

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

**Einfluss eines kognitiven Stimulationsprogramms  
auf die zerebrale Perfusion bei Patienten  
mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Merve Kural  
aus Köln

promoviert am 24. Mai 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2024

Dekan:                                    Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter:                            Universitätsprofessor Dr. med. Ö. Onur  
2. Gutachter:                            Privatdozent Dr. med. D. Pinto dos Santos

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Anne Clemens  
Frau Ronja Faßbender  
Herr Qumars Behfar  
Herr Univ.-Prof. Dr. Özgür Onur

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin oder eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden neuropsychologischen Testungen so wie die kognitiven Stimulationseinheiten wurden durch Frau Anne Clemens und mich durchgeführt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden MRT-Untersuchungen wurden ohne meine Mitarbeit in dem Forschungszentrum in Jülich durchgeführt und mir von Herrn Qumars Behfar zur Verfügung gestellt. Die Präprozessierung der MRT-Bilder erfolgte gemeinsam mit Herrn Qumars Behfar.

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Analysen und Auswertungen sind von mir mit Anleitung und Unterstützung von Herrn Qumars Behfar und Frau Ronja Faßbender durchgeführt worden. Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch Univ.-Prof. Dr. med. Özgür Onur und mich.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 6. Januar 2024

Unterschrift: .....

## Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Schwester Melda und meinen Eltern, welche mich auf meinem Weg immer unterstützt haben und mich mit ihrer Geduld und ihrer liebevollen Begleitung durch die Herausforderungen meines Studiums und meiner Forschungsarbeit getragen haben. Ebenfalls danke ich meinen Großeltern und meinem Onkel, die mir immer ein wichtiger Rückhalt gewesen sind.

Zudem möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Özgür Onur für die nun bereits langjährige Unterstützung bedanken. Seine fachliche Kompetenz und sein Engagement haben einen entscheidenden Beitrag zu meiner wissenschaftlichen Entwicklung geleistet und meine Begeisterung für die klinische Forschung geweckt.

Ein besonderer Dank gilt zudem meinen KollegInnen der AG Altern und Demenz. Ausdrücklich möchte ich mich bei Frau Anne Clemens bedanken, mit welcher ich die klinischen Studententätigkeiten mit großer Freude durchgeführt habe. Zudem möchte ich mich bei Herrn Qumars Behfar und insbesondere bei Frau Ronja Faßbender bedanken, welche mich bei meiner Arbeit stets unterstützt und mir beratend zur Seite gestanden haben.

Abschließend möchte ich mich bei den Probanden unserer Studie bedanken, welche durch ihre Teilnahme an dem kognitiven Stimulationsprogramm die Durchführung unserer Forschungsarbeit ermöglicht haben.

*Für Mama.*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>8</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>10</b>
2.1. Demenzen	12
2.2. Zerebrale Perfusion	30
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>33</b>
3.1. Studienablauf	33
3.2. Rekrutierung der Probanden	34
3.3. Kognitives Stimulationsprogramm: „NEUROvitalis sinnreich“	37
3.4. Neuropsychologische Testungen	37
3.5. Datenpräprozessierung und statistische Analyse	39
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>42</b>
4.1. Analyse der demographischen Daten	42
4.2. Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen	44
4.3. Analyse der zerebralen Perfusionsdaten mittels T-Tests	48
4.4. Korrelation zwischen Perfusionsdaten und ADAS-Cog-Ergebnissen	52
<b>5. Diskussion</b>	<b>59</b>
5.1. Darstellung der Ergebnisse unserer Studie	59
5.2. Verhalten der zerebralen Perfusion bei der Alzheimer-Demenz	59
5.3. Zusammenhänge zwischen ADAS-Cog-Werten und zerebraler Perfusion	64
5.4. Limitationen der Arbeit	66
5.5. Bedeutung unserer Ergebnisse und Ausblick	67
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale
Amyloid-PET	Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie
ARIA	Amyloid-related Imaging Abnormality
A $\beta$ / $\beta$ -Amyloid	Beta-Amyloid
ASL	Arterial Spin Labelling
ASL-Toolbox	ASL Data Processing Toolbox
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bds.	beidseits
BOLD	Blood-Oxygenation-Level-Dependent
Bootstrap – Sig.	Signifikanz nach Bootstrapping
bvFTD	behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz
ca.	circa
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CI	Konfidenzintervall
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CONN	CONN (functional connectivity toolbox)
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
df	Anzahl der Freiheitsgrade
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FLAIR	Fluid-attenuated Inversion Recovery
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FTD	Frontotemporale Demenz
GDS	Geriatrische Depressionsskala (Geriatric Depression Scale)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.d.R.	in der Regel
IBM SPSS	International Business Machines Corporation – Statistical Package for the Social Sciences
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IWG	International Working Group
L-Dopa	Levodopa (Dihydroxyphenylalanin)
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRPAGE	Magnetization-prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT / MR- n	Magnetresonanztomographie / Magnetresonanz- Anzahl
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
p	Signifikanz
pCASL	Pseudo-continuous Arterial Spin Labelling
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPA	Primär progressive Aphasie
REM	Rapid Eye Movement
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPM	Statistical Parametric Mapping
t	T-Wert (T-Test)
T1	T1-Wichtung (MRT)
TEP	Totalendoprothese
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOF	Time-of-Flight
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
$\alpha$ -Synuklein	Alpha-Synuklein

## 1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die Auswirkungen eines kognitiven Stimulationsprogramms bei Patienten mit einer milden bis moderaten Alzheimer-Demenz auf die kognitive bzw. mnestiche Performance und die zerebrale Perfusion zu untersuchen. Als Einschlusskriterium galt ein MMST-Wert von zehn bis 26 Punkten und ein GDS-Wert von maximal 10 Punkten. Die zwölf Probanden hatten keine anderweitigen relevanten zentralnervösen oder psychiatrischen Erkrankungen und keine relevanten physischen Einschränkungen.

