theoretischen Grundlagen, wurden für das stadienspezifische kognitive Training für Menschen mit LKS und leichtgradiger AD Ziele auf kognitiver und nicht-kognitiver Ebene definiert, die in Ermangelung klarer Wirkungshypothesen als pragmatisch zu beschreiben sind:

- Erhaltung und Förderung des allgemeinen kognitiven Status,
- Erhaltung und Förderung des allgemeinen globalen Funktionsniveaus (funktioneller Status),
- Erhaltung und Förderung des affektiven Status bzw. Minderung depressiver Symptomatik,
- Erhaltung und Förderung der subjektiv eingeschätzten Lebensqualität.

Ziel der Intervention ist grundsätzlich nicht die Konfrontation mit den eigenen kognitiven Defiziten oder das „Antrainieren“ gegen beeinträchtigte (Leistungs-) Bereiche. Die Maßnahme orientiert sich vielmehr an den Ressourcen der Teilnehmer und bietet die Möglichkeit, neue alltagsrelevante Gedächtnisstrategien zu erlernen und anzuwenden und noch weitgehend unbeeinträchtigte Leistungsbereiche zu (re-) aktivieren.

## **4.4 Konzeption der stadienspezifischen kognitiven Intervention**

### **4.4.1 Grundlagen**

Auf Basis der oben beschriebenen theoretischen Grundlagen (Theorie der kognitiven Reserve, Theorie der Retrogenese,) wurden detaillierte Interventionsprotokolle zur Erhaltung, Reaktivierung und Förderung verschiedener kognitiver und nicht-kognitiver Funktionen für Menschen mit amnestischer LKS und leichtgradiger AD entwickelt. Ziel der stadienspezifischen Intervention ist, bei Personen mit aLKS die kognitive Reserve zu erhöhen, um eine mögliche Konversion in eine AD hinauszuschieben, bei Patienten mit leichtgradiger AD die noch vorhandenen Ressourcen zu stabilisieren. Könnte eine kognitive Intervention im möglichen Prodromalstadium LKS den Krankheitsbeginn der AD um fünf Jahre hinauszögern, so könnte damit die Prävalenz halbiert werden. Eine Stabilisierung des globalen Funktionsniveau bei Menschen mit beginnender AD durch z.B. eine kognitive Intervention in Kombination mit antidepressiv wirkenden Medikamenten könnte eine Verzögerung des Verlustes der Selbständigkeit und somit von Hilfs- und Pflegebedürftigkeit bewirken.

Das Programm beinhaltet neben klassischen Elementen eines Gedächtnistrainings (Erlernen und Üben spezifischer Gedächtnisstrategien, Aufgaben zur Aktivierung spezifischer kognitiver Funktionen, Einsatz externaler Gedächtnishilfen) auch Aufgaben, die den Menschen in seiner Gesamtheit ansprechen. Elemente jeder Interventionseinheit sind deshalb auch Aufgaben, die besonders die soziale Interaktion fördern, z.B. Gesprächsrunde, Übungen zu Biografie, Fantasie & Kreativität sowie psychomotorische und Entspannungselemente. Der Großteil an Aufgaben und Übungen wurde von der Autorin selbst entwickelt und konzipiert. In einigen Fällen wurden auch ausgewählte Übungen aus der Verbandszeitschrift „denkzettel“ des

Bundesverbands Gedächtnistraining e.V. sowie aus den Aufgabensammlungen „geistig fit“ des Vless-Verlags jeweils mit deren freundlicher Genehmigung übernommen. Das Interventionsprogramm verbindet Erkenntnisse gerontologischer Grundlagenforschung mit bisher berichteten Erfahrungen von therapeutisch orientierten Interventionsmaßnahmen. Es setzt theoretische und praktische Erkenntnisse und Erfahrungen um, nutzt vorhandene Ressourcen der Teilnehmer und orientiert sich an deren individueller Lebenslage. Es aktiviert verschiedenste kognitive wie nicht-kognitive (Leistungs-) Bereiche des Gehirns und kann somit als umfassend und komplex bezeichnet werden.

Angesichts der Veränderungen der kognitiven und funktionalen Beeinträchtigung im Rahmen der AD, ist es zwingend notwendig, eine kognitionsbezogene Intervention dem Schweregrad einer AD anzupassen und dem kognitiven und funktionalen Abbau Rechnung zu tragen. Darüber hinaus ist von Bedeutung, dass die Zielgruppe hinsichtlich des Grads der kognitiven Beeinträchtigung so homogen wie möglich ist. Andernfalls läuft die Intervention Gefahr, die Teilnehmer zu über- oder zu unterfordern. Deshalb werden unterschiedliche Programme für Patientengruppen in verschiedenen Stadien der Erkrankung vorgeschlagen. Gewinne einer allgemeinen kognitiven Stimulierung wurden überwiegend bei Patienten mit leicht- bis mittelgradiger AD gezeigt (A. Spector, Orrell M, Davies, S, Woods, RT, 1998). Kognitives Training bietet dagegen einen spezifischeren Ansatz für leicht beeinträchtigte Menschen (L Clare, et al., 2006) (vgl. Kapitel 3.2.1). Im vorliegenden Konzept liegt deshalb der Akzent für Menschen mit LKS auf kognitivem Training, der für Menschen mit leichtgradiger AD auf kognitiver Stimulierung. Übersicht 7 gibt eine Übersicht über die stadienspezifischen Schwerpunkte der Interventionen sowie deren Gewichtung.

**Übersicht 7** Charakterisierung und Gewichtung von Interventionsschwerpunkten hinsichtlich funktionalem Zielbereich und Zielgruppe

Funktioneller Bereich	Zielgruppe	
	LKS (GDS 3)	AD (GDS 4)
<b>Kognition</b>		
Kognitives Training	●	○
Kognitive Stimulierung	○	●
Meta-Kognition	○	○
<b>Alltagsfähigkeiten</b>	○	○
<b>Stimmung</b>	○	○
<b>(Sozial-) Verhalten</b>	○	○
<b>(Psycho-) Motorik</b>	○	○

LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; GDS = Global Deterioration Scale

● stark ○ mittel ○ schwach

Der Vermittlung von Grundlagenwissen über Prozesse der Informationsverarbeitung und der Verdeutlichung, welches Problem der Hirnleistung mit welcher kognitiven Funktionen zusammenhängt (Meta-Kognition) sowie über altersassoziierte und pathologische Veränderungen von Gedächtnisfunktionen und insbesondere die Alzheimer-Erkrankung, wird besondere Bedeutung beigemessen. Dadurch soll einerseits der emotional besetzte

Fokus auf eine sachliche Ebene gelenkt werden (Schüssel, 2005). Darüber hinaus können metakognitive Informationen, z.B. Informationen über Unterschiede der individuellen kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den Teilnehmer oder Hinweise darauf, Aktivitäten, die zu Frustration und Demotivation führen, bewusst zu vermeiden (Ermini-Funfschilling & Meier, 1995), einen Beitrag im Sinne einer „Präventionsstrategie“ zum Schutz des Selbstwertes der Teilnehmer leisten (Glück & Heckhausen, 2001). Denn es ist durchaus möglich, dass eine Teilnahme an einer kognitiven Intervention den Teilnehmern erst bewusst macht, was sie alles (nicht) mehr leisten können. Nötiges Selbstvertrauen und Motivation für erfolgreiches Lernen sollen darüber hinaus über soziale Interaktion innerhalb der Trainingsgruppe erreicht werden, indem Teilnehmer sich nicht nur mit ungünstigen Ergebnissen in Lern- und Gedächtnisaufgaben in Zusammenhang bringen, sondern auch als Verursacher von erfolgreicher Aufgabenbearbeitung erfahren (Knopf, 2001; A. Spector, et al., 2003).

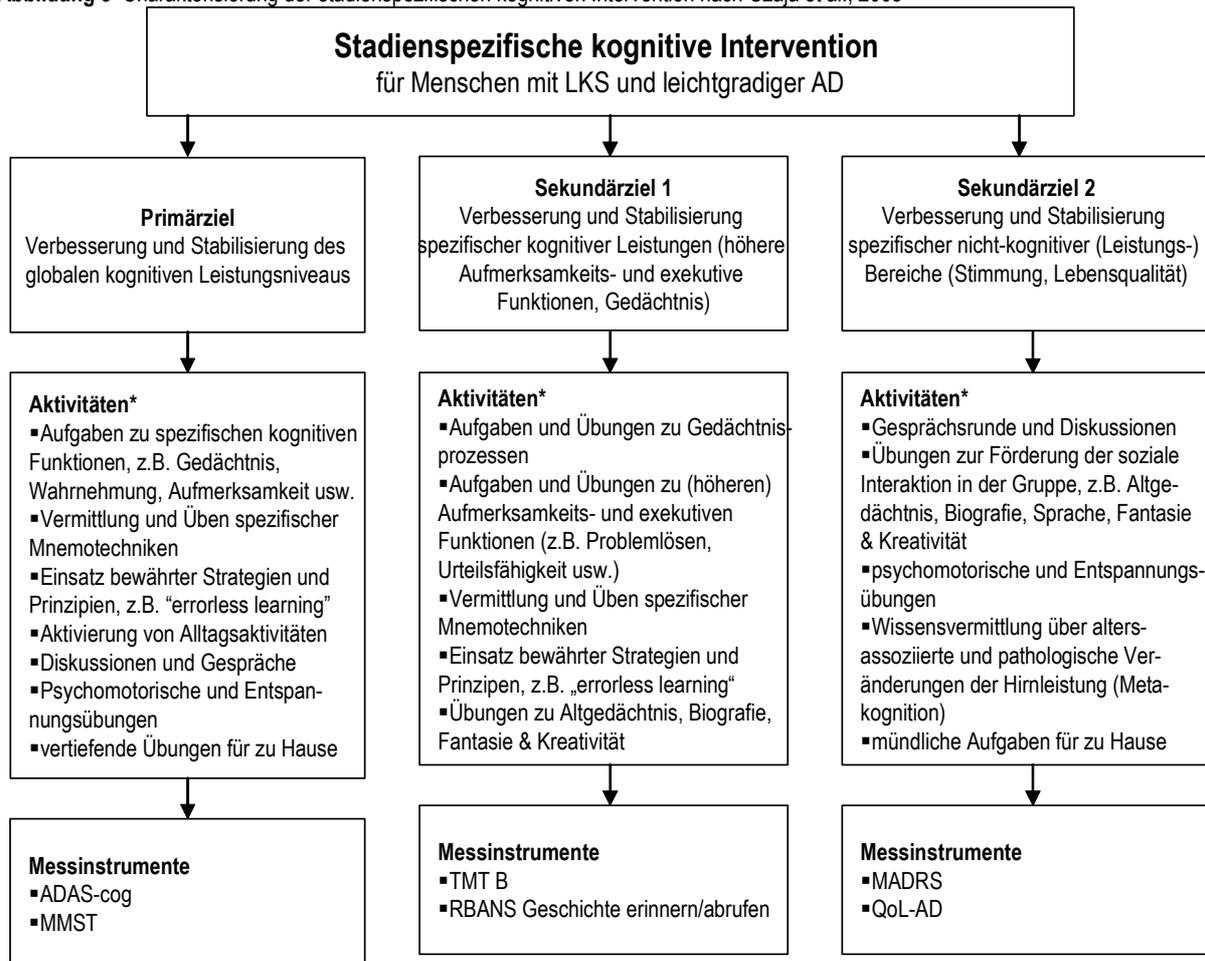
Ein weiteres wesentliches Merkmal des Trainings ist es, Übungen anzubieten mit möglichst großer Alltagsnähe bzw. auf Verwendungsmöglichkeiten der vermittelten Strategien und Methoden im alltäglichen Kontext zu achten. Denn die Anwendbarkeit von Mnemotechniken aus Laborstudien auf Alltagssituationen sowie der Nachweis von Transfereffekten auf andere als direkt trainierte Funktionen konnte bisher nur schwer nachgewiesen werden (Glück & Heckhausen, 2001). Faktoren für erzielbare Gedächtnisleistungen sind u. a. auch die Bereitschaft, die im Training erlernten Techniken auch anzuwenden (Glück & Heckhausen, 2001). Es wird vermutet, dass die Grundvoraussetzung für die Motivation, dass eine im Rahmen einer kognitiven Intervention erlernte Strategie im Alltag auch tatsächlich eingesetzt wird, eng mit der Alltagsrelevanz der Übungssituation zusammenhängt (Fleischmann, 2001; Knopf, 2001).

Das Trainingsprogramm wurde gezielt für Gruppen konzipiert, um einmal den Einzelnen dabei zu unterstützen, seine soziale Funktionsfähigkeit durch sinnvolle Gruppenerlebnisse zu erkennen. Zum anderen, um persönliche, aber auch gesellschaftliche Problemen, die sich aus der Lebenssituation älterer Personen im Allgemeinen und im speziellen aus der veränderten kognitiven Leistungsfähigkeit von Menschen mit LKS und AD ergeben, besser bewältigen zu können (Joppig, 1986; Schüssel, 2005). Weiter erhöht das Gespräch in der Gruppe in thematisch unterschiedlichen Bereichen die Kommunikationsfähigkeit und festigt bereits vorhandenes Wissen. Verständnis und Empathie durch die anderen Teilnehmer und die Gruppenleitung helfen darüber hinaus die eigene Situation zu relativieren (Ermini-Funfschilling & Meier, 1995). Um ideale Trainingsbedingungen zu bieten und der kognitiven Leistungsfähigkeit der Teilnehmer in unterschiedlichen Stadien der AD zu entsprechen, wurde die Gruppengröße für Probanden mit LKS auf maximal 12 Personen, für Patienten mit leichtgradiger AD auf maximal 10 Personen festgelegt.

#### **4.4.1.1 Anwendung einer Methodik zur Beschreibung komplexer psychosozialer Interventionen**

Ein charakteristisches Merkmal von kognitiven Interventionen bei AD stellt die Komplexität der bestehenden Probleme dar, die mannigfaltige Ursachen und verschiedene Lösungsansätze haben. Um, wie schon in Kapitel 4.2.3 erwähnt, der Vielschichtigkeit der Erkrankung sowie der Komplexität von Gedächtnisprozessen gerecht zu

werden, erscheint es notwendig, verschiedene Komponenten in eine Interventionsmaßnahme zu implementieren. Um die stadienspezifische kognitive Programm charakterisieren zu können, wurde eine Methodik zur Beschreibung und Aufschlüsselung komplexer psychosozialer und verhaltensbezogener Interventionen adaptiert und angewendet (Czaja, Schulz, Lee, & Belle, 2003). Damit werden der Prozess, der die Intervention zu einem bestimmten Ergebnis führt, sowie die Messstrategie, die den Untersucher dazu befähigt, Schlüsselkomponenten festzulegen, nachvollzieh- und reproduzierbar. Darüber hinaus wird es möglich, die wesentlichen Elemente einer komplexen Intervention zu entschlüsseln. Um gleichermaßen alle Elemente der komplexen Intervention erfassen zu können, werden Inhalte und Ziele der komplexen Intervention zum einen durch den primär funktionellen Bereich (z.B. kognitive und nicht-kognitive Funktionen) und zum anderen durch die Zieleinheit (Patienten in verschiedenen Stadien der AD) charakterisiert. Gemäß der Theorie der Retrogenese sind die Schwerpunkte der Intervention in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums der jeweiligen Patientengruppe unterschiedlich gewichtet. Die in der Intervention durchgeführten Aktivitäten wurden hinsichtlich ihrer Zielsetzung aufgeschlüsselt und entsprechende Messinstrumente (Tests und Skalen) festgelegt, um direkte und indirekte Interventionseffekte erfassen und evaluieren zu können. Abbildung 3 bietet eine Übersicht über die für die kognitionsbezogene Intervention relevanten funktionellen Bereiche, Zieleinheiten, Aktivitäten und Messinstrumente.

**Abbildung 3** Charakterisierung der stadienspezifischen kognitiven Intervention nach Czaja et al., 2003

\*Aktivitäten orientieren sich gemäß der Theorie der Retrogenese am Stadium der Erkrankung und unterscheiden sich hinsichtlich Inhalt, Schweregrad und Komplexität sowie Anzahl und Dauer der angebotenen Aufgaben und Übungen;

LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-kognitiver Teil; MMST = Mini Mental Status Test; TMT-B = Trail Making Test-Teil B; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; QoL-AD = Quality of Life-Alzheimer's Disease

#### 4.4.2 Interventionseinheiten

Für die Interventionsprogramme wurden detaillierte Stundenprotokolle für 20 Einheiten (ca. ½ Jahr) à 120 Minuten konzipiert. Nach einer Einführungsstunde, die ein erstes Kennenlernen der Kursteilnehmer zum Ziel hat, Organisatorisches klärt sowie einen Einblick in die zukünftigen Trainingseinheiten vermittelt, folgen Einheiten, die abwechselnd auf einen theoretisch begründeten Themenschwerpunkt (W. Oswald, 1998) oder auf ein allgemeines Thema fokussieren (Olazaran, et al., 2004; A Spector, et al., 2001). Einheiten mit theoretisch begründetem Schwerpunkt orientieren sich dabei an einem Speichermodell der Informationsverarbeitung (vgl. Kapitel 4.2.5) und konzentrieren sich auf spezifische kognitive Funktionen (z.B. Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Kurz- und Langzeitgedächtnis), restaurative oder kompensatorische Mnemotechniken (z.B. bildhaftes Vorstellen, externe Gedächtnishilfen) oder auf alltägliche Fähigkeiten. Einheiten mit allgemeinem Themenbezug, z.B. Jahreszeit, Musik, Essen & Trinken, zielen auf den natürlichen Erinnerungsprozess, haben jedoch zusätzlich das Heute im Blickwinkel (A Spector, et al., 2001). Für die themenbezogenen Einheiten wurden Bereiche gewählt, die ein breites Spektrum bieten und bei denen Wissen und Erfahrung bei allen Teilnehmern, unabhängig von

deren Bildungsniveau, vorausgesetzt werden konnte. Dabei steht für Gespräche und Übungen, die auf vorhandene Ressourcen der Teilnehmer zielen und die soziale Interaktion fördern, ausreichend Raum zur Verfügung. Übersicht 8 gibt einen Überblick über die Themen der 20 Einheiten der stadienspezifischen kognitiven Intervention.

Um einer möglichen Starrheit des Programms vorzugreifen, bietet sich vor allem bei den thematisch fokussierten Einheiten die Möglichkeit, die Durchführung der Jahreszeit, aktuellen Ereignissen oder den aktuellen Bedürfnissen der Teilnehmer entsprechend, flexibel zu gestalten. Themenbezogene Einheiten vertiefen die in den theoriebegründeten Stunden vermittelten und gelernten Methoden und Techniken. Dabei werden spielerisch und ohne Druck in Anlehnung an das „Ganzheitliche Gedächtnistraining“ des Bundesverbands Gedächtnistraining e.V. ([www.bvgt.de](http://www.bvgt.de)) spezifische Hirnleistungen trainiert bzw. aktiviert, wie z.B. Wahrnehmung, Konzentration, Merkfähigkeit, Wortfindung, Formulierung, Assoziatives Denken, Logisches Denken, Strukturieren, Urteilsfähigkeit, Fantasie & Kreativität und Denkflexibilität. Die Übungen orientieren sich an den vorhandenen Ressourcen der Teilnehmer und unterstützen und fördern neben bzw. über die kognitive Leistungsfähigkeit auch nicht-kognitiven (Leistungs-) Bereiche.

**Übersicht 8** Interventionseinheiten der stadienspezifischen kognitiven Intervention

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

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

#### 4.4.3 Ablauf der Interventionseinheiten

Das stadienspezifische kognitive Interventionsprogramm setzt sich aus folgenden verschiedenen Bausteinen zusammen. Eingeleitet wird jede Stunde mit einer *Begrüßung* mit anschließender *Gesprächsrunde*, bei der, falls nötig, zunächst organisatorische Fragen geklärt, Thema und Inhalt der vergangenen Stunde kurz zusammengefasst werden sowie das Thema der aktuellen Einheit eingeführt wird (ca. 10-15 Minuten). Im Anschluss erfolgt eine mündliche *Aufwärmübung* zur allgemeinen Aktivierung (ca. 10 Minuten). Diesem Teil folgt bei theoriebezogenen Stunden eine theoretische *Einführung in das jeweilige Thema* in Form eines kurzen Vortrags mit Beteiligung der Trainingsteilnehmer durch Fragen und abschließende Diskussion (ca. 10-15 Minuten). Alle Teilnehmer erhalten am Schluss der Stunde eine kurze schriftliche Zusammenfassung des kurzen Vortrags in Form eines Merkblatts. Anschließend erfolgt der *Praxisteil* (ca. 65 Minuten). Dieser besteht aus einer Kombination schriftlicher und mündlicher Übungen, die in Einzel-, Partner- oder Gruppenarbeit durchgeführt werden und die neben Training und Aktivierung kognitiver Funktionen auch auf die soziale Interaktion innerhalb der Gruppe zielen. Bei theoriebezogenen Stunden wird zusätzlich eine intensive Bearbeitung des vorher besprochenen Themas intendiert. Bei Einheiten mit allgemeinem Thema erfolgt der Einstieg in den praktischen

---

Übungsteil bereits nach der Aufwärmübung. Unterbrochen wird der Praxisteil durch eine kurze *Pause* (ca. 15 Minuten), in der die Teilnehmer eine Kleinigkeit zu sich nehmen (Wasser, Kekse), die Toilette aufsuchen oder sich austauschen können. Die Pause stellt ein wichtiges Element für den Gruppenprozess dar. Anschließend erfolgt eine kurze *psychomotorische Übung*, wenn möglich mit Musik (ca. 10 Minuten). Schwerpunkte dieser Übungen sind eine ganzheitliche Aktivierung der Teilnehmer u.a. zur Anregung des Stoffwechsels, Bewegungskoordination sowie Entspannungsübungen (W. Oswald, et al., 2001). Im Übrigen trägt dieses Element dazu bei, der bekannten „Aktivitätsdelle“ nach einer Pause entgegenzuwirken. Zum Ende erfolgt eine Abschlussphase, bei der die Teilnehmer *Impulse für Zuhause* in Form mündlicher (Impulskarten) und schriftlicher Übungen zur Erledigung für zu Hause erhalten. Sofern nötig, werden die vertiefenden Übungen für zu Hause kurz besprochen. Beim *Abschluss* werden die Teilnehmer schließlich verabschiedet.

## 5 Methoden

### 5.1 Hypothesen

Hypothesen zur Wirksamkeit einer gezielten kognitiven Intervention bei AD auf klar umschriebene kognitive Parameter lassen sich in Ermangelung klarer theoretischer Modelle kaum formulieren (Ermini-Funfschilling & Meier, 1995; Fleischmann, 2001). Deshalb werden in Folge eher pragmatische Ziele formuliert (Fleischmann, 1993). Grundlage der Evaluation bilden einmal die Ergebnisse der psychometrischen Untersuchungen, die bei allen Patienten jeweils vor und nach der Trainingsteilnahme durchgeführt wurden. Neurobiologische Korrelate wurden auf Basis der funktionellen FDG-PET Aufnahmen ermittelt, die bei allen Patienten vor und nach der Intervention durchgeführt wurden. Zur Evaluation der stadienspezifischen kognitiven Intervention für Menschen mit LKS und AD wurden nachfolgende Hypothesen formuliert:

1. Das kognitive Interventionsprogramm ist durchführbar und wird von Seiten der Teilnehmer akzeptiert.
2. Aufgrund der Teilnahme an der stadienspezifischen kognitiven Intervention ist ein Unterschied hinsichtlich des globalen kognitiven Funktionsniveaus bei Teilnehmern der IG<sup>LKS</sup> und IG<sup>AD</sup> im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe (KG) zu erwarten.
3. Es wird angenommen, dass sich aufgrund der Teilnahme an der Interventionsmaßnahme eine positivere Einschätzung der subjektiven Lebensqualität sowie einer Minderung depressiver Störungen bzw. einer Verbesserung der Stimmung von Teilnehmern der IG<sup>LKS</sup> und IG<sup>AD</sup> im Vergleich zur aktiven Kontrollgruppe (KG) ermitteln lässt.
4. Behandlungs- und Kontrollgruppen unterscheiden sich bei allen beobachteten Effekten.
5. Die mittels <sup>18</sup>FDG-PET ermittelten Aktivitätsmuster unterscheiden sich sowohl zwischen gesunden älteren Menschen und Probanden mit LKS und leichtgradiger AD prä-interventionem als auch zwischen den Teilnehmern der Interventions- und Kontrollgruppe post-interventionem. D.h. Teilnehmer der Interventionsgruppe (LKS und AD) zeigen einen im Verlauf stabilen bzw. gering regredienten Glukosemetabolismus, während die Teilnehmer in der Kontrollgruppe einen im Verlauf deutlich regredienten Glukosemetabolismus zeigen. Möglicherweise ist im Gegensatz zur Kontrollgruppe bei den Interventionsteilnehmern ein eventueller kompensatorischer FDG-Hypermetabolismus in den bei der Erstuntersuchung nicht betroffenen Hirnarealen zu erwarten.

### 5.2 Teilnehmer

Für die Interventionsstudie wurden alle Teilnehmer über die Gedächtnissprechstunde der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) im Zeitraum März bis August 2007 rekrutiert. Zwei Probanden mit AD wurden von einem niedergelassenen Nervenarzt zur Teilnahme an der Studie an die Klinik überwiesen und durchliefen nach Bestätigung der Diagnose die nötigen Voruntersuchungen. Voraussetzung für die Teilnahme war eine den DSM-IV/NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien entsprechende Diagnose eines leichtgradig demenziellen Syndrom bei klinisch wahrscheinlichen AD oder einer leichten kognitiven Störung vom amnestischen Typ nach den Petersen-Kriterien (R. C. Petersen, et al., 2001). Das

diagnostische Vorgehen orientiert sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGGPPN, 2000) und umfasst folgende Bereiche klinischer Routine:

- Anamnese und Fremdanamnese,
- körperliche, neurologische und psychiatrische Untersuchungen,
- neuropsychologische Untersuchungen (Tests und Skalen),
- laborchemische Untersuchungen (Hämатologie, klinische Chemie, Endokrinologie, Serologie),
- neuroradiologische (strukturelle Bildgebung cCt, cMRT) sowie nuklearmedizinische (funktionelle Bildgebung FDG-PET) Untersuchungen.

Patienten wurden für die Studie ausgewählt, die die oben genannten Voruntersuchungen durchliefen und nachfolgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Diagnose eines leichtgradig demenziellen Syndrom bei klinisch wahrscheinlichen AD nach DSM-IV/NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien (MMST  $\geq$  19 Punkte) oder einer leichten kognitiven Störung vom amnestischen Typ nach den Petersen-Kriterien (R. C. Petersen, et al., 2001),
- Patienten waren mindestens 50 Jahre alt,
- Patient war einverstanden, dass ein Angehöriger/Bezugsperson in die Studie mit einbezogen wurde,
- Patienten unter medikamentöser Behandlung (Antidepressiva, Neuroleptika, Antidementiva, sonstige hirntonleistungssteigernde Medikamente) mussten mindestens drei Monate vor Untersuchungsbeginn für die Dauer des Projekts bei stabiler Dosierung sein,
- Patienten mussten über ein ausreichendes Hör-, Seh- und Sprachvermögen verfügen und einverstanden sein, ihre kognitiven Funktionen prüfen zu lassen,
- keine Teilnahme an einem Gedächtnistraining im vergangenen Jahr,
- Patienten mussten ihr schriftliches Einverständnis gegeben haben.

Nach entsprechender ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf, den Einschluss eines Angehörigen sowie die vorliegende Strahlenbelastung bedingt durch das FDG-PET im Verlauf, erklärten sich die Probanden schriftlich in Übereinkunft mit der Deklaration von Helsinki mit der Studienteilnahme einverstanden. Zugrunde lag die Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilian Universität München. Für die FDG-PET-Untersuchung im Verlauf war vorab das Einverständnis der Strahlenschutzbehörde eingeholt worden.

### 5.3 Design

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie, bei der kognitive und zusätzlich nicht-kognitive Effekte einer stadienspezifischen kognitiven Intervention bei Patienten mit amnestischer leichter kognitiver Störung (LKS) und leichtgradiger Alzheimer-Demenz (AD) untersucht wurden. 39 Patienten (24 mit LKS, 15 mit AD) wurden nach dem Zufallsprinzip per Computer (vgl. im Detail Kapitel 5.3.1) verteilt in kognitive Interventionsgruppen (IGs: 12 LKS Probanden, 8 AD Patienten) und aktive Kontrollgruppen

(KGs: LKS Probanden: 12, AD Patienten: 7). Zur Ermittlung fremdanamnestischer Angaben wurden für alle Patienten ein Angehöriger bzw. eine Bezugsperson (infolge „Angehöriger“ genannt) hinzugezogen.

Der Versuchsplan der Interventionsstudie enthielt zwei Bedingungen: A. stadienspezifisches kognitive Intervention, B. Training isolierter kognitiver Funktionen zu Hause sowie monatliche Treffen als Kontrollbedingung. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe erhielten im Zeitraum von September 2007 bis Februar 2008 ein halbes Jahr lang wöchentlich für 120 min die kognitive Intervention, die vorab auf Basis theoretischer Grundlagen (Theorie der kognitiven Reserve (Y. Stern, 2006), Theorie der Retrogenese (Reisberg, et al., 2002)) in Form reproduzierbarer Interventionsprotokolle konzipiert wurde. Die kognitive Intervention beinhaltet neben klassischen Elementen eines Gedächtnistrainings (Erlernen und Üben spezifischer Gedächtnisstrategien, Aufgaben zur Aktivierung spezifischer kognitiver Funktionen) auch Aufgaben zur Aktivierung von Alltagsfähigkeiten und Elemente, die besonders die soziale Interaktion fördern sowie die Vermittlung von meta-kognitiven Informationen. Die manualisierten Protokolle orientieren sich am Stadium der Erkrankung und unterscheiden sich hinsichtlich kognitionsbezogenem Schwerpunkt sowie in Bezug auf Inhalt, Schweregrad und Komplexität sowie Anzahl und Dauer der angebotenen Aufgaben und Übungen. Die Intervention wurde von der Verfasserin angeleitet und in Gruppen (LKS: 12 Personen; AD: 8 Personen) durchgeführt. Teilnehmer, die an mehr als der Hälfte der Einheiten teilgenommen hatten (mindestens 11 Mal) wurden als ausreichend kooperativ eingestuft und in die Auswertung bei Studienende aufgenommen. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten in diesem Zeitraum jeden Monat Aufgaben für zu Hause und trafen sich monatlich, insgesamt 6 Mal, unter Anleitung, um aufgabenbezogene Fragen zu besprechen (vgl. Kapitel 5.3.2). Die Übungsaufgaben zielten auf das Training isolierter kognitiver Funktionen, wodurch von einer weniger wirksamen Kontrollbedingung ausgegangen werden konnte. Auch hier unterschieden sich die angebotenen Übungen für LKS und leichtgradige AD hinsichtlich Inhalt, Umfang und Komplexität. Die kognitive Intervention zielt in erster Linie auf das globale kognitive Funktionsniveau, spricht jedoch auch nicht kognitive Bereiche (z.B. die Stimmung) an, die bei leichtgradiger AD und LKS, einem möglichen Prodromalstadium, ebenfalls als beeinträchtigt gelten. Ausgehend von gleichen theoretischen Rahmenbedingungen unterscheidet sich die Intervention hinsichtlich Zielgruppe (LKS und AD), und hinsichtlich kognitivem Fokus und Inhalten der Intervention. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit nach der Studie ebenfalls an der stadienspezifischen kognitiven Intervention teilzunehmen („Cross-over“). Übersicht 9 gibt einen Überblick über spezifische Merkmale der kognitiven Intervention und der Kontrollbedingung.

**Übersicht 9** Spezifische Merkmale der stadienspezifischen kognitiven Intervention und der Kontrollbedingung

	Zielgruppe			
	Interventionsgruppen (IGs)		Kontrollgruppen (KGs)	
	LKS	AD	LKS	AD
<b>Behandlung</b>	Stadienspezifische kognitive Intervention		"Paper-pencil"-Übungen für zu Hause, monatliche Treffen; Cross-over nach Abschluss der Studie	
<b>Fokus</b>	Kognitives Training	Kognitive Stimulierung	Spezifische kognitive Funktion: anhaltende Aufmerksamkeit	
<b>Effekte</b>	Generalisierte Effekte beim allgemeinen kognitiven Funktionsniveau; Effekte auf spezifische kognitive und nicht-kognitive Funktionen		Keine generalisierten Effekte beim allgemeinen kognitiven Funktionsniveau	
<b>Format</b>	Gruppe (max. 12 Personen)	Gruppe (max. 10 Personen)	Individuell zu Hause, Gruppentreffen	
<b>Dauer</b>	6 Monate, 20 Einheiten à 120 min		6 Monate, 6 Treffen à ca. 60 min	

LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe

Assoziiert an das aktuelle Projekt wurde die Überprüfung der Intervention auf neurobiologischer Ebene mittels 18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie (FDG-PET). Im Rahmen der Routinediagnostik war bei allen Patienten eine FDG-PET durchgeführt worden. In einer zweiten FDG-PET-Untersuchung nach erfolgter Intervention wurde bei jedem Patienten der cerebrale Glukosemetabolismus erneut evaluiert, um im Verlauf potenzielle regionale Stoffwechseleränderungen zu registrieren. Diese zweite PET-Untersuchung stellte eine Endpunktkontrolle nach der Intervention dar, vergleichbar etwa mit einer CT-Untersuchung nach Tumorthherapie zur Abbildung des Effektes auf Metastasen. Das Einverständnis für die Verwendung der Daten der PET-Routineuntersuchung im Rahmen der Studie wurde über die Patienteninformation eingeholt.

Für die Überprüfung der Effekte des Trainings bildeten die Ergebnisse von neuropsychologischen und funktionell bildgebenden Untersuchungen (<sup>18</sup>FDG-PET), die bei allen Teilnehmern (Interventions-/Kontrollgruppe) vor und nach der Interventionsphase durchgeführt wurden, die Grundlage. Eine Baseline-Testung wurde zwischen einer und vier Wochen vor Beginn der Interventions- oder Kontrollbedingung durchgeführt. Eine weitere Testung erfolgte ein bis vier Wochen nach dem Ende der jeweiligen Behandlung. Bei dem Testintervall der vorliegenden Studie (mehr als ein halbes Jahr zwischen Baseline und Studienende) sind Übungseffekten aufgrund der Testwiederholung nicht anzunehmen. Trotzdem wurden, wenn möglich, Parallelversionen verwendet. Die Tests wurden in einer festen Reihenfolge durchgeführt, die in Form eines sogenannten „Case Report Form“ (CRF) vor Beginn der Studie erstellt worden war. Testleiter sowie Personen, die die FDG-PET-Scans durchführten, waren hinsichtlich der jeweiligen Behandlung verblindet und unterschieden sich von der Person, die die Interventions- und Kontrollbedingung durchführte.

### 5.3.1 Randomisierung

Für die randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie wurden alle Teilnehmer über die Gedächtnissprechstunde der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) rekrutiert und nach dem Zufallsprinzip per Computer der Behandlungs- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Zunächst wurde eine

Warteliste von Patienten zusammenstellen, wobei von jedem Patienten Alter, Geschlecht, Ausbildungsdauer und Apo-E Genotyp bekannt waren. Um eine ausgewogene Verteilung dieser Parameter zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm zu erreichen, wurden die Patienten der Liste zu Paaren zusammengefasst, die in möglichst vielen Parametern übereinstimmten. Wenn eine Passung der Paare nach allen Kriterien nicht möglich war, wurden die Kriterien hierarchisiert, wobei am wichtigsten die Übereinstimmung im Geschlecht, am zweit wichtigsten eine Übereinstimmung im Alter (+/- 5 Jahre), danach in der Ausbildung und schließlich im ApoE-Genotyp war. Jedes Paar wurde dann auf die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe aufgeteilt mithilfe von Pseudozufallszahlen in Microsoft Excel. Die Aufteilung in Paare und die Verteilung der Paarmitglieder in die Behandlungsgruppen wurde nach Anonymisierung der Namen durch eine an der Studie im Übrigen nicht beteiligte Person durchgeführt.

### 5.3.2 Kontrollbedingung

Wie in Kapitel 3.3.4 schon erwähnt, verwenden bisherige Studie in der Regel ein Wartelisten-Design, d.h. die Kontrollgruppe erhält im Gegensatz zur Behandlungsgruppe keine Behandlung, sondern wartet ab. Dadurch kann der Einfluss wichtiger Faktoren bei einer Gruppenintervention wie z.B. soziale Aufmerksamkeit und Zuwendung durch den Trainingsleiter oder gruppenspezifische Effekte auf erzielte Interventionseffekte nicht beurteilt werden. Die Differenz zwischen der gemessenen Wirksamkeit in beiden Gruppen kann so nicht ausschließlich der Wirkung der eigentlichen Behandlung zugeschrieben werden.

In der vorliegenden Untersuchung erledigten die Teilnehmer Aufgaben in Form schriftlicher (sogn. „Paper-pencil“-) Übungen. Die Übungsaufgaben zielen auf das Training isolierter, insbesondere nicht mnestischer kognitiver Funktionen wie z.B. die Daueraufmerksamkeit („sustained attention“), die bei einer beginnenden bzw. leichtgradigen AD noch als weitgehend unbeeinträchtigt gilt (Perry & Hodges, 1999). Auch bei der Kontrollbedingung unterscheiden sich die angebotenen Übungen für LKS und AD hinsichtlich Inhalt, Umfang und Komplexität. Patienten der CG<sup>LKS</sup> erhielten pro Woche ca. 3-4 Übungen, Patienten mit AD ca. 2-3. Der Großteil der als Kontrollbedingung angebotenen Übungen stammen mit freundlicher Genehmigung der Autorin und des Verlags aus den Aufgabensammlungen „geistig fit“ von 1998 und 2000 (Sturm, 1998, 2000). Ein Monitoring der zu Hause erledigten Aufgaben erfolgte nicht.

Die monatlichen Gruppentreffen dienten einmal dazu, den Kontakt zu den Teilnehmern zu halten und Studienabbrüche (Drop-outs) zu vermeiden. Zum anderen sollte der Kontakt zur Trainingsleiterin bestehen, um den Faktor Zuwendung/Aufmerksamkeit kontrollieren zu können. Aus methodischen Gründen wurden die Treffen ebenfalls von der Leiterin der Interventionsgruppe durchgeführt. Teilnehmer, die an mindestens der Hälfte der Treffen (min. 3 Mal) teilgenommen hatten, wurden als ausreichend kooperativ eingestuft und in die Auswertung mit aufgenommen. Um ethischen Gesichtspunkten gerecht zu werden, hatten die Teilnehmer der Kontrollgruppe die Möglichkeit im Anschluss an die Studie an der kognitiven Intervention teilzunehmen (Cross-over).

## **5.4 Untersuchungsinstrumente**

### **5.4.1 Primäre Zielvariablen**

Gemäß den für die Diagnose einer Demenz nach DSM-IV/ICD-10 geforderten kognitiven Beeinträchtigungen sowie einer für die Diagnose einer amnestischen LKS nach den Petersen-Kriterien relevanten Gedächtnisstörung, wurde das kognitive Leistungsniveau mit Mini Mental Status Test, MMST (Folstein, et al., 1975) und Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog, Version B und D (Ihl & Weyer, 1993; Rosen, et al., 1984) als primäre Zielvariablen für Patienten definiert.

Derzeit stehen weder für das leichtgradige Stadium der AD, noch für das möglich präklinische Stadium LKS validierte und entsprechend verfügbare Verfahren zur (Verlaufs-) Beurteilung des globalen kognitiven Status in deutsche Sprache zur Verfügung. Nachdem die in der bisherigen Demenzforschung etablierten Verfahren MMST und ADAS-cog in vergleichbaren Interventionsstudien (z.B. (Olazaran, et al., 2004; A. Spector, et al., 2003)) angewendet wurden, wurde für die vorliegende Studie trotz der nachfolgend berichteten Einwände ebenso verfahren.

#### **5.4.1.1 Mini Mental Status Test (MMST)**

Der Mini Mental Status Test (MMST) (Folstein, et al., 1975) stellt ein Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen dar. Darüber hinaus wird er im Rahmen klinischer Studien auch zur Verlaufsbeurteilung herangezogen (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS). Weyer, 2005). Es handelt sich um ein Interview mit Handlungsaufgaben, das vor allem praxisnahe Fragen beinhaltet, die von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen im Regelfall problemlos beantwortbar sind, von Personen mit Demenzverdacht dagegen nur zum Teil bewältigt werden. Erfasst werden in Form eines Interviews mit Handlungsaufgaben insgesamt 20 Aufgaben zu Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, Rechenfähigkeit usw. Die Bearbeitungszeit dauert ca. 10 bis 15 Minuten. Die Auswertung erfolgt als einfache Addition der vergebenen Punkte. Der MMST liefert einen Gesamtwert von 0-30 Punkten, wobei der Cut-Off-Wert – kontrovers diskutiert – bei 23-26 Punkten liegt. Mit dem MMST soll sowohl eine Demenz festgestellt werden können als auch die Einteilung in leichte (19-23 Punkte), mittelschwere (12-18 Punkte) sowie schwere Demenz (0-11 Punkte) möglich sein. Der progressive kognitive Abbau bei Patienten mit AD bildet sich mit einer zunehmenden Verringerung der MMST-Werte im Mittel von 2 bis 5 Punkten pro Jahr ab (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS). Weyer, 2005). Bei Patienten mit leichtgradiger AD ist der MMST mit lediglich 20% Aufdeckung jedoch wenig sensitiv (Ihl, Grass-Kapanke, Janner, & Weyer, 1999).

#### **5.4.1.2 Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil (ADAS-cog)**

Die Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS (Rosen, et al., 1984) ist eine Skala zur Verlaufsbeurteilung demenzieller Symptome. Dabei werden kognitive Leistungen (Orientierung, Gedächtnis, Benennen von Gegenständen, Befolgen von Anweisungen), aber auch das Verhalten während des Interviews und psychopathologische Symptome erfasst. Von der Durchführung her lassen sich drei Teile unterscheiden, wobei in vorliegender Untersuchung nur der erste, aktive Testteil, durchgeführt wurde, in dem der Proband eine Reihe

von Aufgaben direkt bearbeitet (Einprägen und Reproduzieren von Wörtern, Benennen von Gegenständen, Fragen zur Orientierung, Abzeichnen von einfachen geometrischen Formen, Befolgen von Anweisungen u.a.). Die Durchführung erfordert ca. 40 Minuten, wobei zumindest das Interview von einem Kliniker durchgeführt werden sollte. Es liegen 5 Parallelversionen vor. Für die vorliegende Untersuchung wurde Version B bei Baseline und Version C bei Studienende verwendet. Ziel des kognitiven Teils der ADAS ist die Dokumentation des Schweregrads charakteristischer kognitiver (ADAS-cog) Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. Hinsichtlich der Sensitivität für Veränderungen ist die ADAS-cog in frühen Stadien der AD nicht validiert (Ihl, et al., 1999). Für gesunde Kontrollen wird ein Schwellenwert für Scores kleiner als 6 bzw. 10 bzw. 12 Punkte kontrovers diskutiert (Schwarb, Köberle, & Spiegel, 1997) (Collegium Internationale Psychiatriae Scalearum (CIPS). Weyer, 2005; Ihl, et al., 1999). Der schweregradabhängige Verlauf der Erkrankung bildet sich in allen Items der kognitiven Skala ab und führt innerhalb eines Jahres zu einer Verschlechterung im Mittel von 9 bis 11 Punkten (R. G. Stern, et al., 1994) bzw. von 7 bis 10 Punkten (Ihl, et al., 1999) mit deutlicher Abhängigkeit vom Demenzstadium. Bei leichter und sehr schwerer Demenz verläuft der Abbau im Einjahresintervall langsamer (im Mittel 5,8 bzw. 4,9 Punkte) als bei mittelgradiger und schwerer Demenz (im Mittel 10,1 bzw. 13,3 Punkte) (Schmeidler, Mohs, & Aryan, 1998).

Für die ADAS-cog liegen die Punktwerte zwischen 0 und 70, dabei entsprechen hohe Punktzahlen einer niedrigen Leistung bzw. auffälligem Verhalten. Die ADAS-cog ist heute über die Richtlinien der Food and Drug Administration (FDA) der US-Gesundheitsbehörde Standard für die Wirksamkeitsprüfung pharmakologischer Studien bei Alzheimer-Patienten. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in verschiedenen klinischen Studien a priori für eine Verbesserung in der ADAS-cog von mindestens 4 Punkten definiert (A. Spector, et al., 2003).

#### **5.4.2 Sekundäre Zielvariablen**

Angesichts der vielfältigen Beeinträchtigungen und Veränderungen im Rahmen einer AD (vgl. Kapitel 3 und 4) und entsprechend der der Konzeption des Interventionsprogramms (vgl. Kapitel 4) wurden als sekundäre Variablen spezifische kognitive Funktionen, wie z. B. Gedächtnis und höhere Aufmerksamkeitsfunktionen, festgelegt sowie Transfereffekten auf nicht-kognitive (Leistungs-) Bereiche nachgegangen.

##### **5.4.2.1 Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) – Geschichte erinnern und Geschichte abrufen**

Als spezifischer Gedächtnistest zum *unmittelbaren Gedächtnis* wurde für die vorliegende Arbeit aus der Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) (Randolph, Tierney, Mohr, & Chase, 1998) der Untertest „Geschichte erinnern“ gewählt. Dieser besteht aus einer 12-Items umfassenden Geschichte, die in zwei Durchgängen für den unmittelbaren Abruf aus dem Gedächtnis laut vorgelesen wird. Um komplizierte Bewertungsregeln zu vermeiden, wird jeweils die wortgetreue Wiedergabe der zuvor gehörten Geschichte gewertet. Zum *verzögerten Gedächtnis* kam der Untertest „Geschichte abrufen“ zum Einsatz. Bei diesem Untertest zum verbalen Gedächtnis soll die kurze Geschichte aus dem Bereich „Unmittelbares

Gedächtnis - Geschichte erinnern“ nach einem Zeitintervall frei abgerufen werden. Für beide Tests wurde Version A bei Baseline, Version B bei Studienende verwendet.

#### **5.4.2.2 Trail-Making Test (TMT) A und B**

Beim Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1958, 1979, 1992) handelt es sich um eine Aufgaben zur Prüfung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (Teil A) oder der geteilten Aufmerksamkeit (Teil B). Der erste Teil kann zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit benutzt werden. Auf einem Blatt sind in randomisierter Anordnung Kreise mit Zahlen von 1-25 gedruckt. Diese sollen in aufsteigender Reihe möglichst schnell mit einem Bleistift verbunden werden. Teil B dient zur Erfassung der Aufmerksamkeitsleistung. Dreizehn Kreise enthalten Zahlen von 1-13 und zwölf Kreise enthalten Buchstaben von A-L. Der Proband hat die Aufgabe, Zahlen und Buchstaben in alternierender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C usw.), so schnell wie möglich und unter Vermeidung von Fehlern, zu verbinden. Die dazu benötigte Zeit wird jeweils gemessen. Teil A und B werden dabei separat bewertet. Teil B des TMT wird über die Messung der geteilten Aufmerksamkeitsleistung hinaus generell auch als Instrument zur Erfassung höherer kognitiver Fähigkeiten im Bereich exekutiver Funktionen wie z.B. mentale Flexibilität verwendet (Bowie & Harvey, 2006; Reitan, 1958).

#### **5.4.2.3 Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS)**

Bei der Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery & Asberg, 1979; A. Schmidtke, Fleckenstein, Moises, & Beckmann, 1988) handelt es sich um ein bewährtes Instrumentarium zur psychometrischen Fremdbeurteilung des Schweregrades depressiver Symptome. Bei der Entwicklung der Skala stand der Aspekt der Veränderungssensitivität im Rahmen klinischer Studien zur Bewertung von antidepressiven Behandlungen im Vordergrund. In diesem Bereich gewinnt sie gegenüber der immer noch dominierenden Hamilton Depression Scale (HAMD) zunehmend an Bedeutung (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS). Weyer, 2005). Auf der Grundlage einer psychiatrischen Exploration schätzt der Beurteiler bei zehn Items mit einer Ausprägung von 0-6 den Schweregrad des jeweiligen Symptoms ein: 1. Sichtbare Traurigkeit, 2. Berichtete Traurigkeit, 3. Innere Spannung, 4. Schlaflosigkeit, 5. Appetitverlust, 6. Konzentrations-schwierigkeiten, 7. Untätigkeit, 8. Gefühllosigkeit, 9. Pessimistische Gedanken, 10. Selbstmordgedanken. In der Praxis haben sich die hohe Zuverlässigkeit und Aussagefähigkeit sowie die einfache Handhabung des Tests bestens bewährt. Jede zweite Skalenstufe ist sprachlich operationalisiert. Der Summenwert über die 10 Items (Bereich 0 bis 60 Punkte) gibt den Schweregrad der depressiven Symptomatik an. Folgende Schweregradklassifikationen der MADRS-Scores werden vorgeschlagen (Neumann & Schulte, 1988): leicht 13 – 21 Punkte, mäßig 22 – 28 Punkte, schwer 29 - 60 Punkte.

#### **5.4.2.4 Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD)**

Die Quality of Life-Alzheimer's Disease (QoL-AD) (R. Logsdon, Gibbons, McCurry, & Teri, 1999; R. G. Logsdon, Gibbons, McCurry, & Teri, 2002), ist ein wenngleich noch jüngeres, international eingesetztes Untersuchungsinstrument, bestehend aus insgesamt 13 Items, bei der die Lebensqualität auf verschiedenen

Ebenen jeweils auf einer 4-stufigen Skala semiquantitativ erfasst werden kann. Die Items erfassen die Bereiche: 1. Körperlicher Gesundheitszustand, 2. Energie/Tatkraft, 3. Stimmungslage, 4. Lebenssituation, 5. Gedächtnis, 6. Familie, 7. Ehe, 8. Freunde, 9. Die eigene Person insgesamt, 10. Fähigkeit zur Verrichtung der Hausarbeit, 11. Fähigkeit, Dinge zu tun, die Freude bereiten, 12. Umgang mit Geld, 13. Die eigene Lebenssituation insgesamt. Hohe Werte indizieren dabei eine positive Einschätzung der Lebensqualität, der Maximalscore beträgt 52. Das Instrument erfasst sowohl eine Selbsteinschätzung als auch eine Fremdeinschätzung. Für die vorliegende Arbeit erfolgte die Selbsteinschätzung selbständig durch den Patienten. Um die Anwendung für Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen zu ermöglichen, werden eine einfache und direkte Sprache sowie ein für alle Fragen durchgängiges strukturiertes Antworten-Schema verwendet. Die Angaben der beziehen sich auf die Einschätzung der *aktuellen* Lebensqualität. Nach Angaben der Autoren ist die QoL-AD ein reliables und valides Instrument zur Beurteilung der subjektiv eingeschätzten Lebensqualität von Patienten mit AD, die einen MMST-Score von mindestens 10 Punkten aufweisen (R. G. Logsdon, et al., 2002).

Nach Empfehlung der Autoren wird ein Maximum von bis zu 2 fehlenden Items zugelassen. Bei mehr als 2 fehlenden Werten wird die Skala nicht in die Auswertung übernommen. Fehlende Werte werden mittels der Methode der Imputation wie folgt interpoliert:

$$\text{korrigierter Summenscore} = \frac{\text{Summe der vorhandenen Items} \times \text{Itemanzahl des Fragebogens}}{\text{Anzahl gültiger Werte.}}$$

#### **5.4.3 18-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomografie (<sup>18</sup>FDG-PET)**

Die FDG-PET Untersuchungen erfolgten auf einem Philips Allegro Scanner. Der Scanner generiert 90 axiale Schnitte mit einer Schichtdicke von jeweils 2mm, was sich in einem axialen Gesichtsfeld von 180 mm sowie einer „full width at half maximum“ (FWHM) Ortsauflösung von ca. 5,5 mm widerspiegelt. Nach erfolgter intravenöser FDG-Injektion sowie halbstündiger Inkubationsphase in einem geräuscharmen abgedunkelten Raum wurde der Patient auf der Untersuchungsfläche des Scanners gelagert, wobei der Kopf durch ein Vakuumkissen fixiert und mit der Canthomeatallinie parallel zum Detektorring ausgerichtet wurde. 20 Minuten p. l. begann die Akquisition mit einer zur Schwächungskorrektur verwendeten heißen Transmissionsphase durch eine geräteinterne [<sup>137</sup>Cs]-Quelle (ca. 3 Min.). Daraufhin schloss sich eine 30-minütige dynamische Emissionsphase (6 frames à 5 Min.) an. Insbesondere im Hinblick auf eventuelle Bewegungsartefakte wurde zunächst anhand eines Sinogramms Qualitätskontrolle betrieben, bevor die Rohdaten der für bewegungsfrei befundenen Frames zu einem Summationsbild addiert wurden. In einem letzten Schritt wurden die Bilder durch einen geeigneten geräteinternen Algorithmus (3D-RAMLA) iterativ rekonstruiert.

#### **5.5 Analyse der neuropsychologischen Daten**

Alle Daten wurden eingegeben in das Programm „Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)“, Version 15.0 für Windows. Für die Datenanalyse der primären Zielvariablen MMST und ADAS-cog wurde zuerst eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) mit MMST- und ADAS-cog Werten als abhängige Variablen

durchgeführt. *Gruppe* (Interventionsgruppe, IG, versus Kontrollgruppe, KG), klinisches *Syndrom* (LKS versus AD), and *Verlauf* (Baseline versus Studienende) konstituierten unabhängige Variablen. Darüber hinaus wurden das Bildungsniveau (Schulbildung in Jahren) sowie das Alter der Patienten als Kovariaten in die Analyse aufgenommen. Nach Durchführung der MANCOVA, bei der auf allgemeine Effekte und Interaktionen getestet wurde, wurde die Stichprobe aufgeteilt in Syndromgruppen LKS und AD und eine Reihe univariater Kovarianzanalysen (univariate analysis of covariance, ANCOVA) durchgeführt, um spezifische Behandlungseffekte auf die unterschiedlichen Patientengruppen hinsichtlich der primären und sekundären Zielvariablen zu überprüfen. Effektstärken werden dabei mit sogenannten "partial eta squared"- ( $\eta^2$ ) Werten, einem gängigen Maß für Effektstärken bei Varianzanalysen, berichtet. Weisen signifikante Interaktionseffekte zwischen dem Gruppen- und dem Verlaufsfaktor darauf hin, dass die Veränderung der Zielvariablen zwischen IG und KG im Verlauf unterschiedlich war, werden Post-hoc-Tests eingesetzt, um Unterschiede zwischen Baseline und Studienende zu ermitteln. Wie auch anderswo beschrieben, werden statistische Effekte mit  $p < .05$  als signifikant und darüber hinaus auf explorativer Basis Effekte mit  $p < .1$  berichtet.

## 5.6 Analyse der Bildgebungsdaten

Für die Auswertung der PET-Daten wurde in vorliegender Arbeit ein voxelbasierter statistischer Vergleich mittels "statistical parametric mapping" (SPM) zwischen den verschiedenen generierten Bilddatensätzen durchgeführt (Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1991). Diese Art der statistisch parametrischen Analyse wurde in zahlreichen Hirnstudien etabliert (Drzezga, et al., 2005; S. Teipel, et al., 2006; S. J. Teipel, et al., 2006; Yakushev, et al., 2009) und erfolgte in vorliegender Arbeit unter Verwendung einer aktuellen Version: SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Kalkulationen und Bildmatrix-Manipulationen wurden auf Basis von MATLAB 7.1 (Mathworks Inc., MA, USA) durchgeführt. Die PET-Daten wurden mittels nichtlinearer Transformation im stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux räumlich normalisiert. Zum Ausschluss eventuell vorhandener struktureller Veränderungen wurden die PET Daten jedes Studienteilnehmers mit der entsprechenden cerebralen Magnetresonanztomografie (cMRT) korreliert. Die normalisierten Bilder wurden als 79 x 95 x 69 Matrix mit einer Voxelgröße von 2 x 2 x 2 mm dargestellt. Anschließend wurden die Bilder mittels Gauss'schem Filter (12 mm FWHM) geglättet, um die eventuell noch bestehenden individuellen anatomischen Differenzen auszugleichen und somit die Sensitivität der statistischen Analyse zu verbessern (Friston, et al., 1991). Die jeweilige Normalisierung der cerebralen FDG-Aufnahme wurde anhand der „Reference Cluster“ Methode durchgeführt, wie im Detail von Yakushev et al. (Yakushev, et al., 2009) kürzlich beschrieben. Diese Methode wird insbesondere für FDG-PET Demenzstudien empfohlen und scheint Vorteile gegenüber der üblichen „global mean“ Normalisierung zu haben (Borghammer, Cumming, Aanerud, Förster, & Gjedde, 2009; Borghammer, Cumming, Aanerud, & Gjedde, 2009; Borghammer, et al., 2008).