Das kognitive Stimulationsprogramm („NEUROvitalis sinnreich“), welches zweimal wöchentlich über acht Wochen erfolgte, wurde in gleichbleibenden Kleingruppen unter gleichartigen Bedingungen durchgeführt. Ziel war eine Anregung von kognitiven Funktionen, sozialen Kompetenzen und Praxie in spielerischer Form durch u.a. einfache Bewegungsübungen oder eine Stimulation der Sinnesorgane durch z.B. Gerüche.

Zur Beantwortung der Fragestellung unserer Arbeit wurden neuropsychologische Testungen (ADAS-Cog) und Perfusionsmessungen mittels Arterial Spin Labeling (ASL) im MRT vor und nach erfolgtem kognitivem Stimulationsprogramm durchgeführt.

In unseren Ergebnissen zeigte sich eine signifikante Abnahme der Perfusion im MRT nach erfolgtem kognitivem Stimulationsprogramm in insgesamt 23 der 274 untersuchten ROIs. In dem Großteil der übrigen ROIs kam es ebenfalls zu einer – wenn auch statistisch nicht signifikanten – Verminderung der Perfusion. Somit deuteten unsere Ergebnisse auf eine generelle und z.T. signifikante Perfusionsabnahme nach erfolgtem kognitivem Stimulationsprogramm hin.

In den neuropsychologischen Testungen (ADAS-Cog) zeigte sich eine signifikante Besserung in der Subskala Gedächtnis unmittelbar nach erfolgtem Stimulationsprogramm verglichen mit der Baseline-Untersuchung. Außerdem zeigte sich eine signifikante Verschlechterung in der Subskala Orientierung und Praxie im Vergleich zwischen den Ergebnissen der ersten und der zweiten Follow-Up-Testung mit einem besseren Abschneiden unmittelbar nach erfolgter kognitiver Stimulation (erstes Follow-Up).

In den Korrelationsanalysen zwischen ADAS-Cog-Ergebnissen und zerebraler Perfusion ergab sich eine positive Korrelation zwischen der ADAS-Cog-Subskala Gedächtnis in der Baseline-Testung mit den Baseline-Perfusionswerten. Dies bedeutet, dass ein schlechteres Ergebnis in der Subskala Gedächtnis, also ein höherer Zahlenwert im Testergebnis, mit einer erhöhten zerebralen Perfusion einherging. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter zerebraler Perfusion und schlechter kognitiver Performance in der Subskala Gedächtnis in der Baseline-Untersuchung hin.

Zusammengefasst zeigte sich in unserer Studie also, dass ein kognitives Stimulationsprogramm zu einer signifikant gebesserten Performance in der ADAS-Cog-

Subskala Gedächtnis und einer signifikanten Abnahme der zerebralen Perfusion führt. Insgesamt deutet dieses Ergebnis auf eine Abnahme der Perfusion bei gebesserter Test-Performance hin, was insgesamt vereinbar mit einer effizienteren neuronalen Arbeitsweise und einem verminderten Perfusionsbedarf wäre. Dieser Sachverhalt erscheint vergleichbar mit vielzähligen Studienergebnissen, welche im Rahmen von Aktivitätsmessungen mittels fMRT- und Nahinfrarotspektroskopie, also mittels Messmethoden, welche sich den Unterschied im Sauerstoffbedarf des Blutes zunutze machen und somit direkt mit der zerebralen Perfusion assoziiert sind, ermittelt wurden. In diesen Studien zeigte sich nämlich vornehmlich eine Abnahme der Aktivität, also eine Abnahme der lokalen Sauerstoffsättigung, assoziiert mit einer verbesserten kognitiven Leistung, nach z.B. erfolgtem kognitivem oder physischem Training. Limitierungen unserer Studie bestanden in der insgesamt kleinen Probandenzahl und dem Fehlen einer Kontrollgruppe. Zur weiteren Evaluation der möglichen Auswirkungen eines kognitiven Stimulationsprogrammes auf die kognitive Performance und die zerebrale Perfusion erscheinen somit kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen empfehlenswert.