Um den regionalen cerebralen Glukosemetabolismus zwischen Studienteilnehmern mit LKS und AD mit dem einer Population gesunder älterer Kontrollprobanden zu vergleichen, wurden FDG-PET-Aufnahmen eines schon bestehenden Datensatzes (11 ältere, nicht demenziell erkrankte Probanden) der Klinik und Poliklinik für

Nuklearmedizin LMU herangezogen (davon 5 weiblich; Durchschnittsalter  $59.0 \pm 10.9$  Jahre). Die PET-Daten dieser Probanden waren auf dem gleichen Scanner und nach dem gleichen Untersuchungsprotokoll wie demjenigen für Studienpatienten erhoben worden. Zudem wurden für die Daten dieser Kontrollgruppe gesunder älterer Probanden die gleichen Normalisierungs- und Bildgebungsverarbeitungsalgorithmen wie für die Studienpatienten verwendet. In diesem Gruppenvergleich (Studienpatienten vs. nicht-demenziell erkranktes Kontrollkollektiv) wurde Alter und Geschlecht als Kovariaten hinzugefügt, da die nicht demenziell erkrankten Probanden zum einen signifikant jünger waren als die Studienpatienten und sich zum anderen die Gruppen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung unterschieden.

Um longitudinale Veränderungen bei den Studienpatienten beurteilen zu können, wurden voxelweise (voxel-by-voxel) die Unterschiede im regionalen cerebralen Glukosemetabolismus ermittelt. PET Vergleiche innerhalb der Gruppen („within-group“) zwischen Baseline- und Studienende und zwischen den Gruppen („between group“) wurden mittels gepaarter bzw. nicht gepaarter t-Tests durchgeführt. Für alle PET Analysen wurde der Clustergrößen-Schwellenwert für die Mindestanzahl zusammenhängender Voxel auf 20 Voxel festgelegt. Für longitudinale Vergleiche innerhalb der Gruppen („within-group“) wurde ein Signifikanzniveau von  $p < .001$  (unkorrigiert) gewählt, wobei in den Baseline-Vergleichen zwischen den Gruppen („between-group“) ein liberaleres Signifikanzniveau von  $p < .01$  (unkorrigiert) gewählt wurde. Damit wurde sichergestellt, dass beide Gruppen von einem vergleichbaren metabolischen Ausgangsniveau starteten. Frühere SPM-Studien, die zweiseitige t-Statistik anwendeten, hatten für longitudinale Vergleiche teilweise wesentlich liberalere Schwellen bis zu einem p-Wert von  $p < .02$  unkorrigiert festgelegt (S. J. Teipel, et al., 2006). Angesichts eigener Erfahrungen und hinsichtlich Ergebnisse früherer longitudinaler  $^{18}\text{F}$ FDG-PET-Studien bei AD und amnestischer LKS (Drzezga, et al., 2003; Minoshima, Frey, Koeppe, Foster, & Kuhl, 1995; Minoshima, et al., 1997), wurde angenommen, dass eine Abnahme des Glukosemetabolismus im temporo-parietalen, frontalen und cingulären Kortex der LKS- und AD-Studienpatienten auftreten würde.

Für die finale und objektivste Analyse der Intervention zwischen den Gruppen wurde ein Interaktionsdesign zwischen Gruppe und Verlauf gemäß einer „Difference-of-difference“-Analyse gewählt, die die Unterschiede zwischen Teilnehmern der Interventionsgruppe (IG) und der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Ausmaß der metabolischen Veränderung zwischen Eingangs- und Studienende-Scan ermittelte. Die gleiche „Difference-of-difference“-Analyse wurde darüber hinaus für beide Subgruppen (LKS und AD) durchgeführt. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von  $p < .01$  (unkorrigiert) für die Evaluation der Abnahme des Glukosemetabolismus in oben genannten, vorab definierten AD-bezogenen kortikalen Arealen, zugelassen. Foci signifikanter Veränderungen wurden durch die SPM-Software automatisch dem Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute zugeordnet und anschließend in Talairach und Tournoux Koordinaten zur Identifizierung der Brodmann-Areale und exakten anatomischen Lokalisationen konvertiert (Lancaster, et al., 2000). X,Y und Z bezeichnen dabei Positionen im Koordinatensystem von Talairach und Tournoux (Lancaster, et al., 2000): die x-Koordinate stellt die Sagittalebene dar von medial nach lateral, mit positiven Werten in der rechten Hemisphäre; die y-Koordinate

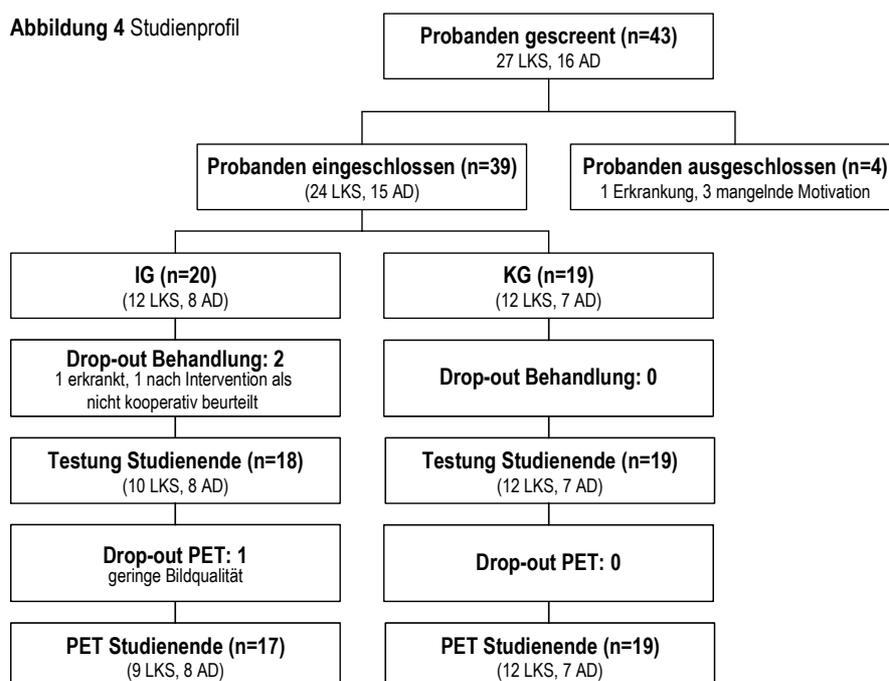
beschreibt die Frontalebene, der Nullpunkt liegt in der anterioren Commissur, die positiven Werte liegen stirnwärts; die z-Koordinate bildet die Horizontalebene ab, der Nullpunkt liegt in der Verbindungsebene zwischen anteriorer und posteriorer Commissur (CA-CP-Linie) mit positiven Werten oberhalb dieser Ebene.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Beschreibung der Stichprobe

Von 43 Patienten mit amnestischer LKS und leichtgradiger AD, die eine Voruntersuchung (Basis-Screening) im Rahmen der klinischen Routine der Gedächtnissprechstunde der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) zwischen März und August 2007 durchliefen, wurden vier Probanden, davon einer wegen plötzlicher Erkrankung und drei, denen die 6-monatige Teilnahme an der Intervention doch zu aufwendig erschien, ausgeschlossen. 39 Patienten wurden dann per Zufallsprinzip der Interventionsgruppen (IG<sup>LKS</sup> und IG<sup>AD</sup>) und der Kontrollgruppen (KG<sup>LKS</sup> und KG<sup>AD</sup>) zugeteilt. Nach Abschluss der Interventionsphase schieden zwei Teilnehmer der IG<sup>LKS</sup> einmal wegen plötzlicher Erkrankung und einmal wegen mangelnder Kooperation (Teilnahme an weniger als 11 Interventionseinheiten) aus. Insgesamt schlossen 37 Patienten die Studie ab und absolvierten die Testung bei Studienende. Aufgrund geringer Bildqualität einer Aufnahme eines Teilnehmers der IG<sup>LKS</sup> wurden jedoch insgesamt nur 36 Patienten für die PET-Analyse eingeschlossen. Abbildung 4 zeigt ein Profil über Einschluss, Teilnahme und Ausschluss der Patienten.

Abbildung 4 Studienprofil



LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer-Demenz; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe;  
PET = Positronenemissionstomografie

Durchschnittlich waren die 39 Patienten bei der Baseline-Untersuchung 73.1 Jahre (SD = 7.7) alt. Mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren *Syndrom* (LKS vs. AD) und *Gruppe* (IG vs. KG) ließ sich ermitteln, dass Patienten mit AD tendenziell älter waren als Probanden mit LKS, nämlich 75.9 Jahre (SD = 8.1) vs. 71.2 Jahre (SD = 7.7) (Haupteffekt Syndrom:  $F_{1,33} = 3.08$ ,  $p = .09$ ). Hinsichtlich des Bildungsniveaus zeigte eine analoge ANOVA keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen (alle  $p$ -Werte > .1). Die Gesamtstichprobe sowie die jeweiligen Gruppen waren hinsichtlich des Geschlechts gleichmäßig aufgeteilt (20

weiblich, 19 männlich). Alle Patienten mit AD und ein Patient der IG<sup>LKS</sup> waren bei stabiler Dosierung mit einem Antidementivum (Cholinesteraseinhibitor (ChE-Is) und/oder Memantine). Tabelle 1 zeigt demografische und klinische Merkmale aller Patienten bei Baseline-Erhebung.

**Tabelle 1** Demografische Merkmale der Teilnehmer bei Baseline (n=39)

Variable	LKS			AD		
	IG	KG	Total	IG	KG	Total
Anzahl	12	12	24	8	7	15
Alter	71.8 (8.6)	70.7 (5.7)	71.2 (7.0)	77.3 (7.6)	74.2 (9.0)	75.9 (8.1)
Geschlecht m/w	6 / 6	6 / 6	12 / 12	4 / 4	4 / 3	8 / 7
Schulbildung	12.3 (3.6)	13.3 (2.2)	12.9 (2.9)	11.8 (3.2)	13.6 (6.5)	12.6 (4.9)
Antidementiva	1	keine	1	8	7	15

LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; MMST = Mini Mental Status Test; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; Standardabweichung in ( ).

## 6.2 Durchführbarkeit und Akzeptanz der kognitiven Intervention

Nach dem Behandlungsplan der vorliegenden Studie (vgl. Kapitel 5.3.) erhielten Teilnehmer der Interventionsgruppen die 6-monatige kognitive Intervention, während Teilnehmer der KGs Aufgaben für zu Hause bearbeiteten und an monatlichen Treffen teilnahmen. Nach der Behandlungsphase hatten die Teilnehmer der KGs die Möglichkeit, ebenfalls an der kognitiven Intervention teilzunehmen (Cross-over). Vier Patienten der ursprünglichen Kontrollgruppen (KG<sup>LKS</sup>: 2, KG<sup>AD</sup>: 2) beendeten nach der Behandlungsphase ihre Teilnahme an der Studie wegen plötzlicher Erkrankung oder mangelnder Kooperation. Für die Cross-over-Intervention wurden daraufhin freie Plätze mit geeigneten Patienten, die die ursprünglichen Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten (vgl. Kapitel 5.2) besetzt (LKS: 1, AD: 2). Die neu hinzugekommenen Patienten wurden mit Ausnahme der nachfolgenden Auswertung zu Akzeptanz und Durchführbarkeit der Intervention aus der Gesamtauswertung zur Wirksamkeit der Intervention herausgenommen.

Insgesamt nahmen von September 2007 bis Februar 2008 (Studienphase) sowie von April bis August 2008 (Cross-over) 38 Patienten (23 LKS, 15 mit AD) an dem stadienspezifischen kognitiven Interventionsprogramm teil. Ein Teilnehmer der LKS-Gruppe brach die Intervention nach der Hälfte ab. Von den insgesamt je 20 Einheiten, die über beide Interventionszeiträume von derselben Trainingsleiterin durchgeführt wurden, besuchten die übrigen 37 Teilnehmer im Durchschnitt 82,8 % (16,6 Mal) der Veranstaltungen (Minimum: 76% = 15,1 Mal, Maximum: 88,7% = 17,7 Mal). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Teilnahme der verschiedenen Gruppen in der Studien- und Cross-over-Phase.

**Tabelle 2** Teilnahme an der stadienspezifischen kognitiven Intervention (insgesamt 20 Einheiten)

Teilnahme (n=37)	Studienphase		Cross-over-Phase		Gesamt
	LKS 1 (n=11)	AD 1 (n=8)	LKS 2 (n=11)	AD 2 (n=7)*	
abs.	17,1	16,3	17,7	15,1	16,6
min./max.	14 / 20	13 / 19	15 / 20	8 / 17	13 / 20
in %	85,5%	81,3%	88,7%	76%	82,8%

LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige AD; \* 2 Ausweichtermine

Von den randomisierten Probanden schieden zwei Teilnehmer der LKS-Interventionsgruppe aus der Studie aus, was einer Drop-out-Rate von 5.1 % entspricht. Ein Teilnehmer der IG<sup>LKS</sup> wurde auf der Basis nicht erreichter Kooperationskriterien vorzeitig aus der Studie ausgeschlossen, ein anderer Teilnehmer musste aufgrund plötzlicher körperlicher Erkrankung ausscheiden. Die durchschnittliche Teilnahme an der Kontrollbedingung (6 Treffen) lag bei 5.6 Mal (LKS: 5.5, AD: 5.7). Kein Teilnehmer der KGs musste aus der Studie wegen mangelnder Kooperation ausgeschlossen werden.

### 6.3 Neuropsychologische Ergebnisse

#### 6.3.1 Globales kognitives Funktionsniveau bei Baseline

Eine 2-faktorielle univariate Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren *Syndrom* (LKS vs. AD) und *Gruppe* (IG vs. KG) mit MMST Werten als abhängige Variable ergab einen signifikanten Haupteffekt für *Syndrom* ( $p < .01$ ) und eine Tendenz in Richtung Signifikanz beim Interaktionseffekt zwischen *Syndrom* und *Gruppe* ( $p = .06$ ) (vgl. Übersicht 8). Außerdem konnte eine äquivalente ANOVA mit ADAS-cog Werten als abhängige Variable einen signifikanten Haupteffekt für *Syndrom* ( $p < .01$ ) und eine Tendenz in Richtung Signifikanz für den Haupteffekt für den Faktor *Gruppe* ( $p = .07$ ) ermitteln (vgl. Übersicht 8).

#### 6.3.2 Haupteffekte der Behandlung

MMST und ADAS-cog Werte wurden einer multivariaten Kovarianzanalyse (multivariate analysis of covariance) (MANCOVA) zugeführt. *Syndrom* (LKS vs. AD), *Gruppe* (IG vs. KG) und *Verlauf* (Baseline vs. Studienende) dienten als unabhängige Variablen, Alter und Schulbildung als Kovariaten. Die 3-faktorielle MANCOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für *Gruppe* ( $p = .04$ ,  $\eta^2 = .19$ ) und für *Syndrom* ( $p < .01$ ,  $\eta^2 = .38$ ) (vgl. Übersicht 8). Darüber zeigte sich eine Tendenz in Richtung Signifikanz für die Interaktion zwischen *Gruppe* und *Syndrom* ( $p = .07$ ,  $\eta^2 = .17$ ) (vgl. Übersicht 10). Besonders bedeutsam ist, dass der Interaktionseffekt zwischen *Gruppe* und *Verlauf* mit einem p-Wert  $p < .1$  assoziiert war ( $p = .07$ ,  $\eta^2 = .16$ ) (vgl. Übersicht 10). Diese Interaktion zwischen *Gruppe* und *Verlauf* spiegelt wider, ob eine Veränderung der abhängigen Variablen zwischen Baseline und Studienende in den beiden Gruppen quantitativ einen Unterschied aufwies. Somit wirft der Interaktionseffekt zwischen *Gruppe* und *Verlauf* direkt die Frage auf, ob die beiden Behandlungen die Leistung hinsichtlich der Zielvariablen unterschiedlich beeinflussen. Keine anderen Haupt- oder Interaktionseffekte waren mit einem p-Wert von  $p < .1$  verbunden. Übersicht 10 gibt einen Überblick über das kognitive Funktionsniveau bei Baseline sowie über die Haupteffekte der Behandlung.

**Übersicht 10** Globaler kognitiver Status bei Baseline sowie Haupteffekte der Behandlung (n=37); Berichtet werden alle Effekte mit  $p < .1$ 

Methode	unabhängige Variable	abhängige Variable	Ergebnis (* $\eta^2$ )
<b>2-factorielle ANOVA</b>	Syndrom (LKS vs. AD) Gruppe (IG vs. KG)	MMST	Haupteffekt Syndrom ( $F_{1,33}=24.8, p<.01$ ) Interaktion zwischen Syndrom und Gruppe ( $F_{1,33}=4.0, p=.06$ )
		ADAS-cog	Haupteffekt Syndrom ( $F_{1,33}=12.0, p<.01$ ) Haupteffekt Gruppe ( $F_{1,33}=3.5, p=.07$ )
<b>3-factorielle MANCOVA</b> (Kovariaten: Alter, Schul- bildung)	Syndrom (LKS vs. AD) Gruppe (IG vs. KG) Verlauf (Baseline vs. Studienende)	MMST ADAS-cog	Haupteffekt Gruppe ( $F_{2,30}=3.5, p=.04, \eta^2=.19$ ) Haupteffekt Syndrom ( $F_{2,30} = 9.3, p < .01, \eta^2=.38$ ) Interaktion zwischen Gruppe und Syndrom ( $F_{2,30}= 3.0, p=.07, \eta^2=.17$ ) Interaktion zwischen Gruppe und Verlauf ( $F_{2,30}=2.9, p=.07, \eta^2=.16$ )

LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; ANOVA = univariate Varianzanalyse (siehe Text für Details); MANCOVA = multivariate Kovarianzanalyse (siehe Text für Details); ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; MMST = Mini Mental Status Test; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe;

\*  $\eta^2$  = partial eta squared-Werte

Um die Art der Tendenzen in Richtung Signifikanz bei den Interaktionseffekte zwischen *Gruppe* und *Verlauf* zu untersuchen und deren Interpretation zu erleichtern, wurden als nächstes eine Reihe univariater Kovarianzanalysen (ANCOVAs) getrennt für LKS und AD durchgeführt.

### 6.3.3 Haupt- und Interaktionseffekte der Behandlung für Subgruppen (LKS und AD)

Univariate Kovarianzanalysen (ANCOVAs) mit *Gruppe* (IG vs. KG) und *Verlauf* (Baseline vs. Studienende) als unabhängige Variable wurden getrennt für Teilnehmer mit LKS und AD durchgeführt. Das Alter der Patienten sowie deren Schulbildung in Jahren wurden als Kovariaten behandelt. Abhängige Variablen waren MMST, ADAS-cog, RBANS Geschichte erinnern und Geschichte abrufen, TMT-A und B, MADRS sowie QoL-AD (vgl. Kapitel 5.4).

Für *Teilnehmer mit LKS* konnten entscheidende signifikante Interaktionen zwischen *Gruppe* und *Verlauf* mit ADAS-cog ( $p = .02$ ) und MADRS ( $p < .01$ ) ermittelt werden (siehe Tabelle 3a). Weiter war die Interaktion zwischen *Gruppe* und *Verlauf* mit MMST, RBANS - Geschichte erinnern sowie TMT-B assoziiert mit einem  $p$ -Wert von  $p < .1$ . Darüber hinaus wurden *Gruppen*-Haupteffekte gefunden für MMST ( $p < .01$ ), RBANS – Geschichte erinnern ( $p < .01$ ) sowie RBANS - Geschichte abrufen ( $p < .01$ ).

Für *AD-Patienten* zeigte sich für die Interaktion zwischen *Gruppe* und *Verlauf* eine Tendenz in Richtung Signifikanz mit TMT-B ( $p = .05$ ) und MADRS ( $p = .09$ ) (siehe Tabelle 3b). Für RBANS-Geschichte abrufen war die Kovariate Schulbildung nahezu signifikant ( $p = .07$ ). Für die ANCOVA mit TMT-B ergaben sich Tendenzen für eine Interaktion zwischen *Verlauf* und Schulbildung ( $p = .06$ ) und einen Haupteffekt für das Alter der Patienten ( $p = .06$ ).

### 6.3.4 Ergänzende prä/post Vergleiche

Um ergänzende Unterschiede zwischen Baseline und Studienende zu ermitteln, wurden zweiseitige, paarweise t-Tests angewendet. Infolge der explorativen Natur dieser Tests wurde keine Korrektur des Signifikanzniveaus

hinsichtlich multipler Vergleiche durchgeführt. Für LKS-Teilnehmer der IG konnte im Vergleich zur KG ein signifikanter Unterschied beim TMT-B ( $p = .01$ ) und bei der MADRS ( $p < .01$ ) ermittelt werden. Patienten der  $KG^{LKS}$  zeigten signifikante Unterschiede in der ADAS-cog ( $p = .02$ ) und beim MMST ( $p = .01$ ) (siehe Tabelle 3a). In der  $IG^{AD}$ -Patientengruppe unterschied sich nur die MADRS signifikant zwischen Baseline und Follow-up ( $p = .02$ ) (siehe Tabelle 3b).

**Tabelle 3a** Veränderungen Baseline/Studienende bei MMST, ADAS-cog, RBANS – Geschichte erinnern und Geschichte abrufen, TMT-A und B, MADRS sowie QoL-AD bei LKS-Subgruppen ( $n = 22$ ); Standardabweichung in ( ). Berichtet werden alle Effekte mit  $p < .1$ .

Variable	Zeit	$IG^{LKS}$ $n = 10$	$KG^{LKS}$ $n = 12$	ANCOVAs mit $*\eta^2$
ADAS-cog	Baseline	8.7 (2.9)	9.8 (4.3)	Interaktion Gruppe und Verlauf ( $F = 6.2, p = .02, \eta^2 = .26$ )
	Studienende	7.3 (3.1)	11.7 (5.6)	
t-Test**		n.s.	$t = 2.8, p = .02$	
MMST	Baseline	28.1 (1.5)	26.8 (1.5)	Interaktion Gruppe und Verlauf ( $F = 3.8, p = .07, \eta^2 = .17$ ) Haupteffekt Gruppe ( $F = 8.5, p < .01, \eta^2 = .32$ )
	Studienende	28.2 (1.2)	26.0 (1.3)	
t-Test**		n.s.	$t = 3.1, p = .01$	
RBANS - Geschichte erinnern	Baseline	15.4 (2.8)	13.1 (2.8)	Interaktion Gruppe und Verlauf ( $F = 3.4, p = .08, \eta^2 = .16$ ) Haupteffekt Gruppe ( $F = 12.5, p < .01, \eta^2 = .41$ )
	Studienende	16.4 (3.2)	11.7 (4.2)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
RBANS - Geschichte abrufen	Baseline	7.5 (2.4)	4.7 (2.9)	Haupteffekt Gruppe ( $F = 9.9, p < .01, \eta^2 = .36$ )
	Studienende	7.5 (3.2)	3.4 (3.0)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
TMT-A	Baseline	46.1 (27.2)	50.7 (19.8)	n.s.
	Studienende	36.5 (9.7)	40.9 (15.1)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
TMT-B	Baseline	130.4 (46.1)	131.4 (34.0)	Interaktion Gruppe und Verlauf ( $F = 3.5, p = .08, \eta^2 = .16$ )
	Studienende	102.0 (28.4)	140.1 (45.0)	
t-Test**		$t = 3.0, p = .01$	n.s.	
MADRS	Baseline	5.4 (2.4)	5.3 (6.5)	Interaktion Gruppe und Verlauf ( $F = 13.1, p < .01, \eta^2 = .42$ )
	Studienende	1.5 (1.4)	5.5 (6.6)	
t-Test**		$t = 5.0, p < .01$	n.s.	
QoL-AD	Baseline	35.3 (3.8)	36.6 (5.0)	n.s.
	Studienende	35.7 (5.1)	34.7 (5.5)	
t-Test**		n.s.	n.s.	

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; MMST = Mini Mental Status Test; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; TMT = Trail Making Test; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; QoL-AD = Quality of Life-Alzheimer's Disease; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; ns = nicht signifikant; LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; ANCOVAs = univariate Kovarianzanalyse; Spalten zeigen signifikante Effekte 2-faktorieller (Gruppe und Verlauf) ANCOVAs, siehe Text für Details;

\*  $\eta^2$  = partial eta squared-Werte

\*\*t-Test Ergebnisse beziehen sich auf post-hoc-Vergleiche zur Überprüfung der Effekte im Verlauf (Baseline vs. Follow-up) zwischen LKS-Subgruppen (IG, KG).

**Tabelle 3b** Veränderungen Baseline/Studienende bei MMST, ADAS-cog, RBANS – Geschichte erinnern und Geschichte abrufen, TMT-A und B, MADRS sowie QoL-AD bei AD-Subgruppen (n = 15); Standardabweichung in ( ). Berichtet werden alle Effekte mit  $p < .1$ .

Variable	Zeit	IG <sup>AD</sup> n = 8	KG <sup>AD</sup> n = 7	ANCOVAs mit * $\eta^2$
ADAS-cog	Baseline	12.1 (5.3)	16.4 (4.8)	n.s.
	Studienende	11.4 (6.0)	16.4 (4.9)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
MMST	Baseline	24.5 (1.6)	25.3 (1.5)	n.s.
	Studienende	25.0 (2.7)	24.4 (2.4)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
RBANS - Geschichte erinnern	Baseline	12.4 (4.3)	12.4 (3.9)	n.s.
	Studienende	9.5 (2.9)	10.9 (3.3)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
RBANS - Geschichte abrufen	Baseline	1.9 (2.5)	3.4 (3.6)	Haupteffekt Schulbildung (F = 4.1, p = .07, $\eta^2 = .27$ )
	Studienende	2.0 (2.7)	2.1 (2.3)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
TMT-A	Baseline	46.1 (27.2)	50.7 (19.8)	n.s.
	Studienende	36.5 (9.7)	40.9 (15.1)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
TMT-B	Baseline	206.9 (42.7)	192.1 (52.1)	Interaktion Gruppe und Verlauf (F = 5.1, p = .05, $\eta^2 = .32$ ) Interaktion Verlauf und Schulbildung (F = 4.3, p = .06, $\eta^2 = .28$ ) Haupteffekt Alter (F = 4.6, p = .06, $\eta^2 = .29$ )
	Studienende	178.4 (39.0)	207.9 (43.7)	
t-Test**		n.s.	n.s.	
MADRS	Baseline	3.7 (4.3)	5.6 (4.6)	Interaktion Gruppe und Verlauf (F = 3.6, p = .09, $\eta^2 = .25$ )
	Studienende	2.5 (3.6)	6.6 (5.3)	
t-Test**		t = 3.0, p = .02	n.s.	
QoL-AD	Baseline	39.1 (7.4)	33.5 (4.0)	n.s.
	Studienende	38.7 (7.6)	32.6 (3.8)	
t-Test**		n.s.	n.s.	