## 2. Einleitung

Patienten, die an einer Demenz leiden, sind heutzutage keine Seltenheit im medizinischen Alltag, spielen aber trotzdem eine besondere Rolle, da ihre Versorgung spezielle Kenntnisse und Fähigkeiten erfordert und somit eine Herausforderung darstellen kann. So sind laut dem World Alzheimer Report im Jahre 2019 weltweit mehr als 50 Millionen Menschen an verschiedenen Formen einer Demenz erkrankt, wobei sich diese Zahl Rechnungen zufolge innerhalb von 30 Jahren in etwa verdreifachen wird und somit im Jahre 2050 schätzungsweise 152 Millionen Menschen weltweit an einer Demenz erkrankt sein werden.<sup>1</sup> Allein in Deutschland wird die Anzahl von Patienten mit einer Demenzerkrankung seitens der Gesundheitsberichterstattung des Bundes im Jahre 2050 auf mehr als 2 Millionen geschätzt.<sup>2</sup> Hierbei ist die Alzheimer-Erkrankung schätzungsweise bei mindestens zwei Dritteln aller Demenzerkrankungen als Ursache anzusehen und stellt somit die aktuell häufigste Ursache von Demenzen dar.<sup>3</sup> So zeigt sich, dass der Umgang mit den Demenzen zugrundeliegenden Erkrankungen – insbesondere der Alzheimer-Erkrankung – heutzutage und umso mehr auch in Zukunft von großer Relevanz ist.

Die Herausforderungen mit Demenz-Patienten sind nicht nur in einzelnen Bereichen der Medizin relevant, sondern betreffen den gesamten medizinischen Sektor. So wurde in einer Studie, welche im Jahre 2018 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht wurde, in zufällig ausgewählten Allgemeinkrankenhäusern in Süddeutschland untersucht, bei wie vielen Patienten über 65 Jahren, die keine Demenzdiagnose vorweisen und sich nicht auf neurologischen oder psychiatrischen Stationen befinden, kognitive Beeinträchtigungen vorliegen.<sup>4</sup> Dabei wurde festgestellt, dass 40% der untersuchten Patienten leichte oder schwere kognitive Beeinträchtigungen vorwiesen und dass bei 18% der untersuchten Patienten eine Demenz vorlag. Die Versorgung demenzkranker Patienten spielt also nicht nur eine wichtige Rolle im neurologischen und psychiatrischen Bereich, sondern ist ganz unabhängig von der Fachrichtung von Relevanz.

Patienten mit einer Alzheimer-Demenz spielen also zusammenfassend eine sehr große Rolle für den Gesundheitssektor, weshalb eine gesonderte Betrachtung der Erkrankung und des Umgangs mit ihr vonnöten ist. Jedoch darf gleichzeitig nicht außer Acht gelassen werden, dass die Alzheimer-Demenz auch einen großen Einfluss auf andere Lebensbereiche abseits des Gesundheitssystems hat. So sollten auch die ökonomischen Auswirkungen der Erkrankung für die gesamte deutsche Volkswirtschaft beachtet werden, zu deren Schätzung die Krankheitskostenrechnung zur Hilfe gezogen werden kann.<sup>5</sup> Diese beinhaltet die Summe der Ausgaben, welche direkt mit einer bestimmten Krankheit verbunden sind, nämlich die Kosten für Therapie, Prävention, Rehabilitation und Pflegemaßnahmen.<sup>5</sup> Somit stellt die Krankheitskostenrechnung einen guten Indikator für die wirtschaftliche Belastung durch eine bestimmte Erkrankung dar.

Die Krankheitskosten im Jahre 2015 betragen für alle Formen der Demenz mehr als 15 Milliarden Euro von insgesamt 338 Milliarden Euro der gesamten Krankheitskosten im selben Jahr.<sup>6</sup> Bei einer näheren Betrachtung fällt auf, dass in Hinblick auf die Krankheitskosten die Alzheimer-Erkrankung den prozentualen Großteil, nämlich 898 Millionen Euro, der volkswirtschaftlichen Ausgaben für Demenzen ausmacht. So ist die Alzheimer-Erkrankung zahlenmäßig also nicht nur von höchster Relevanz bezogen auf den Anteil der Demenzdiagnosen, die sie ausmacht, sondern auch im wirtschaftlichen Sinne.

Auch im Hinblick auf soziale Aspekte stellen Demenzen eine besondere Herausforderung dar. So sind viele demenzkranke Patienten auf Unterstützung von Angehörigen angewiesen. Im Jahre 2018 wurde die Zahl von Angehörigen, die Demenzkranke in Amerika versorgen, auf insgesamt mehr als 16 Millionen geschätzt.<sup>7</sup> Die Versorgung von Alzheimer- und anderen Demenz-Patienten stellt für die Angehörigen eine Herausforderung auf verschiedenen Ebenen dar. So müssen viele gleichzeitig auch Beruf und die Versorgung von Kindern bewältigen, was in langer Sicht zu zeitlichem, physischem und emotionalem Stress führen könne.<sup>7</sup>

Aufgrund der aktuellen und der zukünftig wahrscheinlich immer weiter steigenden Zahlen an demenzkranken Patienten, der noch höheren Zahl an Angehörigen, welche die Versorgung dieser Patienten koordinieren, der verschiedenen beruflichen Felder, welche Kontakt zu Demenzkranken pflegen, und der wirtschaftlichen Relevanz, ist es von erheblicher Wichtigkeit, sich heute mit der am häufigsten zugrundeliegenden Erkrankung – der Alzheimer-Erkrankung – und eventuellen Therapiemöglichkeiten zu befassen, um für die Zukunft besser vorbereitet zu sein.

Hierbei fällt auf, dass es aktuell kaum Möglichkeiten gibt, um die Erkrankung therapeutisch zu behandeln. In den AWMF-Leitlinien aus 2016 werden lediglich Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) für die Behandlung der leichten bis mittelschweren und der NMDA-Antagonist Memantin für die Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz als medikamentöse Therapieoptionen aufgeführt.<sup>8</sup> Zudem ist es zuletzt in den USA zu Zulassungen von Antikörper-Therapien zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung gekommen. Die medikamentösen Therapieoptionen der Alzheimer-Erkrankung werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch einmal gesondert aufgeführt und beschrieben.

Alternativ zu den medikamentösen Therapieoptionen bietet sich auch die Erforschung von nicht-medikamentösen Therapieoptionen in Form von kognitiver Stimulation an. Kognitive Stimulationsprogramme stellen gruppenbasierte, psycho-soziale Interventionen für Demenzpatienten dar.<sup>9</sup> Die kognitive Stimulation kann so zu einer Besserung von Gedächtnis, kognitiven Fähigkeiten und Lebensqualität führen.<sup>10</sup> Auf die genaue Durchführung und die Möglichkeiten eines kognitiven Stimulationsprogrammes wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit

noch einmal gesondert Bezug genommen.

Da die Alzheimer-Demenz zusammengefasst eine wichtige Rolle in unserer Gesellschaft spielt und multiple Lebensbereiche betrifft, es aber an therapeutischen Optionen für die Erkrankung mangelt, habe ich mich im Rahmen meiner Doktorarbeit mit der kognitiven Stimulation als nicht-medikamentöse Therapieoption beschäftigt. Hierbei soll die Frage beantwortet werden, ob eine kognitive Stimulation zu objektivierbaren kognitiven und mnestischen Veränderungen bei Alzheimer-Patienten führen kann, und somit in Zukunft als Alternative zu einer pharmakologischen Therapie infrage kommen könnte.

Für die Beantwortung dieser Fragen wurde ein Patientenkollektiv mit milder bis moderater Ausprägung einer Alzheimer-Demenz, welches ein kognitives Stimulationsprogramm über mehrere Wochen erhalten hat, untersucht. Es wurden sowohl neuropsychologische Untersuchungen als auch Bildgebungsverfahren in Form von MRT-Untersuchungen vor und nach der Phase der kognitiven Stimulation sowie Follow-Up-Testungen durchgeführt.

Es konnte bereits in zahlreichen Arbeiten herausgestellt werden, dass Hinweise auf Zusammenhänge zwischen zerebralen Perfusionsveränderungen und kognitiven Fähigkeiten in verschiedenen Formen der Demenz inklusive der Alzheimer-Erkrankung bestehen. Daher wurde sich im Rahmen dieser Arbeit für eine Analyse des Verhaltens der zerebralen Perfusion in den MRT-Untersuchungen vor und nach erfolgtem kognitiven Stimulationsprogramm entschieden.

Mithilfe des kognitiven Stimulationsprogramms, den neuropsychologischen sowie bildgebenden Verfahren und den gegebenen Patientendaten ist es im Rahmen dieses Projekts möglich, den Einfluss der kognitiven Stimulation auf das menschliche Gehirn und die Auswirkungen auf kognitive, mnestische und alltägliche Fähigkeiten herauszuarbeiten.

## **2.1. Demenzen**

Laut der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der WHO (ICD-11) stellt der Begriff der Demenz im Allgemeinen ein erworbenes Syndrom dar, welches durch einen Rückgang des zuvor bestehenden Niveaus kognitiver Fähigkeiten zu einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung führt. Diese ist nicht erklärbar durch kognitive Einbußen durch den normalen Altersvorgang.<sup>11</sup>

Ein Gedächtnisverlust im Sinne einer kognitiven Beeinträchtigung ist zwar ein häufiges Symptom vieler verschiedener Demenzen, jedoch kein obligates Kriterium. So können auch Beeinträchtigungen anderer kognitiver Funktionen wie z.B. der exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit, der Sprache oder der psychomotorischen Fähigkeiten im Vordergrund

stehen, welche insgesamt zu einer relevanten Einschränkung im alltäglichen Leben und zu einer verminderten Selbstständigkeit führen.<sup>11</sup>

Bei der Definition der Demenz als Syndrom ist es wichtig, diese von Erkrankungen, welche ein ähnliches klinisches Bild aufweisen, jedoch nicht zu den genannten Diagnosekriterien passen, abzugrenzen. Hierzu gehören Zustände mit Bewusstseinstörung, Delir, neurologische Entwicklungsstörungen, Verhaltensstörungen oder psychische Störungen wie z.B. Schizophrenien oder Depressionen.<sup>11</sup>

Bezüglich der zahlenmäßig häufigsten Grunderkrankungen, welche zur Manifestation einer Demenz führen, lässt sich laut Leitlinien zwischen neurodegenerativen und vaskulären Demenzen so wie Mischformen unterscheiden.<sup>8</sup> Zu den neurodegenerativen Erkrankungen werden hierbei die Alzheimer-Demenz, die frontotemporale Demenz, die Parkinson-Demenz so wie die Lewy-Körperchen-Demenz gezählt. Allen gemein ist ein progressiver Krankheitsverlauf über mehrere Jahre, wobei die absolute Dauer in Jahren sehr variabel sein kann.<sup>8</sup> Eine vaskuläre Demenz beruht hingegen auf vaskulären zerebralen Läsionen, welche als Ursache für eine kognitive Beeinträchtigung gesehen werden. Die gemischte Form bezeichnet Demenzen, bei welchen eine Alzheimer-Pathologie und eine weitere Pathologie vorliegt, wobei beide Komponenten die Entstehung der Demenz bewirken. Hierbei liegt üblicherweise eine Kombination aus Alzheimer- und vaskulärer Demenz vor.<sup>8</sup>

Insgesamt stellt die Alzheimer-Erkrankung mit ca. 60% die häufigste Ursache für Demenzerkrankungen dar,<sup>12</sup> weshalb ich mich aufgrund ihrer Relevanz im klinischen Alltag im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf Probanden mit einer Alzheimer-Demenz beschränkt habe.