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; MMST = Mini Mental Status Test; RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; TMT = Trail Making Test; MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; QoL-AD = Quality of Life-Alzheimer's Disease; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; ns = nicht signifikant; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; ANCOVAs = univariate Kovarianzanalyse; Spalten zeigen signifikante Effekte 2-faktorieller (Gruppe und Verlauf) ANCOVAs, siehe Text für Details;

\*  $\eta^2$  = partial eta squared-Werte

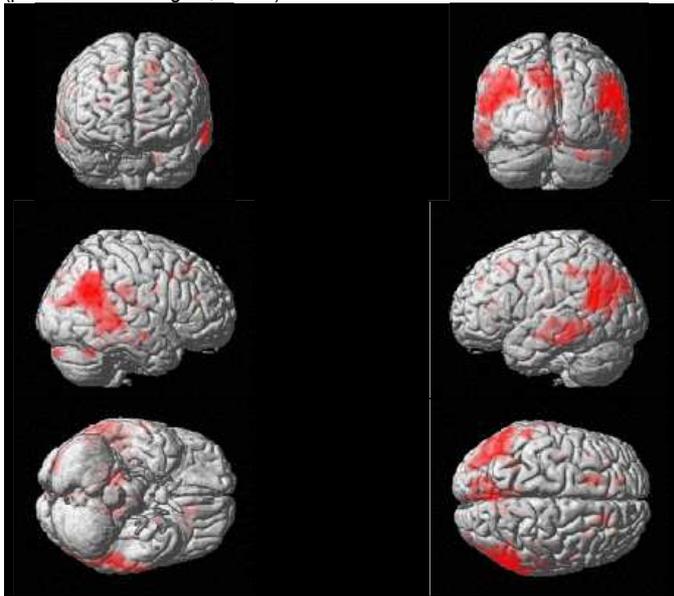
\*\*t-Test Ergebnisse beziehen sich auf post-hoc-Vergleiche zur Überprüfung der Effekte im Verlauf (Baseline vs. Studienende) zwischen AD-Subgruppen (IG, KG).

## 6.4 Ergebnisse der <sup>18</sup>FDG-PET-Bildgebung

### 6.4.1 Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus zwischen Teilnehmern und gesunden Kontrollen

Die 36 Studienteilnehmer zeigten eine signifikant reduzierte FDG-Aufnahme im Vergleich zu den 11 älteren, nicht demenziell erkrankten Kontrollpersonen vor allem im bilateralen temporo-occipitalen Assoziationskortex (links stärker als rechts), im linken temporalen Kortex, im bilateralen posterioren Cingulum und Präcuneus sowie im linken präfrontalen Kortex (Abbildung 5;  $p < .05$  Family Wise Error, FWE, korrigiert). An dieser Stelle werden keine anatomischen Koordinaten berichtet, da dieses Ergebnis völlig übereinstimmt mit der typischen anatomischen Verteilung eines AD-assoziierten Hypometabolismus (Drzezga, et al., 2005; Minoshima, et al., 1997; S. J. Teipel, et al., 2006).

**Abbildung 5** Glukosemetabolismus bei 36 LKS-/AD-Probanden verglichen mit 11 gesunden älteren Kontrollen (p < .05 FWE korrigiert, k > 20)



LKS = leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer-Demenz; FWE = Family Wise Error

#### 6.4.2 Neuropsychologische Ergebnisse der PET-Stichprobe

Angelehnt an die Überprüfung von Effekten der stadienspezifischen kognitiven Intervention auf neuropsychologischer Ebene wurde die Evaluation eines Zusammenhangs zwischen der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit (gemessen mit den primären Zielvariablen MMST und ADAS-cog) und der neuronalen Stoffwechselaktivität der Patienten (gemessen mit FDG-PET) bei Teilnehmern der IG im Vergleich zu Teilnehmern der KG prä-/post interventionem, ermittelt. Aufgrund der geringen Bildqualität des FDG-PET-Scans eines Teilnehmers der IG<sup>LKS</sup> wurden nur 36 Patienten in diese Auswertung eingeschlossen (vgl. Kapitel 6.1). Die Auswertung der kognitionsbezogenen Daten wurde nach der ursprünglichen Auswertungsstrategie erneut mit n=36 vorgenommen. Tabelle 4 zeigt demografische Daten der für die FDG-PET-Untersuchung relevanten Studienteilnehmer.

**Tabelle 4** Demografische Daten von Studienteilnehmern der FDG-PET-Untersuchung (n = 36)

Variable	IG	KG	Total
	Anzahl	17	19
Alter	74.5 (8.6)	72.0 (7.1)	
Geschlecht w / m	7/10	9/10	16/20
Schulbildung	12.2 (3.4)	13.4 (4.1)	

IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe

MMST- und ADAS-cog-Werte wurden einer 2-faktoriellen multivariaten Kovarianzanalyse (multivariate analysis of covariance, MANCOVA) zugeführt. *Gruppe* (IG vs. KG) und *Verlauf* (Baseline vs. Studienende) dienten

wiederum als unabhängige Variablen, Alter und Schulbildung als Kovariaten (vgl. Kapitel 5.5). Mit Ausnahme einer Tendenz in Richtung Signifikanz bei der Interaktion zwischen *Gruppe* und *Verlauf* ( $p = .06$ ) zeigten sich keine weiteren Haupt- oder Interaktionseffekte, die mit einem  $p$ -Wert von  $p < .1$  assoziiert waren. Weiter wurden die Daten individuell für MMST und ADAS-cog mit einer 2-faktoriellen univariaten Kovarianzanalyse (univariate analysis of covariance, ANCOVA) mit den Faktoren *Gruppe* und *Verlauf* untersucht (siehe Tabelle 5a). Diese ANCOVAs erbrachten wiederum eine Tendenz in Richtung Signifikanz für Interaktionen für den MMST ( $p = .06$ ) und für die ADAS-cog ( $p = .09$ ), jedoch keine anderen Haupt- oder Interaktionseffekte. Post-hoc t-Tests (vgl. dazu Tabelle 5a) weisen darauf hin, dass diese Interaktionseffekte hauptsächlich durch den Leistungsabfall bei Teilnehmern der KG begründet sind, wohingegen die Leistungsfähigkeit bei Teilnehmern der IG stabil blieb (siehe Tabelle 5a).

**Tabelle 5a** Veränderungen bei Teilnehmern der IG und KG Baseline/Studienende bei MMST und ADAS-cog ( $n = 36$ ); Standardabweichung in ( ); Berichtet werden alle Effekte mit  $p < .1$ .

	Gruppe	Baseline	Studienende	t-Test*	ANCOVA	Effektstärke**
MMST	IG	26.41 (2.4)	26.8 (2.6)	$t(16) < 1$	$F_{1,32} = 3.8$ , $p = .06$	$\eta^2 = .11$
	KG	26.16 (1.6)	25.4 (1.9)	$t(18) = 2.3$ , $p = .04$		
t-Test*		$t(34) < 1$	$t(34) = 1.8$ , $p = .08$			
ADAS-cog	IG	10.35 (4.5)	9.3 (5.0)	$t(16) = 1$	$F_{1,32} = 3.1$ , $p = .09$	$\eta^2 = .09$
	KG	12.3 (5.5)	13.5 (5.7)	$t(18) = 1.8$ , $p = .09$		
t-Test*		$t(34) = 1.1$ , $p = .26$	$t(34) = 2.3$ , $p = .03$			

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; MMST = Mini Mental Status Test; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; ANCOVAs = univariate Kovarianzanalyse; Spalten zeigen signifikante Effekte 2-faktorieller (Gruppe und Verlauf) ANCOVAs, siehe Text für Details;

\*t-Test Ergebnisse beziehen sich auf post-hoc-Vergleiche zur Überprüfung der Effekte im Verlauf (Baseline vs. Studienende) zwischen Subgruppen (IG, KG);

\*\* $\eta^2$  = partial eta squared-Werte

Gemäß der in Kapitel 5.5 beschriebenen Auswertungsstrategie der neuropsychologischen Daten wurde die Stichprobe der Teilnehmer mit PET-Bildgebung ( $n=36$ ) ebenfalls aufgeteilt in Syndromgruppen LKS und AD und 2-faktorielle univariate Kovarianzanalysen (univariate analysis of covariance, ANCOVA) durchgeführt, um spezifische Behandlungseffekte auf die unterschiedlichen Patientengruppen hinsichtlich der primären Zielvariablen zu überprüfen. Aufgrund unveränderter Stichprobengröße bei AD-Patienten ( $n=15$ ) ergaben sich auch hier keine Effekte mit  $p < .01$  bei Teilnehmern mit AD (vgl. Tabelle 3b). Bei LKS-Teilnehmern der IG ließ sich ein signifikanter Interaktionseffekt mit ADAS-cog ( $p = .03$ ) und einen Tendenz in Richtung Signifikanz für den MMST ( $p = 0.5$ ) ermitteln (vgl. Tabelle 5b). Darüber hinaus ergab sich ein Gruppen-Haupteffekt für den MMST ( $p < .01$ ). Post-hoc t-Tests lassen vermuten, dass die Interaktionseffekte zwischen Gruppe und Verlauf auf signifikante Unterschiede im Sinne einer Verschlechterung bei der LKS-Kontrollgruppe sowohl bei der ADAS-cog ( $t(11) = 2.8$ ,  $p = .02$ ) als auch beim MMST ( $t(11) = 3.1$ ,  $p = .01$ ) zurückzuführen sind (vgl. Tabelle 5b).

**Tabelle 5b** Veränderungen bei Teilnehmern mit LKS und leichtgradiger AD Baseline/Studienende bei MMST und ADAS-cog (n= 36); Standardabweichung in ( ). Berichtet werden alle Effekte mit  $p < .1$ .

Zielvariable	Zeit	LKS			AD		
		IG	KG	ANCOVA	IG	KG	ANCOVA
ADAS-cog	Baseline	8.8 (3.1)	9.8 (4.3)	Interaktion Gruppe und Verlauf ( $F_{1,17} = 5.3, p = .03$ )	12.1 (5.3)	16.4 (4.8)	n.s.
	Studienende	7.4 (3.2)	11.7 (5.6)		11.4 (6.0)	16.4 (4.9)	
t-Test		n.s.	$t = 2.8, p = .02$		n.s.	n.s.	
MMST	Baseline	28.1 (1.6)	26.8 (1.5)	Interaktion Gruppe und Verlauf ( $F_{1,17} = 4.3, p = .05$ ) Haupteffekt Gruppe ( $F_{1,17} = 8.8, p < .01$ )	24.5 (1.6)	25.3 (1.5)	n.s.
	Studienende	28.3 (1.2)	26.0 (1.3)		25.0 (2.7)	24.4 (2.4)	
t-Test		n.s.	$t = 2.8, p = .02$		n.s.	n.s.	

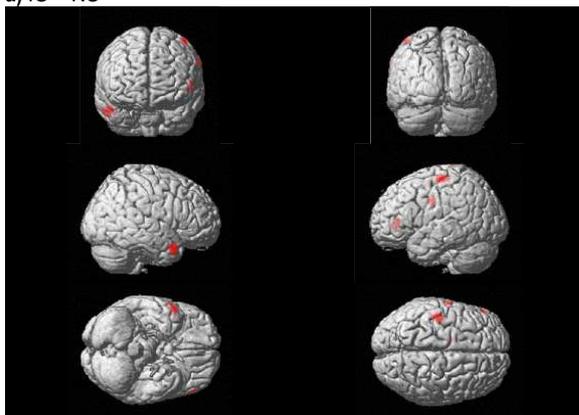
ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil; MMST = Mini Mental Status Test; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; ANCOVAs = univariate Kovarianzanalyse; Spalten zeigen signifikante Effekte 2-faktorieller (Gruppe und Verlauf) ANCOVAs, siehe Text für Details;  
\*t-Test Ergebnisse beziehen sich auf post-hoc-Vergleiche zur Überprüfung der Effekte im Verlauf (Baseline vs. Studienende) zwischen Subgruppen (IG, KG)

### 6.4.3 Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus zwischen IG und KG bei Baseline

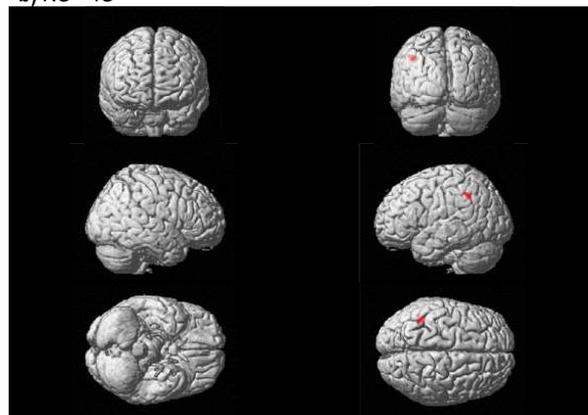
Unter Verwendung eines Signifikanzniveaus von  $p < .001$  (unkorrigiert), konnten bei Baseline keine signifikanten Unterschiede zwischen Teilnehmern der IG und der KG hinsichtlich der cortikalen Glukoseaufnahme festgestellt werden. Bei der Anwendung einer liberaleren statistischen Schwelle von  $p < .01$  (unkorrigiert), zeigten sich bei Teilnehmern der KG im Vergleich zu Teilnehmern der IG kleine Areale mit verminderter Glukoseaufnahme im linken Gyrus praecentralis (39 Voxel) und postcentralis (109 Voxel), im linken inferioren (49 Voxel) und mittleren Gyrus frontalis (31 Voxel), im rechten mittleren Gyrus temporalis (160 Voxel) und im rechten superioren Gyrus frontalis (20 Voxel). Im Gegensatz zu Teilnehmern der KG ergab sich bei Patienten der IG bei Baseline eine geringere Glukoseaufnahme lediglich in einem einzigen Cluster von 52 Voxel im linken inferioren Parietallappen ( $p < .01$  unkorrigiert) (vgl. Abbildung 6 a+b).

**Abbildung 6** Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus zwischen IG und KG bei Baseline  
Kontraste zeigen Gruppenunterschiede bei der Glukoseaufnahme bei Baseline ( $p < .01$  unkorrigiert,  $k > 20$ )

a) IG < KG



b) KG < IG

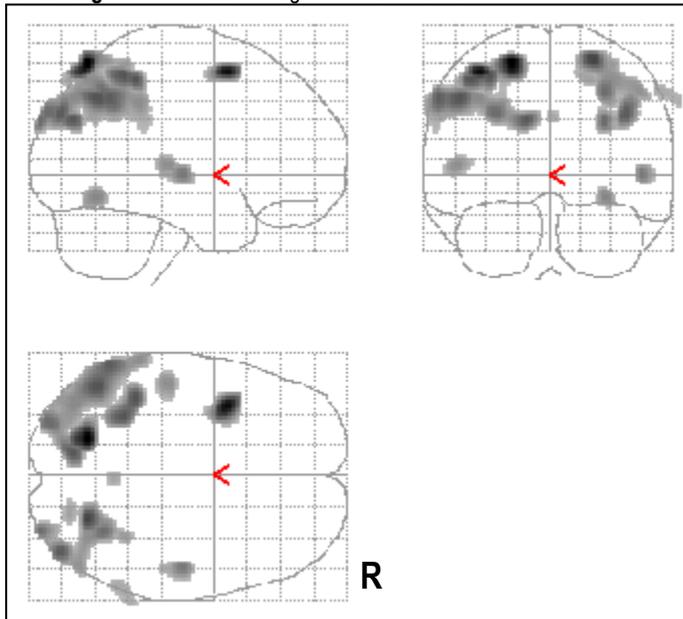


KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe

#### 6.4.4 Vergleich des cerebralen Glukosemetabolismus zwischen KG und IG bei Studienende

Bei der Untersuchung nach 6 Monaten zeigte sich bei Teilnehmern der KG im Vergleich zu Baseline eine ausgedehnte bilaterale Minderung der cerebralen FDG-Aufnahme in parietalen, temporalen und frontalen Arealen sowie im posterioren cingulären Kortex (vgl. Abbildung 7, Tabelle 6;  $p < .001$  unkorrigiert). Die größten signifikanten Cluster zeigten maximale Korrelationen im linken superioren Parietallappen, im rechten superioren Parietallappen und im linken mittleren Gyrus frontalis. Kleinere Cluster mit maximalen Korrelationen ließen sich im rechten superioren Gyrus temporalis, im rechten Gyrus fusiformis, im linken superioren Gyrus temporalis, im rechten Präcuneus sowie im rechten inferioren Parietallappen ermitteln.

**Abbildung 7** Relative Minderung des Glukosemetabolismus der KG bei Studienende ( $p < .001$  unkorrigiert,  $k > 20$ )



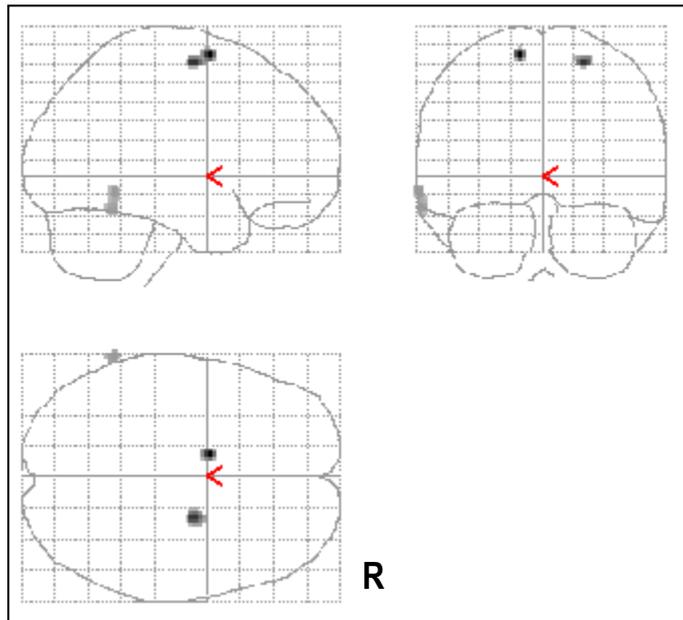
KG = aktive Kontrollgruppe

**Tabelle 6** Areale mit geringerer Minderung des cerebralen Glukosemetabolismus der KG bei Studienende (n=19)

Lokalisation	BA	Talairach und Tournoux*			Maximal-z-Wert	Clusterausdehnung
		x	y	z		
<b>L, Lobus parietalis superior</b>	<b>7</b>	<b>-20</b>	<b>-68</b>	<b>62</b>	<b>4.64</b>	<b>2383</b>
L, Lobus parietalis inferior	40	-42	-42	52	4.01	
L, Lobus parietalis inferior	40	-48	-54	42	4.00	
<b>L, Gyrus frontalis medialis</b>	<b>6</b>	<b>-38</b>	<b>8</b>	<b>56</b>	<b>4.51</b>	<b>233</b>
<b>R, Lobus parietalis superior</b>	<b>7</b>	<b>24</b>	<b>-68</b>	<b>62</b>	<b>4.12</b>	<b>1088</b>
R, Gyrus occipitalis superior	19	42	-82	34	3.95	
R, Cuneus	19	30	-94	28	3.82	
<b>R, Gyrus temporalis superior</b>	<b>22</b>	<b>50</b>	<b>-16</b>	<b>0</b>	<b>3.72</b>	<b>121</b>
<b>R, Gyrus fusiformis</b>	<b>19</b>	<b>30</b>	<b>-64</b>	<b>-12</b>	<b>3.60</b>	<b>90</b>
<b>L, Gyrus temporalis superior</b>	<b>41</b>	<b>-50</b>	<b>-26</b>	<b>6</b>	<b>3.54</b>	<b>117</b>
<b>R, Praecuneus</b>	<b>31</b>	<b>2</b>	<b>-54</b>	<b>32</b>	<b>3.30</b>	<b>20</b>
<b>R, Lobus parietalis inferior</b>	<b>40</b>	<b>62</b>	<b>-50</b>	<b>46</b>	<b>3.27</b>	<b>77</b>
R, Lobus parietalis inferior		70	-44	40	3.22	

Die Clusterausdehnung repräsentiert die Anzahl zusammenhängender Voxel, die das Signifikanzniveau von  $p < .001$  erreichen. Fettgedruckte Angaben stellen Cluster mit Haupt-Peaks, d.h. maximalen Korrelationen dar, wobei nicht-fettgedruckte Angaben sog. Sub-Peaks mit weiteren Korrelationen innerhalb desselben Clusters darstellen. Die Ergebnisse werden nach abnehmender statistischer Signifikanz aufgeführt. Anatomische Strukturen werden zusammen mit der Benennung der Brodmann-Areale (BA) angegeben; R = rechts, L = links; x, y und z bezeichnen Positionen im Koordinatensystem von Talairach und Tournoux.

Teilnehmer der IG zeigten im Vergleich zu Baseline bei der Folgeuntersuchung nach 6 Monaten eine diskrete bilaterale Minderung der cerebralen Glukoseaufnahme im präfrontalen Kortex und im linken Temporalkortex (vgl. Abbildung 8, Tabelle 7;  $p < .001$  unkorrigiert). Signifikante Cluster konnten mit maximalen Korrelationen im linken superioren Gyrus frontalis, im rechten mittleren Gyrus frontalis sowie im linken inferioren Gyrus temporalis identifiziert werden.

**Abbildung 8** Relative Minderung des Glukosemetabolismus der IG bei Studienende ( $p < .001$  unkorrigiert,  $k > 20$ )

IG = Interventionsgruppe

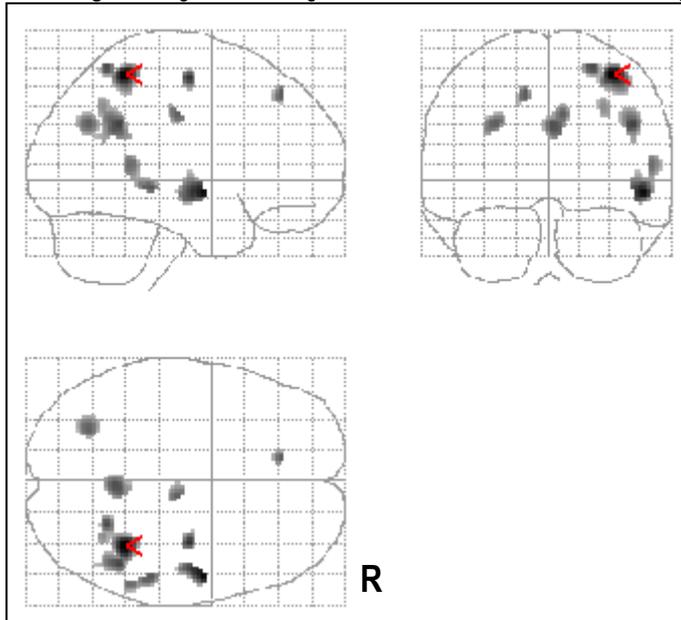
**Tabelle 7** Areale mit geringerer Minderung des cerebralen Glukosemetabolismus der IG bei Studienende ( $n=17$ )

Lokalisation	BA	Talairach und Tournoux <sup>a</sup>			Peak z-value	Clusterausdehnung
		x	y	z		
L, Gyrus frontalis superior	6	-12	2	66	4.31	30
R, Gyrus frontalis medialis	6	22	-6	62	3.99	32
L, Gyrus temporalis inferior	37	-66	-50	-8	3.36	31
L, Gyrus temporalis inferior	20	-64	-50	-18	3.33	

Die Clusterausdehnung repräsentiert die Anzahl zusammenhängender Voxel, die das Signifikanzniveau von  $p < .001$  erreichen. Fettgedruckte Angaben stellen Cluster mit Haupt-Peaks, d.h. maximalen Korrelationen dar, wobei nicht-fettgedruckte Angaben sog. Sub-Peaks mit weiteren Korrelationen innerhalb desselben Clusters darstellen. Die Ergebnisse werden nach abnehmender statistischer Signifikanz aufgeführt. Anatomische Strukturen werden zusammen mit der Benennung der Brodmann-Areale (BA) angegeben; R = rechts, L = links; x, y und z bezeichnen Positionen im Koordinatensystem von Talairach und Tournoux.

#### 6.4.5 „Difference of differences“-Analyse IGs versus KGs

Der Vergleich hinsichtlich einer verlaufsabhängigen Minderung der cerebralen Glukoseaufnahme nach 6 Monaten zwischen IG und der KG ermittelte einen signifikant abgeschwächten Abbau bei Teilnehmern der IG im rechten parietalen, temporalen, cingulären und frontalen Kortex, und geringgradiger auch im linken superioren Parietal- und Frontalkortex (vgl. Abbildung 9, Tabelle 8;  $p < .01$  unkorrigiert). Die größten signifikanten Cluster zeigten maximale Korrelationen im rechten superioren Parietallappen, im rechten Gyrus supramarginalis und im rechten Präcuneus. Kleinere signifikante Clusters konnten im rechten superioren Gyrus temporalis, im rechten Gyrus praecentralis, im rechten mittleren Gyrus temporalis, im linken superioren Gyrus frontalis, im rechten Gyrus cinguli, im linken Präcuneus sowie im rechten superior Parietallappen identifiziert werden.

**Abbildung 9** Geringere Minderung des Glukosemetabolismus der IG im Vergleich zur KG bei Studienende ( $p < .01$  unkorrigiert,  $k > 20$ )

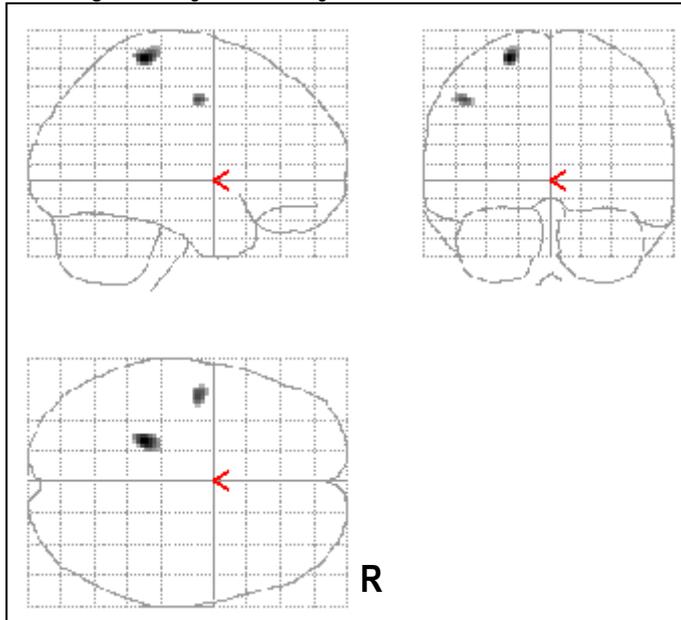
KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe

**Tabelle 8** Areale geringerer Minderung des Glukosemetabolismus der IG im Vergleich zur KG bei Studienende ( $n=36$ )

Lokalisation	BA	Talairach und Tournoux <sup>a</sup>			Peak z-value	P uncorr.	Clusterausdehnung
		x	y	z			
<b>R, Lobus parietalis superior</b>	7	36	-46	58	3.19	.001	232
R, Lobus parietalis superior	7	24	-55	62	2.83	.002	
<b>R, Gyrus temporalis superior</b>	21	52	-4	-6	3.11	.001	95
R, Gyrus praecentralis	6	34	-12	56	2.94	.002	41
R, Gyrus supermarginalis	40	46	-50	30	2.88	.002	115
R, Praecuneus	31	2	-52	30	2.81	.002	108
<b>R, Gyrus temporalis medialis</b>	21	52	-32	-4	2.78	.003	68
R, Gyrus temporalis medialis	21	56	-44	8	2.69	.004	
<b>L, Gyrus frontalis superior</b>	8	-12	38	48	2.76	.003	26
<b>R, Gyrus cinguli</b>	24	8	-18	36	2.75	.003	29
<b>L, Praecuneus</b>	7	-28	-66	32	2.74	.003	80
<b>R, Lobus parietalis superior</b>	7	30	-58	40	2.55	.005	24

KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe; die Clusterausdehnung repräsentiert die Anzahl zusammenhängender Voxel, die das Signifikanzniveau von  $p < .001$  erreichen. Fettgedruckte Angaben stellen Cluster mit Haupt-Peaks, d.h. maximalen Korrelationen dar, wobei nicht-fettgedruckte Angaben sog. Sub-Peaks mit weiteren Korrelationen innerhalb desselben Clusters darstellen. Die Ergebnisse werden nach abnehmender statistischer Signifikanz aufgeführt. Anatomische Strukturen werden zusammen mit der Benennung der Brodmann-Areale (BA) angegeben; R = rechts, L = links; x, y und z bezeichnen Positionen im Koordinatensystem von Talairach und Tournoux.

Der entsprechende Vergleich zeigte bei Teilnehmern der KG unter Verwendung der gleichen Signifikanzschwelle ( $p < .01$  unkorrigiert) lediglich im linken Gyrus postcentralis und im linken Gyrus praecentralis (vgl. Abbildung 10, Tabelle 9) einen signifikant abgeschwächten Hypometabolismus im Vergleich zu Teilnehmern der IG.