Im Folgenden möchte ich mich zunächst mit dem allgemeinen diagnostischen Vorgehen bei bestehendem Verdacht auf eine Demenz befassen, um mich anschließend genauer auf die Alzheimer-Demenz und die dazugehörigen Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten zu konzentrieren. Im Anschluss werde ich mich kurz mit möglichen Differentialdiagnosen der Alzheimer-Demenz auseinandersetzen.

### **2.1.1. Diagnostisches Vorgehen bei Demenzen**

Bei einem Verdacht auf das Bestehen einer Demenz ist im ersten Schritt eine ausführliche Eigen- und, falls möglich, Fremdanamnese essentiell für die Diagnosestellung. Hierbei sollte das Augenmerk vor allem auf der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zum Vorzustand, den Alltagskompetenzen bzw. einer eventuellen Hilfsbedürftigkeit und der zeitlichen Komponente der Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen liegen. Z.B. kann so unterschieden werden, ob ein plötzlicher Beginn oder eine rasante Progredienz besteht. Zudem muss auf das Auftreten von neuen Persönlichkeitsveränderungen,

Veränderungen des Sozialverhaltens und auf Begleitsymptome wie u.a. depressive Verstimmung, Paranoia oder Halluzinationen geachtet werden.<sup>13</sup>

Im nächsten Schritt können mit dem Ziel der Objektivierung von möglichen kognitiven Defiziten neuropsychologische Testungen durchgeführt werden. Hierbei können Kurzttests, welche zum globalen Screening dienen und damit nicht zur Beurteilung einzelner Domänen genutzt werden können von ausführlicheren Testungen, welche differenziert die einzelnen Domänen betrachten, unterschieden werden. Einen Kurztest stellt z.B. der Mini-Mental-Status-Test (MMST) dar, während der Alzheimer-Disease-Assessment-Scale – cognitive subscale (ADAS-Cog) eine ausführliche Testung bei der Verdachtsdiagnose der Alzheimer-Demenz darstellt.<sup>13</sup>

Die ausführliche Anamnese so wie die neuropsychologische Testung stellt zusammengefasst den ersten Teil der Alzheimer-Diagnostik dar. Wenn dieser Teil weitestgehend unauffällig bleibt, so ist zunächst keine weitere Diagnostik indiziert. Falls sich aber in diesem Rahmen bereits eine für das Bestehen einer Demenz auffällige Anamnese kombiniert mit objektivierbaren kognitiven Defiziten zeigt, werden weitere diagnostische Maßnahmen eingeleitet.<sup>13</sup>

Einen wichtigen Pfeiler der Demenzdiagnostik stellt in diesem Sinne die strukturelle Bildgebung, i.d.R. die zerebrale MR-Tomographie und nur bei Kontraindikationen die Computertomographie, dar. Sie erlaubt eine Darstellung von Atrophiemustern sowie den Ausschluss von differentialdiagnostischen Ursachen wie vaskulären Läsionen, Raumforderungen oder einem Hydrozephalus.<sup>13</sup>

Zudem sollte auch eine Laboruntersuchung vor allem zum Ausschluss anderer Ursachen einer kognitiven Beeinträchtigung erfolgen. Hierbei sollten nicht nur Standardwerte wie Elektrolyte, CRP, TSH, Nierenfunktionsparameter und Blutbild, sondern auch Parameter mit speziellerer Fragestellung wie z.B. Vitamin B12, Folsäure und Luesserologie bestimmt werden. Eine Labordiagnostik kann ferner bei spezifischem Verdacht beliebig erweitert werden, u.a. mit HIV-Diagnostik, Borrelienserologie oder auch einem Drogenscreening.<sup>13</sup>

Der nächste Schritt beinhaltet, falls möglich, eine Liquorpunktion. Hierbei ist zu beachten, dass lediglich Biomarker zur Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung ( $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ) 1-42, A $\beta$  1-40, Gesamt-Tau, phosphoryliertes Tau) bekannt sind, die anderen häufigen Ursachen einer Demenz (z.B. frontotemporale Demenz, vaskuläre Demenz, Lewy-Body-Demenz) gehen nicht mit einer Erhöhung von typischen Biomarkern einher. Durch die Analyse des Liquorpunktes ist zudem der Ausschluss einer entzündlichen (z.B. Lues, Borreliose, HIV) oder autoimmunen Genese möglich.<sup>13</sup>

Falls eine Liquorpunktion nicht möglich ist, oder aber uneindeutige Ergebnisse bietet, ist ferner die Durchführung nuklearmedizinischer Bildgebungsverfahren möglich. Hierbei ist die FDG-PET nennenswert, welche den zerebralen Glucosemetabolismus darstellen und

somit z.B. regionale Gebiete mit Hypometabolismus herausstellen kann. Veränderungen in der FDG-PET sind häufig einer makroskopischen Atrophie vorausgehend. Eine Amyloid-PET hingegen eignet sich zum Nachweis einer Alzheimer-Pathologie.<sup>13</sup>

## **2.1.2. Morbus Alzheimer**

### **2.1.2.1. Ätiologie und Epidemiologie**

Die Alzheimer-Erkrankung beschreibt eine degenerative, zerebrale Erkrankung mit schleichendem Beginn.<sup>8</sup> In der klinischen Darstellung wird die Late-Onset-Form, welche nach dem 65. Lebensjahr auftritt, von der weitaus selteneren Early-Onset-Form, welche vor dem 65. Lebensjahr manifest wird, unterschieden.<sup>8</sup> Die Häufigkeit der Alzheimer-Demenz insgesamt wird auf 60-80% aller Demenzen geschätzt, wobei einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer sporadischen Form das fortschreitende Alter ist. So sind 44% aller Alzheimer-Patienten 75-84 Jahre alt<sup>14</sup> und nur 5% der Alzheimer-Patienten sind bei Erstdiagnose jünger als 65 Jahre alt.<sup>8</sup> Trotzdem ist zu betonen, dass ein fortgeschrittenes Alter alleine keine Alzheimer-Erkrankung verursacht, sondern immer nur als Risikofaktor betrachtet werden muss. Weitere Risikofaktoren sind das Auftreten der Erkrankung bei Verwandten ersten Grades, der Apolipoprotein-E-ε4-Genotyp, so wie individuelle Faktoren wie unter anderem das kardiovaskuläre Risikoprofil und ein niedriger Bildungsgrad.<sup>14</sup>

Von der sporadischen Form der Alzheimer-Demenz, welche sich klinisch in der Regel als Late-Onset-Alzheimer darstellt, müssen genetisch bedingte Formen der Alzheimer-Demenz abgegrenzt werden. Dazu gehören die Alzheimer-Erkrankungen basierend auf genetischen Mutationen des Amyloid Precursor Proteins oder des Presenilin 1 bzw. 2 Proteins, welche insgesamt weniger als 1% aller Alzheimer-Diagnosen ausmachen und zumeist vor dem 65. Lebensjahr auftreten.<sup>14</sup>

In diesem Sinne sind außerdem die Alzheimer-Diagnosen erwähnenswert, welche im Zusammenhang mit der Trisomie 21 auftreten. Das Auftreten der Alzheimer-Erkrankung im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom hängt mutmaßlich damit zusammen, dass das Chromosom 21 das Gen für die Codierung des Amyloid Precursor Protein enthält. So leiden mehr als 75% der Patienten mit dem Down-Syndrom, welche älter als 65 Jahre alt sind, an einer Alzheimer-Erkrankung.<sup>14</sup>

### **2.1.2.2. Das klinische Bild der Alzheimer-Demenz**

Die klinische Erscheinung der Alzheimer-Demenz ist sehr vielfältig und hat Einfluss auf verschiedene Fähigkeiten. Als eines der ersten und eindringlichsten Symptome präsentiert

sich zumeist ein Gedächtnisverlust, welcher initial vor allem das deklarative und das Arbeitsgedächtnis betrifft.<sup>15</sup> Genauso können aber auch die Fähigkeiten zur Planung und Problemlösung, die Orientierung in Zeit und Ort, so wie die Kompetenz im Sprechen und Lesen in Mitleidenschaft gezogen werden. Ebenfalls können psychische Auffälligkeiten wie Persönlichkeitsveränderungen und eine gedrückte Stimmung bis hin zur Depression ein Teil der klinischen Präsentation der Alzheimer-Demenz sein.<sup>14</sup> Neuropsychiatrische Symptome sind hierbei kein isoliertes Phänomen der fortgeschrittenen Alzheimer-Demenz, sondern können bereits in frühen Stadien oder gar prodromal auftreten. Am häufigsten sind bei Alzheimer-Patienten die Depression und die Apathie vorzufinden, aber auch das Auftreten von Agitationen kommt oft vor. Die Apathie sticht insofern hervor, dass sie bei Betrachtung aller Stadien der Erkrankung am häufigsten vorkommt, während Symptome wie Halluzinationen und Aggressionen erst bei einer fortgeschritteneren Erkrankung auftreten.<sup>16</sup>

Diese verschiedenen Symptome führen schlussendlich zu einem vermehrten Rückzug aus dem sozialen Leben und zu einer Überforderung mit den Aktivitäten des täglichen Lebens, sodass beispielsweise Hilfe beim Essen oder Anziehen benötigt werden kann. Auch eine Bettlägerigkeit und der Bedarf einer Unterstützung rund um die Uhr kann im Verlauf der Erkrankung auftreten. Diese Situation führt wiederum zu einer vermehrten Infektanfälligkeit – insbesondere für Pneumonien – welche eine typische Todesursache bei Alzheimer-Patienten darstellt.<sup>14</sup> Im Durchschnitt tritt der Tod 8,5 Jahre nach der ersten klinischen Präsentation der Erkrankung auf.<sup>17</sup>