**Abbildung 10** Geringere Minderung des Glukosemetabolismus der KG im Vergleich zu IG bei Studienende ( $p < .01$  unkorrigiert,  $k > 20$ )

KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe

**Tabelle 9** Areale mit geringerer Minderung des Glukosemetabolismus der KG im Vergleich zur IG bei Studienende (n=36)

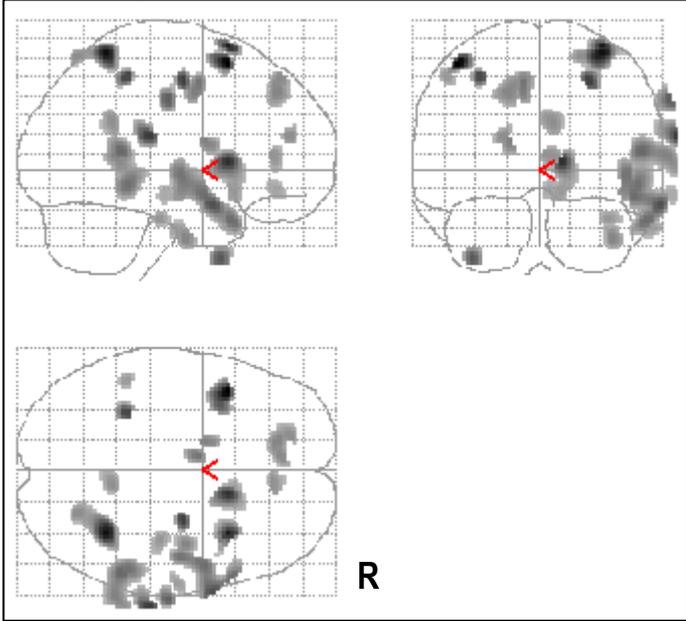
Lokalisation	BA	Talairach und Tournoux <sup>a</sup>			Peak z-value	P unkor.	Clusterausdehnung
		x	y	z			
L, Gyrus postcentralis	2	-22	-36	66	2.77	.003	67
L, Gyrus praecentralis	4	-46	-8	44	2.59	.005	34

KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe; die Clusterausdehnung repräsentiert die Anzahl zusammenhängender Voxel, die das Signifikanzniveau von  $p < .001$  erreichen. Die Ergebnisse werden nach abnehmender statistischer Signifikanz aufgeführt. Anatomische Strukturen werden zusammen mit der Benennung der Brodmann-Areale (BA) angegeben; R = rechts, L = links; x, y und z bezeichnen Positionen im Koordinatensystem von Talairach und Tournoux.

#### 6.4.6 “Difference of differences”-Analyse für Subgruppen (LKS und AD)

Der Vergleich Baseline-Studienende hinsichtlich der cerebralen Glukoseminderbelegung zwischen den Subgruppen LKS (IG<sup>LKS</sup> und KG<sup>LKS</sup>) und AD (IG<sup>AD</sup> und KG<sup>AD</sup>) erbrachte eine signifikant geringere Abnahme der cerebralen Glukoseaufnahme bei Teilnehmern der IG<sup>LKS</sup> in ausgedehnten Bereichen rechtshemispherischer Areale, eingeschlossen dem rechten paritalen, temporalen, frontalen und cingulären Kortex und geringgradiger in linkshemispherischen Arealen mit dem linken frontalen, parietalen, und posterioren cingulären Kortex (vgl. Abbildung 11, Tabelle 10). Die größten signifikanten Cluster zeigten maximale Korrelationen im rechten superioren Gyrus temporalis, im rechten mittleren Gyrus temporalis, im rechten mittleren Gyrus frontalis und im rechten superioren Parietallappen. Kleinere signifikante Clusters konnten im linken mittleren Gyrus frontalis, im rechten superioren Gyrus temporalis, im rechten Gyrus praecentralis, im linken inferioren Parietallappen, im rechten Gyrus postcentralis, im linken Gyrus cinguli, im linken superioren Gyrus frontalis, im rechten inferioren Gyrus temporalis, im rechten posterioren sowie im rechten anterioren Gyrus cinguli ermittelt werden.

**Abbildung 11** Geringere Minderung des Glukosemetabolismus nach 6 Monaten der IG<sup>LKS</sup> im Vergleich zur KG<sup>LKS</sup> (p < .01 unkorrigiert, k > 20)



KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe

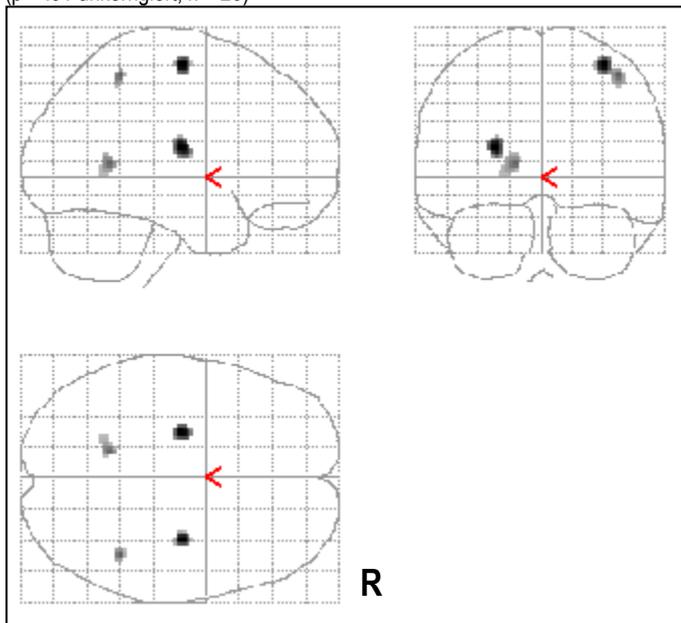
**Tabelle 10** Areale mit geringerer Minderung des Glukosemetabolismus der IG<sup>LKS</sup> im Vergleich zur KG<sup>LKS</sup> bei Studienende (n=21)

Lokalisation	BA	Talairach und Tournoux <sup>a</sup>			Peak z-value	P unkor.	Clusterausdehnung
		x	y	z			
<b>L, Gyrus frontalis medialis</b>	<b>6</b>	<b>-44</b>	<b>14</b>	<b>58</b>	<b>3.67</b>	<b>.000</b>	<b>94</b>
<b>R, Lobus parietalis superior</b>	<b>7</b>	<b>34</b>	<b>-52</b>	<b>64</b>	<b>3.54</b>	<b>.000</b>	<b>286</b>
R, Lobus parietalis superior	7	24	-68	62	2.70	.004	
<b>R, Gyrus frontalis medialis</b>	<b>25</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>-12</b>	<b>3.34</b>	<b>.000</b>	<b>302</b>
<b>R, Gyrus temporalis superior</b>	<b>22</b>	<b>74</b>	<b>-28</b>	<b>18</b>	<b>3.25</b>	<b>.001</b>	<b>98</b>
<b>R, Gyrus praecentralis</b>	<b>6</b>	<b>28</b>	<b>-10</b>	<b>48</b>	<b>3.23</b>	<b>.001</b>	<b>47</b>
<b>L, Lobus parietalis inferior</b>		<b>-32</b>	<b>-40</b>	<b>50</b>	<b>3.17</b>	<b>.001</b>	<b>38</b>
<b>R, Gyrus temporalis medialis</b>	<b>21</b>	<b>66</b>	<b>6</b>	<b>-18</b>	<b>3.12</b>	<b>.001</b>	<b>559</b>
R, Gyrus temporalis superior	38	58	16	-28	2.94	.002	
R, Gyrus temporalis medialis	21	52	2	-14	2.91	.002	
<b>R, Gyrus postcentralis</b>	<b>1</b>	<b>70</b>	<b>-18</b>	<b>38</b>	<b>3.01</b>	<b>.001</b>	<b>62</b>
<b>R, Gyrus temporalis superior</b>	<b>22</b>	<b>56</b>	<b>-44</b>	<b>10</b>	<b>2.94</b>	<b>.002</b>	<b>622</b>
R, Gyrus temporalis medialis	20	54	-40	-8	2.89	.002	
R, Gyrus temporalis superior	22	68	-46	8	2.79	.003	
<b>L, Gyrus cinguli</b>	<b>24</b>	<b>-8</b>	<b>-2</b>	<b>48</b>	<b>2.86</b>	<b>.002</b>	<b>55</b>
<b>L, Gyrus frontalis superior</b>	<b>8</b>	<b>-8</b>	<b>42</b>	<b>50</b>	<b>2.71</b>	<b>.003</b>	<b>32</b>
<b>R, Gyrus temporalis inferior</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>-10</b>	<b>-36</b>	<b>2.74</b>	<b>.003</b>	<b>85</b>
<b>L, Gyrus frontalis superior</b>	<b>10</b>	<b>-20</b>	<b>46</b>	<b>18</b>	<b>2.70</b>	<b>.004</b>	<b>34</b>
<b>R, Gyrus cinguli posterior</b>	<b>23</b>	<b>8</b>	<b>-48</b>	<b>26</b>	<b>2.69</b>	<b>.004</b>	<b>85</b>
<b>R, Gyrus cinguli anterior</b>	<b>32</b>	<b>6</b>	<b>38</b>	<b>8</b>	<b>2.67</b>	<b>.004</b>	<b>62</b>

KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe; die Clusterausdehnung repräsentiert die Anzahl zusammenhängender Voxel, die das Signifikanzniveau von  $p < .001$  erreichen. Fettgedruckte Angaben stellen Cluster mit Haupt-Peaks, d.h. maximalen Korrelationen dar, wobei nicht-fettgedruckte Angaben sog. Sub-Peaks mit weiteren Korrelationen innerhalb desselben Clusters darstellen. Die Ergebnisse werden nach abnehmender statistischer Signifikanz aufgeführt. Anatomische Strukturen werden zusammen mit der Benennung der Brodmann-Areale (BA) angegeben; R = rechts, L = links; x, y und z bezeichnen Positionen im Koordinatensystem von Talairach und Tournoux.

Der entsprechende Vergleich bei der Subgruppe mit AD (KG<sup>AD</sup>, IG<sup>AD</sup>), erbrachte für Teilnehmer der IG<sup>AD</sup> lediglich eine signifikant geringere Glukoseminderbelegung im rechten Gyrus praecentralis, in der linken Insula, im rechten inferioren Parietallappen sowie im linken posterioren Cingulum (vgl. Abbildung 12, Tabelle 11).

**Abbildung 12** Geringere Minderung des Glukosemetabolismus der IG<sup>AD</sup> im Vergleich zur KG<sup>AD</sup> bei Studienende (p < .01 unkorrigiert, k > 20)



KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe

**Tabelle 11** Areale mit geringerer Minderung des Glukosemetabolismus nach 6 Monaten bei IG<sup>AD</sup> im Vergleich zu KG<sup>AD</sup> (n=15)

Lokalisation	BA	Talairach und Tournoux <sup>a</sup>			Peak z-value	P unkorrr.	Clusterausdehnung
		x	y	z			
<b>R, Gyrus praecentralis</b>	<b>6</b>	<b>34</b>	<b>-12</b>	<b>62</b>	<b>3.29</b>	<b>.001</b>	<b>41</b>
<b>L, Insula</b>		<b>-26</b>	<b>-14</b>	<b>16</b>	<b>3.26</b>	<b>.001</b>	<b>49</b>
<b>R, Lobus parietalis inferior</b>	<b>40</b>	<b>42</b>	<b>-46</b>	<b>56</b>	<b>2.81</b>	<b>.003</b>	<b>22</b>
<b>L, Cingulum posterior</b>	<b>30</b>	<b>-14</b>	<b>-52</b>	<b>8</b>	<b>2.80</b>	<b>.003</b>	<b>33</b>

KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe; die Clusterausdehnung repräsentiert die Anzahl zusammenhängender Voxel, die das Signifikanzniveau von p < .001 erreichen. Fettgedruckte Angaben stellen Cluster mit Haupt-Peaks, d.h. maximalen Korrelationen dar, wobei nicht-fettgedruckte Angaben sog. Sub-Peaks mit weiteren Korrelationen innerhalb desselben Clusters darstellen. Die Ergebnisse werden nach abnehmender statistischer Signifikanz aufgeführt. Anatomische Strukturen werden zusammen mit der Benennung der Brodmann-Areale (BA) angegeben; R = rechts, L = links; x, y und z bezeichnen Positionen im Koordinatensystem von Talairach und Tournoux.

## 7 Diskussion und Schlussfolgerung

### 7.1 Diskussion der neuropsychologischen Ergebnisse

Nach aktuellem Stand der Studienlage stellt die vorliegende Studie die erste randomisierte kontrollierte Studie dar, die Effekte einer neu entwickelten, stadienspezifischen Intervention für Menschen mit amnestischer LKS und leichtgradiger AD im Vergleich zu einer aktiven Kontrollgruppe evaluiert. Entsprechend der Interventionsziele konnten Verbesserungen beim globalen kognitiven Status sowie bei spezifischen kognitiven und nicht-kognitiven Funktionen gezeigt werden, die sich anhand Interaktionseffekten zwischen Gruppe (IG vs. KG) und Verlauf (Baseline vs. Studienende) widerspiegeln. Signifikante Interventionseffekte bei sowohl primären als auch sekundären Zielvariablen konnten jedoch vor allem bei Teilnehmern der IG<sup>LKS</sup> ermittelt werden. Die Ergebnisse für die AD-Subgruppe waren ohne signifikante Effekte weniger bedeutend.

Grundsätzlich müssen bei der Bewertung der Wirksamkeit von Behandlungsmaßnahmen bei älteren Patienten mit einer progredienten, neurodegenerativen Erkrankung wie der AD teilweise andere Parameter im Vordergrund stehen bzw. müssen anders gewichtet werden im Vergleich zu älteren Patienten mit konstanten Beschwerden oder jüngeren Patienten (Pientka, 2001) (vgl. Kapitel 3.2.2). Angesichts des progredienten Charakters der AD und ihrem möglichen Prodromalstadium LKS muss die Erfolgsdefinition dahingehend erfolgen, dass eine Behandlung nicht nur dann als erfolgreich eingestuft wird, wenn die therapeutische Maßnahme zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit führt, sondern auch dann, wenn eine Stabilisierung im Sinne gleich bleibender Leistungen erreicht werden kann (Pientka, 2001).

#### 7.1.1 Durchführbarkeit und Akzeptanz der kognitiven Intervention

Zunächst einmal ist festzustellen, dass sowohl die stadienspezifische kognitive Intervention als auch das Design der Studie gut durchführbar war und von den hoch motivierten Patienten beider Patientengruppen sehr gut angenommen wurde. Eine hohe Teilnahmefrequenz konnte sowohl bei beiden IGs als auch bei den beiden ursprünglichen KGs, die die kognitive Intervention nach Beendigung der Studie erhielten (Cross-over) erzielt werden (vgl. Tabelle 2). Bedingt durch den stadienspezifischen Ansatz waren die Interventionsgruppen hinsichtlich ihres kognitiven und funktionalen Niveaus sehr homogen. Schwierigkeiten innerhalb der Interventionsgruppen aufgrund nicht kompatibler unterschiedlicher Schweregrade der Erkrankung wie bei Spector et al. berichtet ergaben sich deshalb nicht (A. Spector, et al., 2003). Hinsichtlich der insgesamt geringeren durchschnittlichen Teilnahme der Patienten mit AD in der Cross-over-Phase ist anzumerken, dass aus organisatorischen Gründen zwei reguläre Termine entfallen und an einem anderen Tag nachgeholt werden mussten, an denen überdurchschnittlich viele Teilnehmer nicht teilnehmen konnten. Insgesamt waren die Teilnehmer in hohem Maße kooperativ und engagiert. Die Ausfallsrate war sehr gering trotz der Tatsache, dass die Intervention sehr anspruchsvoll war. Auch für die Kontrollbedingung konnten eine regelmäßige Teilnahme erreicht werden.

Diese Ergebnisse bezeugen die Durchführbarkeit einer 6-monatigen Interventionsmaßnahme in einer typischen ambulanten Klinik-Einrichtung. Darüber hinaus konnte die Durchführung der Interventionseinheiten über den

gesamten Zeitraum hinweg von ein und derselben Person geleistet werden. Es zeigt sich, dass das stadienspezifische kognitive Interventionsprogramm eine geeignete Maßnahme bei amnestischer LKS und leichtgradiger AD sowohl hinsichtlich der Akzeptanz auf Seiten der Patienten als auch hinsichtlich der praktischen Anwendung und Durchführbarkeit darstellt.

### **7.1.2 Effekte auf die primäre Zielvariablen: Globale kognitive Leistungsfähigkeit**

Bedeutsame Interventionseffekte konnten vor allem für Teilnehmer mit LKS, nicht aber für Patienten mit AD festgestellt werden. Der vorher-nachher-Vergleich bei LKS war signifikant für ADAS-cog, einer der primären Zielparameter (vgl. im Anhang Abbildung A2a) und zeigte eine Tendenz in Richtung Signifikanz beim MMST, der anderen primären Zielvariablen (vgl. im Anhang Abbildung A1a). Die Veränderung bei der ADAS-cog bei Teilnehmern mit LKS weist insofern auf eine Verbesserung hin, als sich Teilnehmer der KG<sup>LKS</sup> im Verlauf signifikant verschlechterten ( $p = .02$ ), wohingegen Teilnehmer der IG<sup>LKS</sup> eine Tendenz zur Verbesserung zeigten. Dabei war kein Item der ADAS-cog im Rahmen der kognitiven Intervention direkt angesprochen oder bearbeitet worden, so dass die Teilnehmer keine der in der ADAS-cog verwendeten Aufgaben im Vorfeld üben konnten. Somit resultieren die hier gefundenen positiven Effekte nicht aus einem speziellen Training von Testfragen. Vielmehr wird vermutet, dass generalisierte positive Effekte auf die Kognition aufgrund der Teilnahme an der komplexen Intervention hervorgerufen wurden. Aufgrund der Daten der vorliegenden Studie lassen sich Mechanismen generalisierter Interventionseffekte allein nicht erklären. Spector und Kollegen, die Verbesserungen beim globalen kognitiven Status aufgrund der Teilnahme an einer kognitiven Stimulationstherapie zeigen konnten, diskutieren eine Reihe möglicher Mechanismen für Veränderungen (A. Spector, et al., 2003). Zunächst einmal war bei der Entwicklung der kognitiven Intervention von zentraler Bedeutung, optimale Lernbedingungen zu schaffen, die auf implizite Gedächtnisleitungen zielen, die im frühen Stadium der AD noch als weitgehend intakt gelten (L. Bäckman, 1996), sowie biografische Elemente und multisensorische Stimulierung integriert (A. Spector, et al., 2001). Die Kognition der Teilnehmer kann möglicherweise außerdem durch die Aktivierung der sozialen Interaktion im Gruppensetting unterstützt und verbessert worden sein (A. Spector, et al., 2003). Darüber hinaus können der Fokus auf bewährte Interventionsprinzipien, z.B. dem "errorless learning" Ansatz (vgl. Kapitel 3.3.3) (L. Clare, Wilson, BA, Breen, K, 1999; B. Wilson, et al., 1994), auf Wissensvermittlung (Meta-Kognition) (Belleville, 2008) sowie Vermittlung und Üben restaurativer und kompensatorischer Strategien (Sitzer, et al., 2006) in erster Linie bei Probanden mit aLKS zu einer erfolgreichen Intervention beigetragen haben. Entsprechende Elemente wurden im Rahmen der Intervention umgesetzt (vgl. Übersicht 7). Während der Intervention wurde darauf geachtet, die Konfrontation mit den kognitiven Defiziten der Teilnehmer zu vermeiden, um Patienten vor Enttäuschungen zu bewahren und keine negativen Interventionseffekte zu provozieren (L. Clare, Wilson, Carter, Roth, & Hodges, 2002). Die Maßnahme zielte in erster Linie auf die Ressourcen der Patienten ab, die die Möglichkeit hatten, noch weitgehend erhaltene Leistungsbereiche zu (re-) aktivieren. Darüber hinaus war die Intervention gezielt über einen verhältnismäßig langen Zeitraum von 6 Monaten konzipiert worden, um generalisierte Effekte zu ermöglichen (Rapp, et al., 2002).

Vergleichbare Interventionseffekte auf die primären Zielvariablen für die AD-Patientengruppe konnten nicht erzielt werden (vgl. im Anhang Abbildung A1b und A2b). Dies könnte zu der Schlussfolgerung führen, dass die stadienspezifische kognitive Intervention nur für Teilnehmer in einem möglichen Vorstadium der AD effektiv sein könnte, jedoch nicht für diejenigen mit einer manifesten AD. Während diese Möglichkeit aufgrund der kleinen Stichprobe der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen werden kann, zeigen andere Studien mit größeren Stichproben, dass Patienten mit AD von kognitionsbezogenen Interventionen profitieren können. Spector und Kollegen (A. Spector, et al., 2003) sowie Requena und Kollegen (Requena, et al., 2004) konnten signifikante Verbesserungen bei den primären Zielvariablen ADAS-cog und MMST in Studien mit leicht bis mittelgradiger AD (Requena: 89, Spector: 201) ermitteln. Neben der Berücksichtigung stadienspezifischer Aspekte gemäß der Theorie der Retrogenese umfasst das Design der vorliegenden kognitiven Intervention eine Reihe wichtiger und bewährter Elemente z.B. nach der Kognitiven Stimulationstherapie nach Breuil (Breuil, et al., 1994) sowie nach Spector und Kollegen (A Spector, et al., 2001; A. Spector, et al., 2003), z.B. das Konzept der kognitiven Stimulierung, multisensorische Stimulierung sowie Aktivitäten zu und Gespräche über allgemeine Themen). Obwohl das theoretische Konzept der Realitätsorientierungs-Therapie (ROT) (Taulbee, 1966) in der vorliegenden kognitiven Intervention nicht zur Gänze übernommen wurde, wurden doch entscheidende Bestandteile, die den Fokus auf die Gegenwart legen, integriert. Dies stützt noch die Annahme, dass das Fehlen signifikanter Verbesserungen bei der IG<sup>AD</sup> auf die kleine Stichprobe zurückzuführen ist.

Bei genauerer Betrachtung der deskriptiven Ergebnisse der Patientengruppe mit AD (vgl. im Anhang Abbildung A1b und A2b) zeigt sich, dass sich Teilnehmer der IG<sup>AD</sup> tendenziell bei der ADAS-cog und beim MMST verbessern. Im Gegensatz dazu lassen sich bei Teilnehmern der KG<sup>AD</sup> keine Veränderung bei der ADAS-cog und eine leichte Verschlechterung beim MMST erkennen. Deshalb wird angenommen, dass anhand einer größeren Stichprobe signifikante Verbesserungen bei der AD-Patientengruppe gefunden werden können.

### **7.1.3 Effekte auf sekundäre Zielvariablen**

#### **7.1.3.1 Spezifische kognitive Leistungsfähigkeit – Aufmerksamkeit**

Neben positiven Effekten auf den globalen kognitiven Status konnten Teilnehmer mit LKS von der kognitiven Intervention hinsichtlich Veränderungen beim TMT-B, einem allgemein gebräuchlichen Messinstrument zur Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit und überlappender exekutiver Funktionen (Reitan, 1958), profitieren (vgl. im Anhang Abbildung A3a). Teil A des Trail Making Tests umfasst einen Test für die visuelle Suche und motorische Verarbeitungsgeschwindigkeit, wohingegen Teil B als Test für höhere kognitive Fähigkeiten im Rahmen exekutiver Funktionen wie z.B. geistige Flexibilität, gilt (Bowie & Harvey, 2006; Reitan, 1958).

Teilnehmer der IG<sup>LKS</sup> verbesserten sich signifikant beim TMT-B im Vergleich zu Teilnehmern der KG<sup>LKS</sup>. Mit Ausnahme der zweiten Interventionseinheit „Aufmerksamkeit“ (vgl. Übersicht 8) wurde der Bereich „geteilte“ Aufmerksamkeit, wie er im TMT-B verlangt wird, nicht explizit und direkt im Rahmen der kognitiven Intervention behandelt. Deshalb werden auch hier generalisierte Effekte bedingt durch die Teilnahme an der Intervention angenommen, die durch die soziale Interaktion im Gruppensetting (A. Spector, et al., 2003) sowie gezielte Aufgaben und Übungen (z.B. einer Konversation mit mehr als einer Person folgen, Übungen, bei denen z.B.

etwas in eine Reihe gebracht oder Gemeinsamkeiten und Unterschiede gefunden werden sollen, Übungen zum abstrakten und logischen Denken) eine höhere Ebene der Aufmerksamkeitsleistung und assoziierter exekutiver Funktionen anspricht.

Die Ergebnisse beim TMT-B bei Patienten mit AD deuten auf eine Tendenz in Richtung Signifikanz für die Interaktion zwischen Gruppe und Verlauf (vgl. Tabelle 3b) im Sinne eines schwachen Hinweises auf einen Einfluss der Intervention auf Aufmerksamkeitsfunktionen (vgl. im Anhang Abbildung A3b). Eine Studie mit 5-monatiger kognitiver Rehabilitation mit wöchentlichen Sitzungen von 90 Minuten mit 6 leichtgradigen AD-Patienten in der Behandlungsgruppe (medikamentöse Behandlung mit ChE-I kombiniert mit kognitiver Rehabilitation) verglichen mit 7 leichtgradigen AD-Patienten in der Kontrollgruppe (nur ChE-I) konnte ebenfalls nur eine Tendenz in Richtung Signifikanz beim TMT-B zeigen (Bottino, et al., 2005). Die Ergebnisse beider Studien lassen vermuten, dass die statistische Power aufgrund der kleinen Stichproben begrenzt war und mäßige, jedoch bedeutsame Veränderungen aufgrund dessen möglicherweise nicht bemerkt werden konnten.

#### **7.1.3.2 Spezifische kognitive Leistungsfähigkeit – Gedächtnis**

Betrachtet man die Leistungsfähigkeit auf Gedächtnisebene, so konnten für keine der beiden Patientengruppen weder für den unmittelbaren noch für den verzögerten Abruf aus dem Gedächtnis signifikante oder eine Tendenz in Richtung signifikante Interaktionseffekte aufgezeigt werden (vgl. Tabelle 3a und b). Da die kognitive Intervention unter anderem auf die Verbesserung bzw. Stabilisierung von Gedächtnisfunktionen fokussierte, stellt sich die Frage, warum in diesem Bereich bei beiden Patientengruppen keine Interventionseffekte erzielt werden konnten. Dagegen konnte eine Studie, die Effekte einer kognitiven Intervention mit LKS-Probanden und gesunden älteren Menschen untersuchte, nach der Teilnahme an der 8-wöchigen Intervention eine signifikante Verbesserung beim episodischen Gedächtnis ermitteln (Belleville, et al., 2006). Die Intervention zielte auf das Training spezifischer Gedächtnisstrategien unter Verwendung spezieller Inhalte, die wiederum in der anschließenden Evaluation zum Einsatz kamen. Der dort gezeigte Interventionseffekt resultiert also möglicherweise daraus, Inhalte im Rahmen der Intervention gelernt zu haben, wobei die Lernleistung mit identischen Inhalten anschließend in einem bestimmten Kontext überprüft wurde (Belleville, et al., 2006). Betrachtet man die deskriptiven Mittelwerte der LKS-Patientengruppe der vorliegenden Studie (vgl. im Anhang Abbildung A4a), so deutet sich zumindest an, dass das Ergebnis in die erwartete Richtung tendiert: die IG<sup>LKS</sup> weist schwache Verbesserungen, die KG<sup>LKS</sup> hingegen eine leichte Verschlechterung beim unmittelbaren Abruf aus dem Gedächtnis auf.