### **2.1.2.3. Zelluläre Neuropathologie und Liquorbefunde**

Neuropathologisch spielen bei der Alzheimer-Erkrankung das Vorliegen von Amyloidplaques und neurofibrillären Bündeln eine wichtige Rolle. Die Amyloidplaques, welche sich extrazellulär ablagern, bestehen aus fehlgefaltetem Amyloid- $\beta$ -Protein, welches aus 42 Aminosäuren besteht (A $\beta$ 42).<sup>17</sup> Diese Formen der Amyloidproteine neigen zu einer extrazellulären Akkumulation, welche zu Plaquebildung führt, die eine Sezernierung des A $\beta$ 42 in den Liquorraum vermindert, sodass folglich eine niedrigere A $\beta$ 42-Konzentration in der Liquorflüssigkeit resultiert.<sup>18</sup>

Die neurofibrillären Bündel, welche sich hingegen intrazellulär ablagern, setzen sich aus paarigen helikalen Filamenten zusammen, welche aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen.<sup>17</sup> Das physiologische Tau-Protein stellt ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein dar, welches sich in neuronalen Axonen befindet. Hyperphosphoryliertes Tau-Protein hingegen stört die physiologische Funktion des normalen Tau-Proteins, sodass die neuronalen Mikrotubuli nicht gebunden und stabilisiert werden können und folglich der axoplasmatische Fluss und dadurch die neuronale Konnektivität gestört werden. Das Tau-Protein wird bei

neuronalen Zellschaden bzw. bei Neurodegeneration freigesetzt und kann so auch im Allgemeinen als ein Marker für die Schwere einer Hirnschädigung genutzt werden. Bei einer Alzheimer-Demenz zeigt sich demnach sowohl die Konzentration des hyperphosphorylierten Tau-Proteins als auch die des Gesamt-Tau-Proteins in der Liquorflüssigkeit erhöht.<sup>18</sup>

Sowohl die klinische Präsentation der Alzheimer-Demenz als auch ihre Schwere korreliert besser mit der Pathologie der Tau-Proteine als mit der Pathologie der Amyloid-Proteine, da die Amyloid-Protein-Pathologie in einer früh-symptomatischen Krankheitsphase bereits ein Plateau bildet und sich von da an trotz Krankheitsprogression nicht mehr erheblich verändert.<sup>17</sup>

Es lassen sich bei der Alzheimer-Demenz auch Veränderungen auf glialer Ebene feststellen, so z.B. eine Astrogliose und eine mikrogliale Aktivierung.<sup>17</sup>

Die Summe der zellulären Veränderungen führt zu einer Neurodegeneration mit synaptischen und neuronalen Verlusten, was schlussendlich zu einer makroskopisch erfassbaren Hirnatrophie führt.<sup>17</sup>

#### **2.1.2.4. Definition der Alzheimer-Demenz.**

Die Alzheimer-Demenz ist laut ICD-11 eine Erkrankung mit schleichendem Beginn, bei welcher in der Regel Gedächtnisstörungen als Initialsymptom auftreten, und welche mit weiteren kognitiven so wie ggf. psychischen und verhaltensbezogenen Symptomen einhergehen kann.<sup>19</sup> Im Rahmen der ICD-Definition wird jedoch nicht genauer Bezug genommen auf die entsprechenden neuropathologischen und neurochemischen Veränderungen, die bei der Diagnose eine Rolle spielen. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, zusätzlich Forschungskriterien zur Orientierung bei der Diagnosestellung heranzuziehen. Laut der S3-Leitlinie "Demenzen" aus 2016 gibt es zwei Forschungskriteriensätze, welche beide von unabhängigen Arbeitsgruppen vorgeschlagen wurden, nämlich von dem National Institute on Aging gemeinsam mit der Alzheimer's Association (NIA-AA-Kriterien) und von der International Working Group (IWG-Kriterien). Beiden Forschungssätzen gemein ist die zusätzliche Einbindung von Bio- und Bildgebungsmarkern in die Diagnosestellung.<sup>8</sup>

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werde ich mich im Folgenden auf die NIA-AA-Forschungskriterien beschränken. Hierbei ist zunächst die klinische Diagnose einer allgemeinen Demenz vonnöten, bevor im Folgenden auf die Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz eingegangen werden kann. Hierfür sind allgemeine Demenzkriterien festgelegt, welche kognitive oder verhaltensbezogene Symptome erfordern, die die Alltagskompetenz relevant beeinträchtigen und eine Verschlechterung verglichen mit dem Vorzustand darstellen. Die Verursachung dieser Symptomatik durch ein Delir oder eine psychische Erkrankung muss ausgeschlossen sein. Die Diagnosestellung erfolgt aus einer

Kombination aus Eigen- und Fremdanamnese und Objektivierung durch eine kognitive Testung oder eine klinisch-kognitive Untersuchung. Ferner muss eine Beeinträchtigung von zwei der folgenden fünf Teilbereiche vorliegen: Gedächtnisfunktion, Verstehen/Durchführung komplexer Aufgaben bzw. Urteilsfähigkeit, räumlich-visuelle Funktionen, Sprachfunktionen und Persönlichkeitsveränderungen.<sup>8</sup>