Eine Erklärung für das Fehlen signifikanter Effekte bei spezifischen Gedächtnisleistungen könnte bei vorliegender Studie darin liegen, dass es Interventionsteilnehmer möglicherweise nicht gelang, die im Rahmen der Intervention geübten Strategien und Techniken (z.B. Methode der Orte für LKS, bildhafte Vorstellung, Kategorisieren und Einheiten bilden für LKS und AD) außerhalb der Intervention gezielt anzuwenden. Menschen mit LKS und leichtgradiger AD sind offensichtlich noch in der Lage, anspruchsvolle Mnemotechniken zu erlernen

und dieses Wissen auch abzurufen (Kinsella, et al., 2009; A. K. Troyer, et al., 2008). Aufgrund einer notwendigen, tatsächlich jedoch schwer zu erzielenden und damit häufig ausbleibenden Verhaltensveränderung, werden die gelernten und geübten Strategien jedoch nicht in alltäglichen gedächtnisrelevanten Situationen automatisch eingesetzt (Glück & Heckhausen, 2001; A. K. Troyer, et al., 2008). Damit findet der Transfer der gelernten Merkstrategien auf andere, als die direkt geübten Situationen in der Regel nicht statt und trägt somit auch nicht zur Stabilisierung des allgemeinen kognitiven Status und damit der globalen Funktionsfähigkeit bei. In zukünftigen Studien könnte der erfolgreiche Transfer geeigneter Mnemotechniken durch intensiveres Üben der Anwendung der gelernten Techniken in konkreten Alltagssituationen erreicht werden. Die Überprüfung einer dahingehenden Verhaltensveränderung könnte einmal über die Erfassung der Kenntnisse über Mnemostrategien an sich sowie über den Einsatz von Gedächtnishilfen, z.B. durch Einsatz des *Multifactorial Memory Questionnaire (MMQ)* (Kinsella, et al., 2009; A. K. Troyer, et al., 2008; A. K. Troyer & Rich, 2002), und zuletzt über die Ergebnisse alltagsrelevanter Gedächtnistests erfolgen.

Insgesamt ist anzumerken, dass der Einsatz mancher Mnemotechniken wie z.B. der Methode der Orte (Loci-Technik) oder der spaced-retrieval (Camp, 1989) oder der vanishing cues Technik (Glisky, et al., 1986) zwar zu deutlichen Verbesserungen z.B. beim Erinnern von Wörtern einer Wortliste oder von Wortpaaren führen kann (Belleville, et al., 2006; Lee, et al., 2008) (vgl. Kapitel 3.2.2). Der Nachweis der Wirksamkeit in einer Laborsituation impliziert jedoch nicht zwingend, dass diese Methoden auch bei alltäglichen Gedächtnisaufgaben erfolgreich anzuwenden sind (Fleischmann, 2001; Glück & Heckhausen, 2001; A.K. Troyer, 2001). Deshalb sollten im Rahmen einer kognitiven Intervention bei AD eher solche Gedächtnisstrategien vermittelt und geübt werden, die geeignet sind für alltägliche Anforderungen an die Gedächtnisleistung, die wesentlich für den Erhalt der Selbständigkeit sind wie z.B. das Erinnern von Aufgaben und Terminen (prospektives Gedächtnis), die regelmäßige Einnahme von Medikamenten oder das Erlernen von Namen neuer Personen (A.K. Troyer, 2001).

### 7.1.3.3 Nicht-kognitive Bereiche – Stimmung

Innerhalb der nicht-kognitiven Funktionen zeigten sich bei der Stimmung mittels MADRS eine signifikante Verbesserung bei Interventionsteilnehmern mit LKS und eine Tendenz in Richtung Signifikanz bei AD-Patienten (vgl. Tabelle 3a und 3b). Betrachtet man die deskriptiven Mittelwerte, so zeigen Teilnehmer der IG<sup>LKS</sup> and IG<sup>AD</sup> aufgrund der Teilnahme an der Intervention eine Minderung depressiver Symptomen im Verlauf (vgl. im Anhang Abbildung A5a und b). Bei Teilnehmern der KG<sup>LKS</sup> ergaben sich keine Veränderungen prä-/post-interventionem, wohingegen bei denen in der KG<sup>AD</sup> sogar eine Tendenz in Richtung einer geringen Verschlechterung festgestellt werden konnte (vgl. im Anhang Abbildung A5a und b). Obwohl die Skalenwerte in allen Gruppen bei Baseline insgesamt niedrig mit Mittelwerten weit unter dem Schwellenwert für eine leichtgradige depressive Störung Depression waren (13 bis 21 Punkte) (Montgomery & Asberg, 1979), können die Ergebnisse dennoch als positiver Interventionseffekt interpretiert werden. Eine Optimierung der Stimmung auch ohne manifeste Symptome einer Depression lassen eine Verbesserung der Selbstwertgefühls und des Wohlbefindens vermuten,

die wiederum bedeutsam für die kognitive Leistungsfähigkeit sein können (Belleville, 2008; Dittmann-Kohli, 1986; W. Oswald, 1998; Platz & Weyerer, 1990).

Insgesamt wird angenommen, dass die bloße Teilnahme an einer kognitiven Intervention bereits einen positiven Effekt auf die allgemeine Stimmungslage haben kann (Dittmann-Kohli, 1986). Es wird vermutet, dass durch die Teilnahme an einer Intervention den Patienten die Möglichkeit gegeben wird, ihrer persönliche Autonomie Rechnung zu tragen, indem sie irgendetwas gegen den kognitiven Abbau unternehmen, was ihnen den Eindruck der Kontrollüberzeugung vermittelt (Ermini-Fünfschilling, 1997). Dies könnte erklären, warum die Patienten in der vorliegenden Studie unabhängig von Syndrom (LKS oder AD) und Gruppenzugehörigkeit (IG oder KG) durchwegs niedrige Werte in der MADRS bei Baseline aufwiesen, was auf die Abwesenheit depressiver Störungen hinweist. Damit unterscheiden sich die vorliegenden Daten von aktuellen epidemiologischen Befunden zu depressiven Störungen bei AD (Lachmann, 1992; K. Schmidtke & Hüll, 2005). Ferner können Elemente der komplexen Intervention, die speziell die Stimmung ansprechen und die soziale Interaktion erfordern und fördern (z.B. Gesprächsrunde, Übungen zum Altgedächtnis, Biografiearbeit, Übungen zu Fantasie & Kreativität, psychomotorische und Entspannungsübungen sowie der Einsatz von Musik, vgl. Übersicht 7), zudem einen Beitrag leisten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen früheren Studien zu kognitiver Intervention bei Probanden mit LKS und leicht- bis mittelgradiger AD (Cipriani, et al., 2006; Olazaran, et al., 2004; Rozzini, et al., 2007; A. Spector, et al., 2003; Talassi, et al., 2007).

#### **7.1.3.4 Nicht-kognitive Bereiche - Lebensqualität**

Obwohl Teilnehmer beider IGs im Gegensatz zu Teilnehmern der KGs hinsichtlich der Stimmung, die als bedeutsamer Faktor für das Wohlbefinden gilt, von der kognitiven Intervention profitieren konnten (vgl. Kapitel 7.1.3.3), konnten keine signifikanten Veränderungen zwischen Teilnehmern der Interventions- und Kontrollgruppe bei der selbst eingeschätzten Lebensqualität ausgemacht werden (vgl. Tabelle 3a und b und im Anhang Abbildung A6a und b). In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit kognitiver Stimulationstherapie (CST) mit 115 leicht- bis mittelgradigen Patienten mit AD konnten Woods und Kollegen dagegen signifikante Verbesserungen beim QoL-AD verglichen mit der Kontrollgruppe (n= 86) ermitteln (Woods, Thorgrimsen, Spector, Royan, & Orrell, 2006). Ihre Ergebnisse weisen darauf hin, dass Interventionsmaßnahmen, die auf eine Verbesserung der kognitiven Funktionen zielen, einen direkten Effekt auf die Lebensqualität haben können (Woods, et al., 2006). Dabei kann die soziale Interaktion durch die Gruppenaktivität im Rahmen der Intervention bei der Verbesserung der Selbstwerts hilfreich sein (A. Spector, et al., 2003). Die Interpretation dieser Ergebnisse erscheint schwierig, da in dieser Studie eine Kontrollbedingung angewandt wurde, bei der Teilnehmer der Kontrollgruppe in der Zeit, in der die Interventionsgruppe eine spezielle kognitive Stimulierung erhielt, ihren "gewöhnlichen Aktivitäten" nachgingen (vgl. dazu Kapitel 3.3.3.2). Dabei wurde der Faktor Aufmerksamkeit/Zuwendung durch die Person des Kursleiters nicht berücksichtigt oder kontrolliert. Damit bleibt unklar, ob und in welchem Ausmaß die ermittelten Zugewinne an Lebensqualität tatsächlich auf die Teilnahme an der Intervention zurückgeführt werden können. Im Gegensatz dazu wurde in der vorliegenden Studie eine

aktive Kontrollbedingung angewendet, in der die Teilnehmer von der gleichen Person wie bei der Interventionsbedingung angeleitet wurden.

Insgesamt ist anzumerken, dass es aufgrund der Komplexität des theoretischen Konstruktes „Lebensqualität“ grundsätzlich schwierig ist, Veränderungen bedingt durch die Teilnahme an einer kognitionsbezogenen Intervention zu erzielen. Kognitionsbezogene Interventionen legen ihren Schwerpunkt in erster Linie auf kognitive Leistungsbereiche, gegebenenfalls auch auf nicht-kognitive Funktionen wie z.B. die Stimmung. Sie nehmen jedoch keinen direkten Bezug auf diejenigen Bereiche, die im Rahmen einer subjektiven Einschätzung der Lebensqualität wie z.B. körperliche Gesundheit, allgemeine Lebenssituation, Familie, Ehe, Freunde, die Fähigkeit, Dinge aus Freude zu tun sowie Geld erfasst werden (R. G. Logsdon, et al., 2002). Die Anwendung eines Fragebogens, der die Zufriedenheit mit der eigenen Gedächtnisleistung beurteilt wie z.B. das *MMQ-Contentment*, ein Teil des *Multifactorial Memory Questionnaire (MMQ)* (A. K. Troyer & Rich, 2002) wie bereits schon oben erwähnt (vgl. Kapitel 7.1.3.2), ist möglicherweise geeigneter für die Erfassung selbst eingeschätzter Gewinne.

Nachdem kognitionsbezogene Interventionen bei AD häufig dahingehend kritisiert werden, dass durch die Konfrontation mit den kognitiven Defiziten das subjektive Wohlbefinden der Teilnehmer negativ beeinflusst werden könnte (L. Clare, et al., 2002), ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass aufgrund der Teilnahme an der vorliegenden kognitiven Intervention keinerlei unerwünschte oder gegenteilige Effekte auf die Lebensqualität der Teilnehmer beobachtet werden konnten (vgl. im Anhang Abbildung A6a und b).

## 7.2 Diskussion der PET-Ergebnisse

Um Effekte der neu entwickelten kognitiven Intervention auf den cerebralen Glukosemetabolismus von Teilnehmern mit LKS und AD darstellen zu können, wurde vor und nach der 6-monatigen Intervention bei allen Studienteilnehmern eine FDG-PET-Bildgebung durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Teilnahme an der Intervention im Vergleich zur aktiven Kontrollbedingung zu einer abgeschwächten Minderung des Glukosestoffwechsels in den Hirnarealen bei Probanden mit LKS und AD führt, die typischerweise von einer neurodegenerativen AD und dem möglichen Prodromalstadium LKS betroffen sind (Vogt, Finch, & Olson, 1992).

Diese sind:

- der parietale oder parieto-occipitale Assoziationskortex verbunden mit Störungen der Visuokonstruktion und der räumlichen Orientierung (Attig, Jacquy, Uytendhoef, & Roland, 1993; Crystal, Horoupian, Katzman, & Jotkowitz, 1982; Freedman, et al., 1991),
- der posteriore Gyrus cinguli im Zusammenhang mit der Störungen von Gedächtnisfunktionen (Woodard, et al., 2007) sowie
- der präfrontale und temporale Assoziationskortex verbunden mit einer Störung höherer Aufmerksamkeits- und überlappender Exekutivfunktionen (Perry & Hodges, 1999).

Zudem ließ sich über einen relativ kurzen Zeitraum von 6 Monaten ein deutlicher Abbau des Hirnmetabolismus in AD-typischen Arealen abbilden, der bestätigt, dass das Ruhe-FDG-PET einen sensitiven Marker für den neurodegenerativen Krankheitsverlauf darstellt. Bereits in frühen Stadien der AD zeigt sich eine Minderung der kortikalen Glukoseaufnahme in typischen Bereichen des Gehirns, die sich wiederum in typischen klinischen Defizite widerspiegeln.

### **7.2.1 Vergleich Studienteilnehmer versus gesunde ältere Kontrollen**

Die gesamte Stichprobe der Studienteilnehmer (LKS und AD) zeigte im Vergleich zu gesunden älteren Kontrollen bei Studienbeginn einen signifikant geringeren normalisierten Glukosemetabolismus in den Hirnarealen, die typischerweise im Rahmen einer AD betroffen sind. Diese Areale befinden sich im bilateralen temporo-occipitalen Assoziationskortex, im linken temporalen Kortex, im bilateralen posterioren cingulären Kortex und im Präcuneus sowie im linken präfrontalen Kortex. Dieses cortikale Hypometabolismmuster stimmt gut mit früheren Berichten zu FDG-PET-Studien überein, bei denen Probanden mit amnestischer LKS oder leicht- bis mittelgradiger AD mit gesunden älteren Kontrollpersonen verglichen wurden (Drzezga, et al., 2003; Minoshima, et al., 1995; Minoshima, et al., 1997). Die vorliegenden PET-Ergebnisse weisen weiter darauf hin, dass die Stichprobe der aktuellen Studie eine typische Population von Menschen im präklinischen und frühem Stadium einer AD repräsentiert, die im Einklang mit strengen Einschlusskriterien zur Auswahl einer Kohorte mit amnestischen LKS-Probanden mit hohem Risiko für eine AD sowie mit Patienten mit leichtgradiger AD steht (vgl. dazu Kapitel 3.1.2 und 3.1.1). Darüber hinaus erbrachte der grundlegende Vergleich der FDG-PET-Ergebnisse zwischen Teilnehmern der KG und IG zu vernachlässigende Gruppenunterschiede hinsichtlich des cerebralen Glukosemetabolismus zu Studienbeginn. Dies weist auf eine adäquate Randomisierung der beiden Gruppen hin. Des Weiteren deuten demografische Daten auf einen ähnlichen Bildungshintergrund (vgl. Tabelle 4) sowie auf ein ähnliches kognitives Leistungsniveau beider Gruppen zu Beginn der Studie hin (vgl. Tabelle 5a).

### **7.2.2 Interventionseffekte bei Teilnehmern der IG im Vergleich zur KG**

Die longitudinale Erhebung des cerebralen Glukosehypometabolismus bei Teilnehmern der Kontrollgruppe (KG) nach 6 Monaten zeigte eine bilateral ausgedehnte Minderung des cerebralen Glukosemetabolismus in parietalen, temporalen und frontalen Arealen sowie im Bereich des posterioren Gyrus cinguli (vgl. dazu Tabelle 6; Abbildung 7). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den klinischen Daten, die einen kognitiven Leistungsabbau gemessen mit MMST und ADAS-cog bei Teilnehmern der KG zeigen (vgl. Tabelle 5a). Die Areale mit hochsignifikanter Minderung der Glukoseaufnahme zeigen eine deutliche Überlappung mit dem Hypometabolismmuster, welches bei Baseline im Vergleich mit einem nicht demenziell erkrankten Kontrollkollektiv beobachtet werden konnte. Insgesamt entsprechen die Muster zunehmender Minderung des Hirnmetabolismus nach 6 Monaten denjenigen Mustern, die in früheren PET-Studien an Probanden mit LKS und AD über einen einjährigen Zeitraum hinweg berichtet wurden (Drzezga, et al., 2003; Reiman, et al., 2005).

Nach aktuellem Wissensstand stellt die vorliegende Studie die erste ihrer Art dar, die mittels voxelbasierter Analyse eine bedeutsame Minderung des cerebralen Glukosemetabolismus in AD-relevanten Arealen in einem verhältnismäßig kurzen Zeitraum von 6 Monaten erkennt. Somit ist die Progression des Hypometabolismus bei AD in einem kürzeren Zeitraum als ursprünglich berichtet, erkennbar. In oben erwähnten, einjährigen Analysen wurde die FDG-Aufnahme anhand eines globalen Durchschnittswerts (sogenannte „global mean scaling“) normalisiert. Eine mögliche Schwäche dieses Vorgehens bei PET-Studien bei degenerativen Erkrankungen resultiert aus dem zweifelhaften Aufspüren metabolischer Veränderungen, die aus Verzerrungen aufgrund unentdeckter aber tatsächlich bestehender Glukoseminderung entstehen (Borghammer, et al., 2008). In der vorliegenden Studie erfolgte die Normalisierung der regionalen Glukoseaufnahme anhand der Glukoseaufnahme in bestimmten Hirnregionen, die a posteriori als nicht beeinträchtigt in Bezug auf Ergebnissen bei nicht demenziell erkrankten Probanden definiert worden waren (Yakushev, et al., 2009). Dieses *a posteriori* Vorgehen schein im Gegensatz zur herkömmlichen globalen Normalisierung sensitiver und weniger artefaktbehaftet gegenüber krankheitsbezogenen metabolischen Störungen bei Patienten in leicht- bis mittelgradigen Stadien neurodegenerativer (Borghammer, Aanerud, & Gjedde, 2009), vor allem demenzieller Erkrankungen zu sein (Yakushev, et al., 2009; Yakushev, et al., 2008). Es wird vermutet, dass die weniger verzerrende Normalisierung geeigneter für das Aufspüren geringer Abnahmen des Glukosemetabolismus im Verlauf eines 6-monatigen Krankheitsverlaufs ist.

Im Gegensatz zur ausgedehnten Minderung der Glukoseaufnahme bei Teilnehmern der KG, zeigte sich bei Teilnehmern der IG nur eine diskrete Verschlechterung des Glukosemetabolismus bilateral in zwei prämotorischen Clustern (BA 6) und im linken inferioren Temporalkortex (vgl. dazu Tabelle 7, Abbildung 8). Dies weist auf positive Effekte auf den Energiestoffwechsel des Gehirns nach 6-monatiger kognitiver Intervention hin. Vergleicht man die überlappenden Areale mit Glukosehypometabolismus, zeigte sich bei Teilnehmern der IG eine deutliche Zunahme des Hypometabolismus bilateral in zwei kleinen prämotorischen Arealen (BA 6). Im Gegensatz dazu wiesen Teilnehmer der KG ausgedehntere Regionen mit Glukoseminderbelegung im Verlauf im linken prämotorischen Kortex, eingeschlossen dem supplementär motorischen Kortex, auf. Dieser gilt im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung - zumindest in frühen Stadien der AD - als weitgehend unbeeinträchtigt (Braak & Braak, 1991; Pearson, Esiri, Hiorns, Wilcock, & Powell, 1985). Demzufolge scheint die vorliegende, oben beschriebene Glukoseminderbelegung eher von einer funktionellen Deaktivierung als von einer lokalen Neurodegeneration herzurühren.

Der relative Erhalt normalisierter Glukoseaufnahme bei Teilnehmern der IG über die 6-monatige Intervention hinweg steht im Einklang mit den vorliegenden klinischen Ergebnissen. Diese weisen auf eine Tendenz in Richtung Signifikanz der prä-/post Veränderung im Bereich des globalen kognitiven Funktionsniveaus, die aus einer Stabilisierung bei Teilnehmern der IG und einer Verschlechterung der Leistungsfähigkeit bei Teilnehmern der KG resultiert (vgl. Tabelle 5a). Angesichts des progredienten Charakters der AD und ihres möglichen

Prodromalstadiums LKS kann die Annahme einer Stabilisierung des kognitiven Abbaus bereits als positiver Interventionseffekt angesehen werden (vgl. Kapitel 3.2.2).

### **7.2.3 Interventionseffekte im Vergleich der Behandlungssubgruppen (IG vs KG und LKS vs AD)**

#### **7.2.3.1 Interventionseffekte im Vergleich der Behandlungsgruppen (IG vs KG)**

Um objektivere Effekte der kognitiven Intervention auf den cerebralen Glukosemetabolismus zu ermitteln, wurden Unterschiede hinsichtlich metabolischer Veränderungen zunächst zwischen den Behandlungsgruppen (IG und KG) und schließlich auch zwischen den Patientensubgruppen LKS und AD ( $IG^{LKS/AD}$  und  $KG^{LKS/AD}$ ) mittels Durchführung verschiedener gruppenspezifischer "Difference-of-differences"-Analysen überprüft. Dieser SPM-basierte Ansatz zwischen den Behandlungsgruppen (IG vs KG) erbrachte einen geringeren Abbau des Glukosehypometabolismus bei Patienten der IG in einem ausgedehnten Bereich der rechten Gehirnhälfte, einschließlich des rechten parietalen, temporalen, cingulären- und frontalen Kortex. Geringere positive Effekte zeigten sich linkshemisphärisch im superioren parietalen und frontalen Kortex (vgl. Tabelle 7; Abbildung 8). Ein geringerer Abbau der Glukoseminderbelegung fand sich linkshemisphärisch im superioren parietalen und frontalen Kortex bei Teilnehmern der IG. Der ungünstige Kontrast innerhalb der „Difference-of-differences“-Analyse, der die Areale eines abgeschwächten Glukosehypometabolismus in der KG im Vergleich zur IG zeigt, erbrachte eine in der linken Hemisphäre auf zwei kleinen Cluster begrenzte, signifikante Abschwächung des Glukosehypometabolismus bei Teilnehmern der KG (vgl. dazu Tabelle 8, Abbildung 9).

#### **7.2.3.2 Interventionseffekte im Vergleich der Patientensubgruppen (LKS vs AD)**

Der Effekt eines verminderten Glukosehypometabolismus bei beiden IGs war ausgeprägter in der Subgruppe LKS als in der AD-Patientengruppe (vgl. Tabelle 9, Abbildung 10). Nach der Trennung in LKS-Probanden und AD-Patienten ließ eine Sub-"Difference-of-differences"-Analyse ( $KG^{LKS}$  vs.  $IG^{LKS}$ ) ein Muster verringerten Glukosehypometabolismus erkennen ähnlich dem aller Interventionsteilnehmer (vgl. Tabelle 10, Abbildung 11). Jedoch zeigten sich einige zusätzliche Hirnareale mit geringerem Glukosehypometabolismus bei Teilnehmern der  $IG^{LKS}$  insbesondere im linken präfrontalen Kortex, im inferioren parietalen Kortex, im linken cingulären und rechten anterioren cingulären Kortex sowie im rechten inferioren temporalen Kortex. Dagegen erbrachte eine Subanalyse von Patienten mit AD ( $KG^{AD}$  vs.  $IG^{AD}$ ) (Tabelle 11, Abbildung 12) eine mäßig verringerte Abnahme nur in einzelnen Hirnregionen, eingeschlossen dem rechten Gyrus praecentralis, der linke Insula, dem rechten inferioren Parietallappen und dem linken posterioren Gyrus cinguli. Somit weisen diese PET-Ergebnisse darauf hin, dass Teilnehmer mit LKS mehr von der kognitiven Intervention profitierten als Teilnehmer mit AD.

Diese Vermutung wird unterstützt von neuropsychologischen Daten, die eine signifikante Interaktion bei der  $IG^{LKS}$  mit ADAS-cog-Werten ( $p = .03$ ) und eine Tendenz in Richtung Signifikanz mit MMST-Werten ( $p = .05$ ) aufzeigen (vgl. Kapitel 6.4.2 und Tabelle 5b). Diese Ergebnisse wurden anhand einer 2-faktoriellen Kovarianzanalyse (analyses of covariance, ANCOVA) mit den Faktoren Gruppe und Verlauf ermittelt, nachdem die Stichprobe getrennt wurde in LKS- und AD-Probanden (vgl. dazu Kapitel 5.5 und Kapitel 6.3). Die ANCOVAs erbrachten keinerlei Effekte mit  $p < .1$  für die AD-Patientengruppe. Diese Behauptung muss allerdings

angesichts der kleinen Stichprobe und des kurzen Nachuntersuchungszeitraums relativiert werden. Da die deskriptiven Ergebnismuster für Teilnehmer der IG<sup>AD</sup> im Vergleich zur Teilnehmern der KG<sup>AD</sup> insgesamt auf eine Tendenz in die erwartete Richtung (Verbesserung beim globalen kognitiven Status) hinweisen (vgl. Tabelle 5b), wird vermutet, dass bei größerer Stichprobe signifikante Verbesserungen bei Interventionsteilnehmern mit AD verzeichnet werden könnten.

Insgesamt weisen die vorliegenden Ergebnisse deutlich auf einen positiven Interventionseffekt auf den Hirnstoffwechsel hin vor allem in Regionen, die im Rahmen einer AD beeinträchtigt sind. Dies scheint auch für die kognitive Leistungsfähigkeit von Vorteil zu sein. Die vorliegende Studie wurde inspiriert durch eine FDG-PET Follow-up Studie mit ähnlichem Design, die Effekte auf Kognition und cerebralen Metabolismus eines 14-tägigen gesundheitsfördernden Lifestyle-Programm zur Langlebigkeit bei 17 Personen mit geringfügigen, altersentsprechenden Gedächtnisbeschwerden untersuchte (Small, et al., 2006). In dieser Studie fanden Small und Kollegen bei der Interventionsgruppe eine 5%-ige relevante Abnahme des Glukosemetabolismus im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex nach 14-tägiger Behandlung. Sie vermuteten, dass dies eine größere kognitive Leistungsfähigkeit der in das Arbeitsgedächtnis involvierten Gehirnregionen widerspiegeln könnte. Die Studienteilnehmer in der genannten Untersuchung litten definitionsgemäß nicht unter kognitiven Beeinträchtigungen. Das bedeutet, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie hinsichtlich eines abgeschwächten Hypometabolismus im Gegensatz zu einem Anpassungsprozeß gesunder Gehirne, wie es Small und Kollegen berichten, in einem direkten Zusammenhang mit neuropathologischen Prozessen stehen können.

In der bisher einzigen publizierten FDG-PET-Studie mit ungenau beschriebenen kognitivem Training (vgl. Kapitel 3.4) zeigte sich nach 6-monatiger Behandlung bei der AD-Patientengruppe, die nur soziale Unterstützung erhielt, ein Abbau beim cerebralen Glukosemetabolismus vor allem in temporo-parietalen Regionen (Heiss, et al., 1994). Patienten, die kognitive Training in Kombination mit pharmakologischer Behandlung erhielten, konnten nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserungen des Glukosemetabolismus und zusätzlich eine Verbesserung hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit, gemessen mit MMST, ermittelt werden. Trotz verschiedener konzeptioneller und methodischer Unterschieden zwischen dieser und der vorliegenden Studie besteht die Übereinstimmung, dass die FDG-PET Interventionseffekte auf den cerebralen Stoffwechsel über einen 6-monatigen Verlauf kognitiver Beeinträchtigungen aufdecken kann.

### **7.3 Einschränkungen und Nachteile der Studie**

Einen offensichtlichen Nachteil der vorliegenden Studie stellt die relativ kleine Anzahl von Studienpatienten dar, was ihre statistische Aussagekraft von vorne herein vor allem für die Patientengruppe mit AD begrenzte. Ein weiterer Punkt ist, dass die PET-Ergebnisse dieser Studie auf Gruppenanalysen basieren, was somit lediglich die Erkennung allgemeiner Abweichungen in diesen vordefinierten Gruppen ermöglichte. In dieser prospektiven Setting sind die Gruppen jedoch gleichmäßig aufgeteilt hinsichtlich Alter, Geschlecht und Schweregrad. Die

statistisch festgelegte Schwelle von  $p < .01$  (unkorrigiert) für die Ermittlung von Interaktionen zwischen Gruppe (IG oder KG) und Verlauf (Baseline und Studienende) schließt eine gewisse Rate "falsch positiver" Ergebnisse nicht vollständig aus.

Insgesamt ist anzumerken, dass das Konzept der leichten kognitiven Störung kontrovers diskutiert wird (vgl. Kapitel 3.1.2): es existiert keine allgemein gültiges Klassifikationssystem sowie keine Übereinstimmung bezüglich Reliabilität und Validität (Stephan, et al., 2007). Deshalb sollten klinische Risikogruppen in Zukunft nicht nur aufgrund ihres neuropsychologischen Status definiert werden, sondern auch auf der Basis neurobiologischer Marker, z.B. erhöhtes Tau-Protein im Liquor oder spezifische Muster der Hirnatrophie (Dubois, et al., 2007). Schließlich ist die Frage nach Langzeiteffekten von Bedeutung. Der Nachweis zeitstabiler Interventionseffekte für Teilnehmer mit LKS und AD ist angesichts des progredienten Charakters der Erkrankung äußerst wichtig. Nachfolgende Studien sind nötig, um Hinweise auf Langzeiteffekte der kognitiven Intervention zu ermitteln, die bei LKS-Probanden als Endpunkt auf die Konversion in eine AD, bei AD-Patienten auf den weiteren Abbau des globalen Funktionsniveaus abzielen.

#### **7.4 Zusammenfassung**

Die Ergebnisse zeigen, dass vor allem Patienten mit amnestischer LKS von der 6-monatigen Teilnahme an der neu entwickelten stadienspezifischen kognitiven Intervention hinsichtlich Verbesserungen auf kognitiver und nicht-kognitiver Ebene profitieren können. Diese Verbesserungen sind mit großer Wahrscheinlichkeit auf generalisierte Interventionseffekte zurückzuführen. Die ermittelten Veränderungen im zeitlichen Verlauf zwischen Teilnehmern der Interventions- und der Kontrollgruppe deuten auf eine praktische Relevanz der Ergebnisse. Diese Annahme wird noch gestützt durch die an die aktuelle Studie assoziierte Untersuchung auf neurobiologischer Ebene mittels FDG-PET. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Teilnahme an der kognitiven Intervention Veränderungen bewirkt, die direkt verbunden sind mit einem abgemilderten Abbau des cerebralen Glukosehypometabolismus von LKS-Patienten, in geringerem Ausmaß auch bei AD-Patienten, die typischerweise im Rahmen einer AD betroffen sind (Borghammer, Cumming, Aanerud, Forster, & Gjedde, 2009). Überdies heben die Ergebnisse der vorliegenden Studie das Potential der FDG-PET hervor, die Progression cerebraler Veränderungen im Rahmen einer AD über einen relativ kurzen Zeitraum hinweg zu ermitteln und somit Behandlungseffekte darstellen zu können.

Keine bedeutsamen Interaktionseffekte bei primären und sekundären Zielvariablen konnten für Teilnehmer mit AD ermittelt werden. Diese Aussage muss aufgrund der kleinen Stichprobengröße und dem kurzen Folgeuntersuchungszeitraum jedoch wie schon erwähnt, relativiert werden. Insgesamt ist anzumerken, dass ein Vergleich des Ausmaßes der Interventionseffekte zwischen Patienten in verschiedenen Stadien der Erkrankung aufgrund des progredienten Charakters der AD schwierig ist. Bezug nehmend auf Ausführungen zur passiven cerebralen Reservekapazität ist die neuronale Reservekapazität des Gehirns möglicherweise besser bei diskret beeinträchtigten Patienten mit dem Risiko, im Verlauf eine AD zu entwickeln, erhalten, als bei bereits demenziell erkrankten Patienten (Y. Stern, 2002). Es scheint offensichtlich, dass die Fähigkeit zur Verbesserung oder zur

Kompensation beeinträchtigter kognitiver Funktionen im Verlauf der Erkrankung abnimmt. Deshalb ist zu erwarten, dass Probanden mit LKS und Patienten mit AD unterschiedlich von der stadienspezifischen kognitiven Intervention profitieren.

Angesichts nicht erreichter Leistungsverbesserungen beim verbalen episodischen Gedächtnis und erzielter Gewinne bei höheren Aufmerksamkeitsleistungen, scheinen Verbesserungen beim globalen kognitiven Status in erster Linie auf Verbesserungen bei Aufmerksamkeitsfunktionen zurückzuführen zu sein. Es wird vermutete, dass nach einem anfänglich amnestischen Stadium Aufmerksamkeitsfunktionen die erste nicht-amnestische Domäne darstellen, die im Rahmen einer AD betroffen sind (Perry & Hodges, 1999). Darüber hinaus sind Aufmerksamkeitsdefizite bei AD möglicherweise in einem höherem Maße als bisher angenommen für Beeinträchtigungen alltäglicher Aktivitäten verantwortlich (Perry & Hodges, 1999). Studien, die neurobiologische Aspekte von kognitivem Training bei gesunden älteren Menschen untersuchten deuten an, dass kognitives Training signifikante Effekte auf neuronale Netzwerke hat und dass das Gehirn in der Lage ist, zur Unterstützung einer kognitiven Aufgabe kognitive Prozesse zu beanspruchen oder zu verändern (Buonomano & Merzenich, 1998). Der Schlüsselaspekt hinsichtlich aufgabenbezogener Veränderungen zeigt, dass bestimmte Komponenten einer Aufgabe wie Aufmerksamkeit und das erfolgreiche Lösen einer Aufgabe automatisiert werden, wenn der Teilnehmer zum Experten bei einem bestimmten Aufgabentyp wird (S. E. Petersen, van Mier, Fiez, & Raichle, 1998). Somit können aufmerksamsbezogene Komponenten reduziert werden und verminderte Aktivierung in den Regionen des Gehirns gezeigt werden, die mit Aufmerksamkeitsprozessen in präfrontalen Arealen assoziiert sind. Der Teilnehmer kann sich somit auf die aufgabenspezifischen kognitiven Anforderungen der Aufgabe konzentrieren. Möglicherweise läuft ein vergleichbarer Mechanismus auch im Rahmen einer kognitionsbezogenen Intervention bei kognitiv beeinträchtigten Menschen, bedingt durch neurodegenerative Veränderungen, ab.

Bei der Entwicklung der stadienspezifischen kognitiven Intervention lag der Schwerpunkt darauf, kognitive und nicht-kognitive Bereiche, die in einem möglicher Vorstadium oder bei bereits manifester AD beeinträchtigt sein können, zu verbessern bzw. zu stabilisieren und den kognitiven und funktionalen Ressourcen der Betroffenen zu entsprechen. Ausgehend von den Erfahrungen der vorliegenden Studie, sollte bei der Weiterentwicklung des Interventionsprogramms im Sinne eines pragmatischeren Ansatzes stärker als bisher diejenigen kognitionsbezogenen Beschwerden im Fokus stehen, die für die Bewältigung alltagsrelevanter Gedächtnisprobleme für die Betroffenen im Vordergrund stehen wie z.B. Namen von Personen lernen (L. Clare, et al., 2002) oder Bereiche des prospektiven Gedächtnisses wie z.B. die Einnahme von Medikamenten oder das Einhalten von Terminen und Verabredungen (West, 1995). Dabei empfiehlt es sich den Fokus auf Vermittlung und Üben sowohl internaler, z.B. Namen-Gesichter-Assoziationen, als auch externaler Gedächtnisstrategien, z.B. das Führen eines Kalenders, zu legen, die auf den Erhalt der sozialen Interaktion sowie der Selbständigkeit abzielen. Neben der Intervention spezifischer Gedächtnisprobleme sollte das Programm im Rahmen eines komplexen und multimodularen Ansatzes noch vorhandene kognitive und soziale Ressourcen der Teilnehmer

stimulieren, die noch das Potential zur (Re-) Aktivierung weitgehend unbeeinträchtigter kognitiver Bereiche, wie z.B. das semantische Gedächtnis, besitzen.

## 7.5 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie positive Effekte auf kognitiver und nicht-kognitiver Ebene in erster Linie für Teilnehmer mit LKS, die an der neu entwickelten stadienspezifischen kognitiven Intervention für 6 Monate teilnahmen, im Vergleich zu Baseline und Teilnehmern der Kontrollgruppe. Angesichts der Tatsache, dass Menschen mit LKS ein höheres Risiko als altersgleiche Personen haben, eine AD zu entwickeln, und hinsichtlich der bisher verfügbaren, bescheidenen symptomatischen medikamentösen Behandlungsmöglichkeit für diese Hochrisikogruppe, können die Ergebnisse der vorliegenden Studie von großer klinischer Bedeutung für zukünftige therapeutische Ansätze sein. Grundsätzlich erscheint es sinnvoll, die Gruppen über die eigentliche Interventionsphase weiterzuführen, um die Möglichkeit zu erhöhen, die erzielten Erfolge vor allem für Menschen mit LKS auch längerfristig zu erhalten.

Für Patienten mit leichtgradiger AD konnten Hinweise für einen Einfluss der Intervention auf die Zielvariablen gefunden werden, die auf die Notwendigkeit hinweisen, in zukünftigen Studien zu evaluieren und zu spezifizieren, unter welchen Umständen sich kognitive Funktionen dieser Patientengruppe verbessern bzw. stabilisieren können. Diese Ergebnisse in einer verhältnismäßig kleinen Stichprobe ermutigen zur Durchführung künftiger Interventionsstudien mit größeren Fallzahlen. Longitudinalstudien, bei denen Langzeiteffekte der neu entwickelten kognitiven Intervention anhand erweiterter (Nach-) Untersuchungszeiträumen untersucht werden, sind nötig um zu ermitteln, inwieweit die kognitive Intervention die Konversion in eine AD und den weiteren Abbau bei manifester AD beeinflussen kann.

Unter neurobiologischen Aspekten ist es in Zukunft äußerst wichtig weiter zu untersuchen, wie eine kognitive Intervention, die auf spezifische neuronale Systeme zielt, diese bei kognitiv beeinträchtigten Populationen verändert. Das Interventionsprogramm könnte als Wirkungsmechanismus dazu dienen festzustellen, welche kognitiven Bereiche sensibler auf externe Veränderungen reagieren und darüber hinaus als ein Marker dienen, um zu bestimmen, welcher Mechanismus im Rahmen der Hirnplastizität genauer ist. Bildgebungsstudien können ein mechanistisches Interpretationsmodell der Interventionseffekte liefern. Darüber hinaus können sie einen wertvollen Beitrag leisten zu beleuchten, welche Netzwerke bei Personen mit präklinischer oder manifester AD im Rahmen einer kognitionsbezogenen Intervention verändert werden können.

Bisher stand keine replizierbare, kognitive Intervention für Menschen mit LKS und leichtgradiger AD, die den kognitiven und funktionalen Ressourcen der Betroffenen entsprechen, zur Verfügung. Das vorliegende Interventionsprogramm wurde als Manual konzipiert, um eine breite Anwendung unter fachlicher Anleitung in medizinischen und sonstigen spezialisierten Einrichtungen zu ermöglichen. Ein stadiengerechtes kognitives Trainingsprogramm stellt hohe Anforderungen an die therapeutischen Kompetenzen und verlangt die Anwendung der aktuellen Erkenntnisse über Inhalte, Strategien und Techniken, und nicht zuletzt eine

---

klientenzentrierte Methodik. Die Implementierung der Maßnahme erfordert jedoch eine entsprechende personelle und institutionelle Ausstattung spezialisierter Einrichtungen. Angesichts des massiven weltweiten demografischen Wandels und der erwarteten Zunahme demenzieller Erkrankungen (Wimo, Winblad, Aguero-Torres, & von Strauss, 2003) sollten alle Anstrengungen zur Weiterentwicklung und Implementierung effektiver, nicht-medikamentöser Interventionsmaßnahmen unternommen werden.

## V Literaturverzeichnis

- Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., et al. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*, *154*(2), 165-172.
- Atkinson, R., & Shiffrin, R. (1968). Human memory: a proposed system and its control processes. In K. Spence & J. Spence (Eds.), *The Psychology of learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Attig, E., Jacquy, J., Uytendhoef, P., & Roland, H. (1993). Progressive focal degenerative disease of the posterior associative cortex. *Can J Neurol Sci*, *20*(2), 154-157.
- Auer, S., Span, E., & Zehetner, F. (2002). Der Beginn einer demenziellen Erkrankung. In G. Schöpfer & G. Stessel (Eds.), *Humor und Alter. Schriftreihe der Arbeitsgemeinschaft für Wirtschafts- und Sozialgeschichte*. Graz.
- Backman, L. (1992). Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions. *Acta Neurol Scand Suppl*, *139*, 84-89.
- Bäckman, L. (1996). Utilizing compensatory task conditions for episodic memory in Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica, suppl 165*, 109-113.
- Bäckman, L., Small BJ. (1998). Influence of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, *13*, 267-276.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., et al. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *Jama*, *288*(18), 2271-2281.
- Baltes, P. B., Sowarka, D., & Kliegl, R. (1989). Cognitive training research on fluid intelligence in old age: what can older adults achieve by themselves? *Psychol Aging*, *4*(2), 217-221.
- Belleville, S. (2008). Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, *20*(1), 57-66.
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Menard, E., & Gauthier, S. (2006). Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *22*(5-6), 486-499.
- Bickel, H. (2001). Demenzen im höheren Lebensalter: Schätzungen des Vorkommens und der Versorgungskosten. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, *34*, 108-115.
- Bickel, H. (2005). Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In C. W. Wallesch & H. Förstl (Eds.), *Demenzen*. (pp. 1-15). Stuttgart: Thieme.
- Birkenhager, W. H., Forette, F., Seux, M. L., Wang, J. G., & Staessen, J. A. (2001). Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Intern Med*, *161*(2), 152-156.
- Birkenhager, W. H., Forette, F., & Staessen, J. A. (2004). Dementia and antihypertensive treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, *13*(2), 225-230.
- Borghammer, P., Aanerud, J., & Gjedde, A. (2009). Data-driven intensity normalization of PET group comparison studies is superior to global mean normalization. *Neuroimage*, *46*(4), 981-988.
- Borghammer, P., Cumming, P., Aanerud, J., Förster, S., & Gjedde, A. (2009). Subcortical elevation of metabolism in Parkinson's disease--a critical reappraisal in the context of global mean normalization. *Neuroimage*, *47*(4), 1514-1521.
- Borghammer, P., Cumming, P., Aanerud, J., Förster, S., & Gjedde, A. (2009). Subcortical Elevation of Metabolism in Parkinson's Disease - a Critical Reappraisal in the Context of Global Mean Normalization. *Neuroimage*.
- Borghammer, P., Cumming, P., Aanerud, J., & Gjedde, A. (2009). Artefactual subcortical hyperperfusion in PET studies normalized to global mean: lessons from Parkinson's disease. *Neuroimage*, *45*(2), 249-257.
- Borghammer, P., Jonsdottir, K. Y., Cumming, P., Ostergaard, K., Vang, K., Ashkanian, M., et al. (2008). Normalization in PET group comparison studies--the importance of a valid reference region. *Neuroimage*, *40*(2), 529-540.
- Bottino, C. M., Carvalho, I. A., Alvarez, A. M., Avila, R., Zukauskas, P. R., Bustamante, S. E., et al. (2005). Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. *Clin Rehabil*, *19*(8), 861-869.
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*, *1*(5), 2277-2281.

- Boylin, W., S. Gordon, M. Nehrke. (1976). Reminiscence and ego integrity in institutionalized elderly. *Gerontologist*, 16, 118-124.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathol*, 81(3), 261-268.
- Breuil, V., Rotrou, J. d., & Forette, F. (1994). Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 211-217.
- Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*, 21, 149-186.
- Buschert, V. (2006). Gedächtnissprechstunden in Süddeutschland. Ergebnisse einer telefonischen Befragung. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, 19 (2 ), 81-88.
- Buschert, V. C., Teipel, S. J., Hampel, H., & Buerger, K. (2009). Current status of cognition-based interventions in Alzheimer's disease. *Nervenarzt*, 80(3), 273-287.
- Camp, C. (1989). Facilitation of new learning in Alzheimer's disease. In C. Gilmore, Whitehouse, P.J., Wykle, M.L. (Ed.), *Memory, aging and dementia* (pp. 212-225). New York: Springer.
- Cipriani, G., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2006). Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr*, 43(3), 327-335.
- Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Roth, I., & Hodges, J. R. (2002). Relearning face-name associations in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 16(4), 538-547.
- Clare, L., Wilson, BA, Breen, K. (1999). Errorless learning of face-name associations in early Alzheimer's disease. *Neurocase*, 5, 37-46.
- Clare, L., & Woods, R. T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14, 385-401.
- Clare, L., Woods, R. T., Moniz Cook, E. D., Orrell, M., & Spector, A. (2003a). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD003260.
- Clare, L., Woods, T., Cook, E. M., Orell, M., & Spector, A. (2006). Cognitive Rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia (Review). *The Cochrane Collaboration*, 1-31.
- Coffey, C. E., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Bryan, R. N., & Lucke, J. F. (1999). Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology*, 53(1), 189-196.
- Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS). Weyer, G. (Ed.). (2005). *Internationale Skalen für Psychiatrie*. Göttingen: Beltz-Test.
- Crystal, H. A., Horoupian, D. S., Katzman, R., & Jotkowitz, S. (1982). Biopsy-proved Alzheimer disease presenting as a right parietal lobe syndrome. *Ann Neurol*, 12(2), 186-188.
- Czaja, S. J., Schulz, R., Lee, C. C., & Belle, S. H. (2003). A methodology for describing and decomposing complex psychosocial and behavioral interventions. *Psychol Aging*, 18(3), 385-395.
- De Vreese, L. P., Neri, M., Fioravanti, M., Belloi, L., & Zanetti, O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16(8), 794-809.
- Dittmann-Kohli, F. (1986). [Training-induced changes in performance self concept and cognitive abilities in the aged]. *Z Gerontol*, 19(5), 309-322.
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., et al. (2003). Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(8), 1104-1113.
- Drzezga, A., Riemenschneider, M., Strassner, B., Grimmer, T., Peller, M., Knoll, A., et al. (2005). Cerebral glucose metabolism in patients with AD and different APOE genotypes. *Neurology*, 64(1), 102-107.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-746.
- Ermini-Fünfschilling, D. (1997). Gedächtnistraining und Milieuthérapie bei seniler Demenz. In M. Roesler, W. Retz & J. Thome (Eds.), *Alzheimer-Krankheit. Abgrenzung normalen Alterns, Epidemiologie, Aetiologie, Pathogenese, Klinik, Behandlung, Ethik*. (pp. 284-295). Weinheim: Deutscher Studien Verlag.
- Ermini-Fünfschilling, D., & Meier, D. (1995). [Memory training: an important constituent of milieu therapy in senile dementia]. *Z Gerontol Geriatr*, 28(3), 190-194.
- Farina, E., Fioravanti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., Alberoni, M., Pomati, S., et al. (2002). Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurol Scand*, 105(5), 365-371.

- Farina, E., Mantovani, F., Fioravanti, R., Pignatti, R., Chiavari, L., Imbornone, E., et al. (2006). Evaluating two group programmes of cognitive training in mild-to-moderate AD: is there any difference between a 'global' stimulation and a 'cognitive-specific' one? *Aging Ment Health*, 10(3), 211-218.
- Fleischmann, U. M. (1993). Kognitives Training im höheren Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung von Gedächtnisleistungen. In K. J. Klauer (Ed.), *Kognitives Training* (pp. 343-359). Göttingen: Hogrefe.
- Fleischmann, U. M. (2001). Kognitives Training im höheren Lebensalter unter besonderer Berücksichtigung von Gedächtnisleistungen. In K. J. Klauer (Ed.), *Handbuch Kognitives Training* (pp. 343-359). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). „Mini Mental State“: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12, 189-198.
- Frank, W., & Konta, B. (2005). Kognitives Training bei Demenzen und anderen Störungen mit kognitiven Defiziten. In F. RAW (Ed.), *Schriftenreihe Health Technology Assessment Vol VOL: 26 1. Auflage ed: DIMDI*. Köln: Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHT@DIMDI)
- Freedman, L., Selchen, D. H., Black, S. E., Kaplan, R., Garnett, E. S., & Nahmias, C. (1991). Posterior cortical dementia with alexia: neurobehavioural, MRI, and PET findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 54(5), 443-448.
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1991). Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr*, 15(4), 634-639.
- Gatterer, G. (2007). [Efficiency of specific neuropsychological and clinical-psychological interventions in old age]. *Z Gerontol Geriatr*, 40(2), 88-95.
- Gauggel, S., & Böcker, M. (2004). Neuropsychologische Grundlagenforschung bei demenziellen Erkrankungen anhand ausgewählter Beispiele. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, 17(2), 67-75.
- Gauthier, S. (2004). Pharmacotherapy of mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*, 6, 391-395.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- Geslani, D. M., Tierney, M. C., Herrmann, N., & Szalai, J. P. (2005). Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 19(5-6), 383-389.
- Glisky, E. L., Schacter, D. L., & Tulving, E. (1986). Learning and retention of computer-related vocabulary in memory-impaired patients: method of vanishing cues. *J Clin Exp Neuropsychol*, 8(3), 292-312.
- Glück, J., & Heckhausen, J. (2001). Kognitives Training im Alter: Potential und Grenzen der Plastizität. In K. J. Klauer (Ed.), *Handbuch Kognitives Training* (pp. 431-488). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Goleman, D. (2001). *Emotionale Intelligenz*. München dtv.
- Grandmaison, E., & Simard, M. (2003). A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 15(2), 130-144.
- Gurka, P., & Marksteiner, J. (2002). [Psychosocial therapy of patients with dementia]. *Wien Med Wochenschr*, 152(3-4), 102-106.
- Hagen, B., & Freiberger, E. (2001). Zusammenhang zwischen Alter, kognitiven Leistungen und Bewegungskoordination. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, 14, 87-100.
- Hall, C. B., Derby, C., LeValley, A., Katz, M. J., Verghese, J., & Lipton, R. B. (2007). Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*, 69(17), 1657-1664.
- Heiss, W. D., Kessler, J., Mielke, R., Szelies, B., & Herholz, K. (1994). Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation. *Dementia*, 5(2), 88-98.
- Hirsch, R. (2008). Im Spannungsfeld zwischen Medizin, Pflege und Politik: Menschen mit Demenz. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 41(2), 106-116.
- Ihl, R., Grass-Kapanke, B., Janner, M., & Weyer, G. (1999). Neuropsychometric tests in cross sectional and longitudinal studies - a regression analysis of ADAS - cog, SKT and MMSE. *Pharmacopsychiatry*, 32(6), 248-254.
- Ihl, R., & Weyer, G. (1993). *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)*. Deutschsprachige Bearbeitung. *Manual*. Weinheim: Beltz Test.
- IQWiG. (2007). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz.

- Jankowsky, J. L., Melnikova, T., Fadale, D. J., Xu, G. M., Slunt, H. H., Gonzales, V., et al. (2005). Environmental enrichment mitigates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 25(21), 5217-5224.
- Joppig, W. (1986). *Gruppenarbeit mit Senioren*. München: Bardtenschlager.
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(1), 13-20.
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., et al. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*, 25(4), 317-324.
- Kidron, D., Black, S. E., Stanchev, P., Buck, B., Szalai, J. P., Parker, J., et al. (1997). Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease. Topographic markers and the effects of sex and education. *Neurology*, 49(6), 1504-1512.
- Kinsella, G. J., Mullaly, E., Rand, E., Ong, B., Burton, C., Price, S., et al. (2009). Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(7), 730-736.
- Kitwood, T. (1990). The dialectics of dementia: With particular reference to Alzheimer's disease. *Aging and Society*, 10, 177-196.
- Knopf, M. (2001). Optimierung des Gedächtnisses älterer Menschen durch Training. In K. J. Klauer (Ed.), *Handbuch Kognitives Training. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage* (pp. 491-512). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Kolb, B., Whishaw, I. Q. (1996). *Neuropsychologie*. Heidelberg Berlin Oxford: Spektrum Akademischer Verlag.
- Lachmann, M. (1992). Improving memory and control belief through cognitive restructuring and self-generated strategies. *J Gerontol Psychol*.
- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., et al. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*, 10(3), 120-131.
- Landauer, T., Björk, R. A. (1978). Optimum rehearsal patterns and name learning. In M. Gruneberg, Morris EE, Sykes, RN (Ed.), *Practical Aspects of Memory* (pp. 625-632). London: Academic Press.
- Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y. P., Hairston, I. S., Korade-Mirnic, Z., Lee, V. M., et al. (2005). Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*, 120(5), 701-713.
- Lee, S. B., Park, C. S., Jeong, J. W., Choe, J. Y., Hwang, Y. J., Park, C. A., et al. (2008). Effects of spaced retrieval training (SRT) on cognitive function in Alzheimer's disease (AD) patients. *Arch Gerontol Geriatr*.
- Logsdon, R., Gibbons, L., McCurry, S., & Teri, L. (1999). Quality of life of Alzheimer's Disease: Patient and caregivers report. *Journal of Mental Health & Aging*, 5, 21-32.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., & Teri, L. (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*, 64(3), 510-519.
- Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., & DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama*, 288(12), 1475-1483.
- McKhann, G. M. (2002). New neurons for aging brains. *Ann Neurol*, 52(2), 133-134.
- Minoshima, S., Frey, K. A., Koeppe, R. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1995). A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*, 36(7), 1238-1248.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42(1), 85-94.
- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119(4), 252-265.
- Montgomery, S., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 134 382-389.
- Mosconi, L., Sorbi, S., de Leon, M. J., Li, Y., Nacmias, B., Myoung, P. S., et al. (2006). Hypometabolism exceeds atrophy in presymptomatic early-onset familial Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 47(11), 1778-1786.
- Mucha, C. (2001). Bewegungstherapie – welche psychischen Wirkungen können bei chronisch Kranken erwartet werden? *Psychomed*, 13, 89-95.
- Neumann, N. U., & Schulte, R. M. (1988). Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala. Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung. *Psychol Aging*, 14, 911-924.

- Olazaran, J., Muniz, R., Reisberg, B., Pena-Casanova, J., del Ser, T., Cruz-Jentoft, A. J., et al. (2004). Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, 63(12), 2348-2353.
- Omerovic, M., Hampel, H., Teipel, S. J., & Buerger, K. (2007). Pharmacological treatment of Alzheimer's dementia: State of the art and current dilemmas. *World J Biol Psychiatry*, 1-7.
- Oswald, W. (1998). *Das SIMA-Projekt: Gedächtnistraining - Ein Programm für Seniorengruppen* (2., überarb. und erg. Aufl ed.). Göttingen: Hogrefe.
- Oswald, W., Hagen, B., & Rupprecht, R. (2001). Nichtmedikamentöse Therapie und Prävention der Alzheimer Krankheit. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 34, 116-121.
- Oswald, W., Rupprecht, R., Hagen, B., Fleischmann, U., Lang, E., Baumann, H., et al. (1996a). Bedingungen der Erhaltung und Förderung von Selbständigkeit im höheren Lebensalter (SIMA) – Teil IV: Ergebnisse nach der einjährigen Interventionsphase. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, 9, 107-144.
- Oswald, W. D., Rupprecht, R., Gunzelmann, T., & Tritt, K. (1996). The SIMA-project: effects of 1 year cognitive and psychomotor training on cognitive abilities of the elderly. *Behav Brain Res*, 78(1), 67-72.
- Pearson, R. C., Esiri, M. M., Hiorns, R. W., Wilcock, G. K., & Powell, T. P. (1985). Anatomical correlates of the distribution of the pathological changes in the neocortex in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82(13), 4531-4534.
- Pernecky, R., Drzezga, A., Diehl-Schmid, J., Schmid, G., Wohlschläger, A., Kars, S., et al. (2006). Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(9), 1060-1063.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122 ( Pt 3), 383-404.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58(12), 1985-1992.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62(7), 1160-1163; discussion 1167.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56(3), 303-308.
- Petersen, S. E., van Mier, H., Fiez, J. A., & Raichle, M. E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(3), 853-860.
- Phelps, M. E., Kuhl, D. E., & Mazziota, J. C. (1981). Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. *Science*, 211(4489), 1445-1448.
- Pientka, L. (2001). Versorgungsforschung auf dem Gebiet der Geriatrie und geriatrischen Rehabilitation aus nationaler und internationaler Sicht. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 34, Suppl. 1, 57-62.
- Platz, S., & Weyerer, S. (1990). Gedächtnistraining im Alter: Theoretischer Hintergrund und Entwicklung eines Interventionsprogramms für Altenheimbewohner. *Zeitschrift für Gerontologie*, 23, 197-204.
- Pritzel, M., Brand M, Markowitsch, HJ. (2003). *Gehirn und Verhalten*. Heidelberg Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Randolph, C., Tierney, M. C., Mohr, E., & Chase, T. N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(3), 310-319.
- Rapp, S., Brenes, G., & Marsh, A. P. (2002). Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health*, 6(1), 5-11.
- Reiman, E. M., Chen, K., Alexander, G. E., Caselli, R. J., Bandy, D., Osborne, D., et al. (2005). Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(23), 8299-8302.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1988). Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 661-663.
- Reisberg, B., Franssen, E. H., Hasan, S. M., Monteiro, I., Boksay, I., Souren, L. E., et al. (1999). Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249 Suppl 3, 28-36.

- Reisberg, B., Franssen, E. H., Souren, L. E., Auer, S. R., Akram, I., & Kenowsky, S. (2002). Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 17(4), 202-212.
- Reisberg, B., Kenowsky, S., Franssen, E. H., Auer, S. R., & Souren, L. E. (1999). Towards a science of Alzheimer's disease management: a model based upon current knowledge of retrogenesis. *Int Psychogeriatr*, 11(1), 7-23.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the trailmaking test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Reitan, R. M. (1979, 1992). *Trail Making Test*. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Requena, C., Lopez Ibor, M. I., Maestu, F., Campo, P., Lopez Ibor, J. J., & Ortiz, T. (2004). Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18(1), 50-54.
- Requena, C., Maestu, F., Campo, P., Fernandez, A., & Ortiz, T. (2006). Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22(4), 339-345.
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 141(11), 1356-1364.
- Rozzini, L., Costardi, D., Chilovi, B. V., Franzoni, S., Trabucchi, M., & Padovani, A. (2007). Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22(4), 356-360.
- Saß, H., & Houben, I. (1996). *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. DSM-IV; übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association*. Göttingen: Hogrefe.
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295.
- Schmeidler, J., Mohs, R. C., & Aryan, M. (1998). Relationship of disease severity to decline on specific cognitive and functional measures in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 12(3), 146-151.
- Schmidtke, A., Fleckenstein, P., Moises, W., & Beckmann, H. (1988). [Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)]. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 139(2), 51-65.
- Schmidtke, K., & Hüll, M. (2005). Alzheimer-Demenz. In C. W. Wallesch & H. Förstl (Eds.), *Demenzen*. (pp. 152-175). Stuttgart: Thieme.
- Schröder, S. (1996). Psychopathologie und Therapie der Alzheimer-Demenz unter netzwerktheoretischen Gesichtspunkten. In M. Lasar (Ed.), *Netzwerktheorie: Möglichkeiten für die psychiatrische Wissenschaft* (pp. 83-95). Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Riga, Wien, Zagreb: Pabst.
- Schröder, S. (2000). Psychopathologie der Alzheimer-Demenz. In P. Calabrese & H. Förstl (Eds.), *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen*. (pp. 51-67). Lengerich: Pabst.
- Schüssel, K. (2005). *Therapeutisches Gedächtnistraining bei kognitiver Beeinträchtigung. Konzeption und Evaluation des Gedächtnis-Zentrums Erlangen. Dissertation*. Unpublished Inaugural-Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg.
- Schwarb, S., Köberle, S., & Spiegel, R. (1997). The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for early diagnosis of dementia? *Int J Ger Psychiatry*, 3, 45-53.
- Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 114(2), 75-90.
- Small, G. W., Silverman, D. H., Siddarth, P., Ercoli, L. M., Miller, K. J., Lavretsky, H., et al. (2006). Effects of a 14-day healthy longevity lifestyle program on cognition and brain function. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14(6), 538-545.
- Spector, A., Davies, S., Woods, B., & Orrell, M. (2000a). Reality orientation for dementia: a systematic review of the evidence of effectiveness from randomized controlled trials. *Gerontologist*, 40(2), 206-212.
- Spector, A., Orrell, M., Davies, S., & Woods, B. (2000b). Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD001119.
- Spector, A., Orrell, M., Davies, S., & Woods, B. (2001). Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence-based programme of cognition-based therapies for people with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11, 377-397.
- Spector, A., Orrell, M., Davies, S., & Woods, R. T. (2000c). Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD001120.
- Spector, A., Orrell, M., Davies, S., Woods, R. T. (1998). Reality Orientation for dementia: a review of the evidence for its effectiveness. In: *The Cochrane Library* (Vol. 4). Oxford: Update Software.

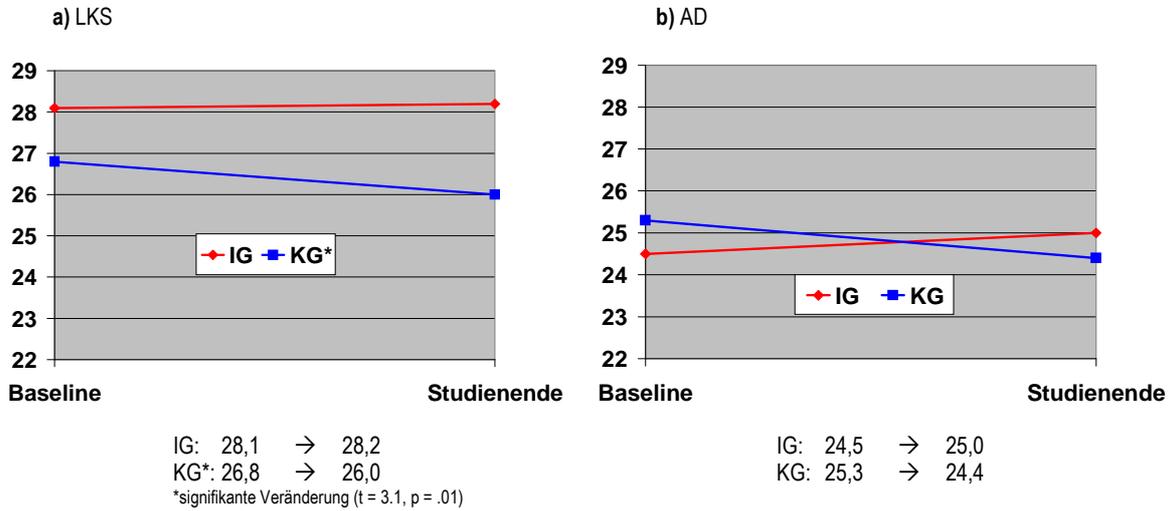
- Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M., et al. (2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, *183*, 248-254.
- Stephan, B. C., Matthews, F. E., McKeith, I. G., Bond, J., & Brayne, C. (2007). Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? *J Am Geriatr Soc*, *55*(10), 1534-1540.
- Stern, R. G., Mohs, R. C., Davidson, M., Schmeidler, J., Silverman, J., Kramer-Ginsberg, E., et al. (1994). A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry*, *151*(3), 390-396.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*, *8*(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *20*(2), 112-117.
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., Stricks, L., Link, B., Lennon, M. C., et al. (1995). Relationship between lifetime occupation and parietal flow: implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*, *45*(1), 55-60.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., et al. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*, *15*(4), 394-402.
- Sturm, F. (1998). *Geistig fit. Aufgabensammlung 1998*. Ebersberg: Fless Verlag.
- Sturm, F. (2000). *Geistig fit. Aufgabensammlung 2000*. Ebersberg: Fless Verlag.
- Swaab, D. F., Dubelaar, E. J., Hofman, M. A., Scherder, E. J., van Someren, E. J., & Verwer, R. W. (2002). Brain aging and Alzheimer's disease; use it or lose it. *Prog Brain Res*, *138*, 343-373.
- Talassi, E., Guerreschi, M., Feriani, M., Fedi, V., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2007). Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Arch Gerontol Geriatr*, *44 Suppl 1*, 391-399.
- Taulbee, L., JC Folsom. (1966). Reality Orientation for geriatric patients. *Hosp Community Psychiatry* *17*, 133-135.
- Teipel, S., Drzezga, A., Bartenstein, P., Möller, H., Schweiger, H., & Hampel, H. (2006). Effects of donepezil on cortical metabolic response to activation during (18)FDG-PET in Alzheimer's disease: a double-blind cross-over trial. *Psychopharmacology*, *187*(1), 86-94.
- Teipel, S. J., Meindl, T., Wagner, M., Kohl, T., Burger, K., Reiser, M. F., et al. (2009). White Matter Microstructure in Relation to Education in Aging and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*.
- Teipel, S. J., Willoch, F., Ishii, K., Buerger, K., Drzezga, A., Engel, R., et al. (2006). Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *27*, 681-690.
- Tonetta, M. (1998). *Riabilitazione neuropsicologica e TNP (training neuropsicologica). Aspetti teorici e pragmatici*. Trento: New Magazine Publisher.
- Troyer, A. K. (2001). Improving Memory Knowledge, Satisfaction, and Functioning Via an Education and Intervention Program for Older Adults. *Aging Neuropsychology and Cognition*, *8*(4), 256-268.
- Troyer, A. K., Murphy, K. J., Anderson, N. D., Moscovitch, M., & Craik, F. I. (2008). Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *Neuropsychol Rehabil*, *18*(1), 65-88.
- Troyer, A. K., & Rich, J. B. (2002). Psychometric properties of a new metamemory questionnaire for older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *57*(1), P19-27.
- Tulving, E., & Thomson, D.M., . (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, *80*, 352-373.
- Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2005). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*, *36*(4), 441-454.
- Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*, *17*(3), 179-187.
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006a). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med*, *36*(8), 1065-1073.
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006b). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*, *36*(4), 441-454.
- Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, *2*(6), 435-443.
- Werheid, K., & Thone-Otto, A. I. (2006). [Cognitive training in Alzheimer's dementia]. *Nervenarzt*, *77*(5), 549-557.

- West, R. L. (1995). Compensatory strategies for age-associated memory impairment. In A. D. Baddeley, B. A. Wilson & F. N. Watt (Eds.), *Handbook of memory disorders* (pp. 481-500). New York: Wiley.
- Weyerer, S., & Bickel, H. (2007). *Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter* (Vol. 14). Stuttgart: Kohlhammer.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., et al. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *Jama*, *296*(23), 2805-2814.
- Wilson, B. (1999). Memory rehabilitation in brain-injured people. In D. Stuss, Wincour, G, Robertson, IH (Ed.), *Cognitive Neurorehabilitation* (pp. 333-346). Cambridge: Cambridge University Press.
- Wilson, B., Baddeley, A., Evans, J., & Shiel, A. (1994). Errorless learning in the rehabilitation of memory impaired people. *Neuropsychological Rehabilitation*, *4*, 307-326.
- Wilson, B. A., Evans, J. J., Emslie, H., & Malinek, V. (1997). Evaluation of NeuroPage: a new memory aid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *63*(1), 113-115.
- Wimo, A., Winblad, B., Aguero-Torres, H., & von Strauss, E. (2003). The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *17*(2), 63-67.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Miller, S. K., Franczak, M., Antuono, P., et al. (2007). Temporally graded activation of neocortical regions in response to memories of different ages. *J Cogn Neurosci*, *19*(7), 1113-1124.
- Woods, B., Thorgrimsen, L., Spector, A., Royan, L., & Orrell, M. (2006). Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia. *Aging Ment Health*, *10*(3), 219-226.
- Yakushev, I., Hammers, A., Fellgiebel, A., Schmidtman, I., Scheurich, A., Buchholz, H. G., et al. (2009). SPM-based count normalization provides excellent discrimination of mild Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment from healthy aging. *Neuroimage*, *44*(1), 43-50.
- Yakushev, I., Landvogt, C., Buchholz, H. G., Fellgiebel, A., Hammers, A., Scheurich, A., et al. (2008). Choice of reference area in studies of Alzheimer's disease using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose-F18. *Psychiatry Res*, *164*(2), 143-153.

## VI Anhang

### Mini Mental Status Test: globaler kognitiver Status

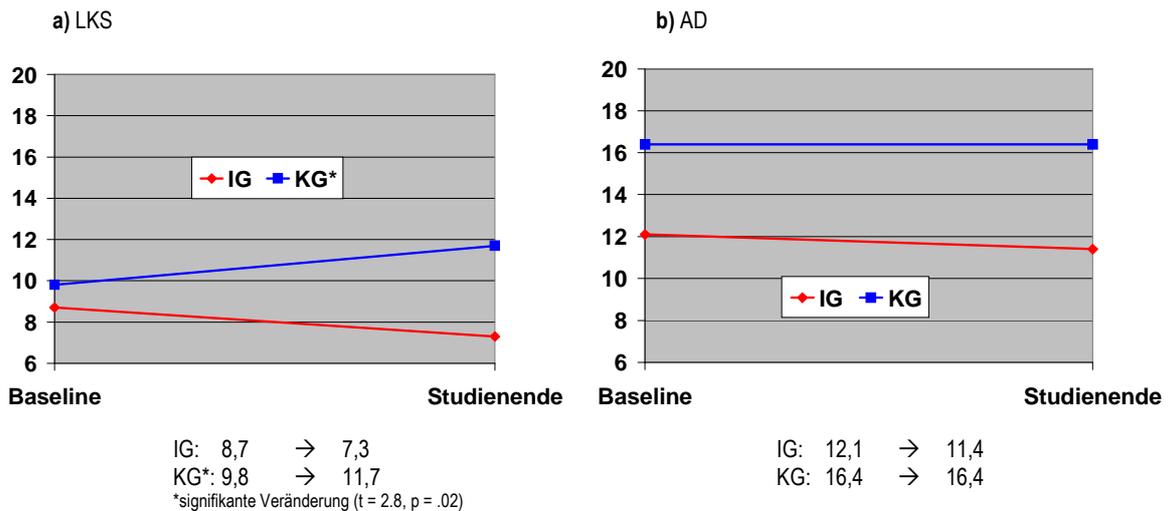
Abbildung A1 MMST: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG/KG anhand deskriptiver Mittelwerte (vgl. Tabelle 3a und b)



MMST = Mini Mental Status Test: höhere Werte deuten auf geringere kognitive Defizite bzw. im Verlauf auf eine Verbesserung; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LKS = leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige AD;

### ADAS-cog: globaler kognitiver Status

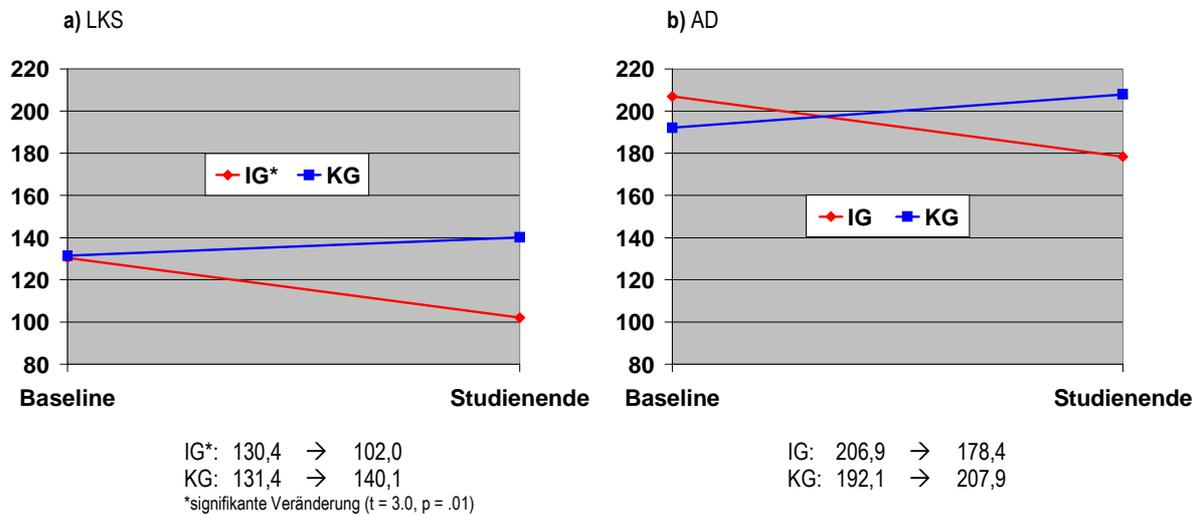
Abbildung A2 ADAS-cog: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG/KG anhand deskriptiver Mittelwerte (vgl. Tabelle 3a und b)



ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil: niedrigere Werte deuten auf geringere kognitive Defizite bzw. im Verlauf auf eine Verbesserung; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LKS = leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige AD;

### TMT-B: höhere Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen

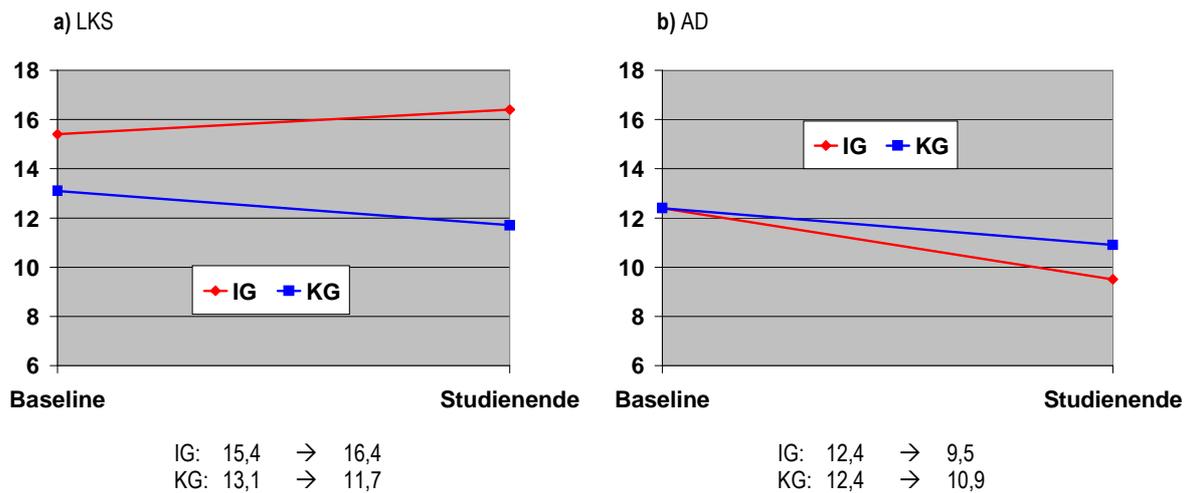
**Abbildung A3** TMT-B: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG/KG anhand deskriptiver Mittelwerte (vgl. Tabelle 3a und b)



TMT-B = Trail Making Test – Teil B: niedrigere Werte deuten auf geringere kognitive Defizite bzw. im Verlauf auf eine Verbesserung; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LKS = leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige AD;

### RBANS: Geschichte erinnern: Gedächtnisfunktionen

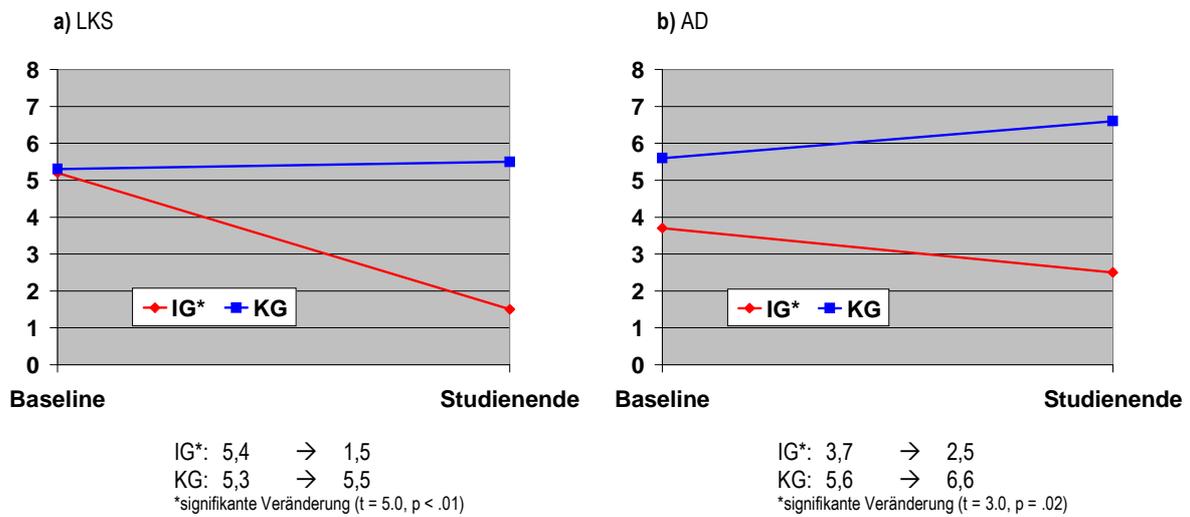
**Abbildung A4** RBANS – Geschichte erinnern: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG/KG anhand deskriptiver Mittelwerte (vgl. Tabelle 3a und b)



RBANS – memory = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status - Geschichte erinnern: höhere Werte deuten auf geringere kognitive Defizite bzw. im Verlauf auf eine Verbesserung; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LKS = leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige AD;

### MADRS: Stimmung

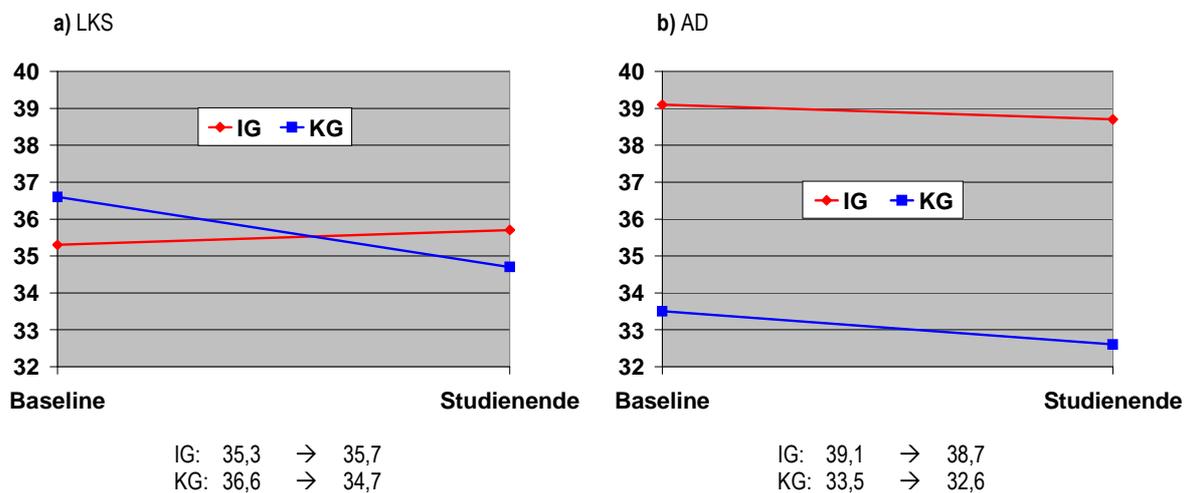
Abbildung A5 MADRS: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG/KG anhand deskriptiver Mittelwerte (vgl. Tabelle 3a und b)



MADRS = Montgomery and Asberg Depression Rating Scale: niedrigere Werte deuten auf geringere depressive Symptome bzw. im Verlauf auf eine Verbesserung; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LKS = leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige AD;

### QoL-AD: Lebensqualität

Abbildung A6 QoL-AD: Vergleich Baseline/Studienende zwischen IG/KG anhand deskriptiver Mittelwerte (vgl. Tabelle 3a und b)



QoL-AD = Quality of Life Alzheimer's Disease: höhere Werte deuten auf höhere Lebensqualität bzw. im Verlauf auf eine Verbesserung; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LKS = leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige AD;

## VII Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Verena Caroline Buschert, geb. Schmidt
Geburtsdatum	12. Dezember 1967
Geburtsort	Boulogne-Billancourt/Frankreich
Familienstand	verheiratet
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Ausbildung

1987	Abitur am Gisela-Gymnasium München
1987-1988	Studium der Philosophie an der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) München
1988 - 1994	Studium der Kommunikations-/Zeitungswissenschaft mit den Nebenfächern Neuere Geschichte sowie Organisations- und Wirtschaftspsychologie an der LMU München mit Abschluß Magister Artium (Thema der Magisterarbeit: Vergleichende Inhaltsanalyse zur Berichterstattung über den „Fall“ Franca Magnani)
2003 - 2005	Aufbaustudium Psychogerontologie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg mit Abschluß Diplom (Thema der Diplomarbeit: Gedächtnissprechstunden in Süddeutschland – Ergebnisse einer Telefonbefragung)

### Berufliche Erfahrung

seit Januar 2006	wissenschaftliche und klinische Mitarbeiterin in der Gedächtnissprechstunde des Alzheimer Gedächtniszentrums der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München; Promotion: „Entwicklung einer kognitiven Intervention bei amnestischer leichter kognitiver Störung (LKS) und leichtgradiger Alzheimer-Demenz (AD) – Evaluierung auf neuropsychologischer und neurobiologischer Ebene unter Berücksichtigung des stadienspezifischen Ansatzes“
------------------	---

### Ehrenamtliche Tätigkeit

1999 - 2005	Ehrenamtliche Tätigkeit bei der „Ehrenamtlichen Krankenhaus-Hilfe“ (Grüne Damen) im Klinikum rechts der Isar der TU München
-------------	---

### Förderungen

Juli 2007 – Juli 2008	Forschungsförderung durch die Hirnliga e.V., Nürnbergrecht
-----------------------	--

## Publikationen

### Originalartikel

**Buschert V.** Gedächtnissprechstunden in Süddeutschland. Ergebnisse einer telefonischen Befragung. Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie 2006; 19 81-88.

**Buschert VC,** Friese U, Schneider P, Merensky W, Teipel SJ, Hampel H, and Buerger K. Effects of a newly developed stage-specific cognitive intervention (SSCI) in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and mild Alzheimer's disease (AD). *In Vorbereitung.*

Förster S\*, **Buschert VC\***, Buchholz HG, Teipel SJ, Friese U, Zach C, la Fougere C, Rominger A, Hampel H, Bartenstein P and Buerger K. Effects of a 6-months stage-specific cognitive intervention on brain metabolism in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *In Vorbereitung.*

\* geteilte Erstautorenschaft

Schneider P, Friese U, Merensky, W, **Buschert VC,** Jertila-Aqil L, Hampel H, Teipel SJ, Buerger K. Plasma A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 ratio is decreased in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and mild Alzheimer's disease (AD) – No effect of cognitive intervention. *In Vorbereitung.*

### Übersichtsarbeiten

**Buschert VC,** Teipel SJ, Hampel H, Buerger K. [Current status of cognition-based interventions in Alzheimer's disease :]. *Nervenarzt* 2009; 80: 273-87.

**Buschert VC,** Bokde A, Hampel H. Cognitive interventions in Alzheimer's Disease. Eingeladenes Review für *Nature Reviews Neurology.* *Eingereicht.*

### Buchkapitel

**Buschert V,** Bokde A, Hampel, H. Kognitionsbezogene Interventionen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung. In: Haberstroh, J, Pantel, J. Demenz psychosozial behandeln. Heidelberg: AKA Verlag. *Eingereicht.*

### Abstracts

**Buschert V,** Teipel JS, Merensky W, Hangen K, Benninghoff J, Hampel H, Buerger K. Conception and Administration of a stage-specific cognitive Intervention Program for Patients with mild cognitive Impairment (MCI) and mild Alzheimer's Disease (AD). Symposium "Versorgungsforschung für demenziell erkrankte Menschen", Bonn, 11.-12.12.2008.

**Buschert, VC.,** Effects of a stage-specific cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment (MCI) and mild Alzheimer's disease (AD). International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), Wien, Österreich, 11.-16.07.2009.

Buerger K, Schneider P, Friese U, Merensky W, **Buschert VC,** Hampel H, and Teipel JS. Plasma A $\beta$ 42 / A $\beta$ 40 ratio is decreased in amnesic mild cognitive impairment (MCI) and mild Alzheimer's disease (AD). International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), Wien, Österreich, 11.-16.07.2009.

Foerster S, **Buschert VC,** Buchholz HG, Teipel SJ, Zach C, Hampel H, Bartenstein P, and Buerger K. Positive effects of a 6-months stage-specific cognitive intervention program on brain metabolism in subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and mild Alzheimer's disease (AD). International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), Wien, Österreich, 11.-16.07.2009.

**Vorträge**

Irsee, 13.10.2005: Gedächtnissprechstunden in Süddeutschland – Ergebnisse einer Telefonbefragung. 5. Forschungskongress der Psychiatrischen und Neurologischen Fachkliniken der Bayerischen Bezirke.

Nürnberg, 19.11.2005: Gedächtnissprechstunden in Süddeutschland – Ergebnisse einer Telefonbefragung. 1. Treffen der regionalen Gedächtnissprechstunden im Rahmen des 3. Schöller-Kongresses.

München, 15.08.2007: Mulimodulares Interventionsprogramm für Patienten mit LKS und AD. JournalClub der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der LMU München.

Nürnberg, 15.12.2007: Kognitive Interventionsprogramme für Patienten mit LKS und AD. 3. Treffen der regionalen Gedächtnissprechstunden.

Wien, Österreich, 13.07.2009: Effects of a stage-specific cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment (MCI) and mild Alzheimer's disease (AD). International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD).

München, 31.07.2009: Effects of a stage-specific cognitive intervention program in patients with mild cognitive impairment (MCI) and mild Alzheimer's disease (AD). Research Festival der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München.

München im April 2010