Der nächste Schritt beinhaltet klinische Kriterien, um zwischen einer wahrscheinlichen oder möglichen Alzheimer-Demenz sowie einer Demenz, welche wahrscheinlich nicht durch eine Alzheimer-Erkrankung bedingt ist, unterscheiden zu können. Für eine wahrscheinlich durch eine Alzheimer-Erkrankung verursachte Demenz spricht hierbei ein schleichender Symptombeginn über Monate bis Jahre und eine eindeutige kognitive Verschlechterung. Die initiale Symptomatik kann differenziert werden zwischen amnestischer Variante (defizitäre episodische Gedächtnisfunktion, zusätzlich ein weiterer beeinträchtigter Teilbereich, s.o.) und non-amnestischen Varianten (sprachbezogen, visuell-räumlich oder exekutiv). Eine mögliche Demenz bei Alzheimer-Erkrankung liegt vor, wenn ein atypischer Verlauf oder eine ätiologisch gemischte klinische Präsentation vorliegt. Ein atypischer Verlauf beinhaltet zwar eine typische kognitive klinische Ausprägung, atypisch sind hingegen ein plötzlicher Beginn, oder nicht ausreichend vorhandene objektive Dokumentation oder anamnestische Angaben zum Verlauf der kognitiven Verschlechterung. Die ätiologisch gemischte klinische Präsentation hingegen geht einher mit einer typischen klinischen Ausprägung, aber gleichzeitig bestehenden Hinweisen auf anderweitige Ursachen kognitiver Funktionsstörungen. Hiermit gemeint sind z.B. zerebrovaskuläre Erkrankungen, Symptome typisch für eine Lewy-Body-Demenz, oder die Einnahme von Medikamenten, welche Effekte auf die Kognition haben. Eine Alzheimer-Demenz liegt laut NIA-AA-Kriterien wahrscheinlich nicht vor, wenn die klinischen Kriterien für eine Alzheimer-Demenz nicht erfüllt sind, oder deutliche Hinweise für eine anderweitige Genese der Demenz bestehen, oder aber die Amyloidmarker und die Marker für neuronale Schädigung beide negativ sind.<sup>8</sup>

Wenn die oben beschriebenen Kriterien für eine wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer-Demenz erfüllt sind, können im nächsten Schritt Biomarker zur weiteren Absicherung der Diagnose herangezogen werden. Diese werden eingeteilt in Amyloid-Marker und Marker für Neurodegeneration. Amyloid-Marker sind in diesem Sinne entweder die Erniedrigung von Aβ42 im Liquor, oder ein Nachweis von Amyloid mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Marker für eine neuronale Schädigung sind hingegen eine Erhöhung von (phosphoryliertem) Tau im Liquor, eine mediale Temporallappenatrophie im MRT, oder ein parietotemporaler Hypometabolismus im Fluorodeoxyglukose-PET.<sup>8</sup>

Abhängig davon, wie die initiale klinische Einschätzung lautet, und wie die Befunde der jeweiligen Marker sind, kann die Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen einer Alzheimer-Demenz bestimmt werden, was in der folgenden Tabelle A dargestellt wird.<sup>8</sup>

Ein weiteres Klassifikationsschema stellt das A/T/N-Schema der American Academy of Neurology dar.<sup>20</sup> Dieses wurde im Juli 2016 veröffentlicht und basiert auf einer Klassifikation von Alzheimer-spezifischen Biomarkern. Es beinhaltet die sieben aussagekräftigsten Biomarker für die Diagnose der Alzheimer-Erkrankung und teilt diese basierend auf ihrem pathophysiologischen Ursprung in drei Kategorien ein: A (Amyloid-beta 42), T (Phospho-Tau) und N (neuronale Schäden bzw. Neurodegeneration). Hierbei können die drei Kategorien jeweils positiv oder negativ ausfallen.

Kategorie A und T sind jeweils positiv bei einem Nachweis von erniedrigtem  $\beta$ -Amyloid bzw. erhöhtem phosphoryliertem Tau-Protein im Liquor oder einem positiven Amyloid- bzw. Tau-PET-Befund. Kategorie N ist positiv, wenn eine erhöhte Gesamt-Tau-Konzentration im Liquor besteht, oder sich ein Hypometabolismus im FDG-PET oder eine Atrophie im strukturellen MRT in Alzheimer-typischen Regionen zeigt.

Durch die Klassifikation der einzelnen A/T/N-Kategorien als positiv oder negativ ergeben sich individuelle Scores. Diese Scores können gemeinsam mit einem ergänzenden Klassifikationssystem wie den NIA-AA-Kriterien angewendet werden. Tabelle B und C können die möglichen A/T/N-Scores und ihre entsprechenden NIA-AA-Klassifikationen für MCI und Alzheimer-Demenz entnommen werden.<sup>20</sup>

**Tabelle A: Wahrscheinlichkeiten für das tatsächliche Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit nach McKhann et al.<sup>8</sup>**

	<b>Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit</b>	<b>Amyloid-Marker</b>	<b>Marker für neuronale Schädigung</b>
<b>Klinische Kriterien der wahrscheinlichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit</b>	Nicht informativ	<i>Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar</i>	<i>Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar</i>
	Mittlere Wahrscheinlichkeit	<i>nicht untersucht oder nicht bestimmbar</i>	<i>Positiv</i>
	Mittlere Wahrscheinlichkeit	<i>Positiv</i>	<i>nicht untersucht oder nicht bestimmbar</i>
	Hohe Wahrscheinlichkeit	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>

<b>Klinische Kriterien der möglichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit (atypischer Verlauf)</b>	Nicht informativ	<i>Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar</i>	<i>Widersprüchlich oder grenzwertig oder nicht untersucht oder nicht bestimmbar</i>
	Hoch – schließt aber eine zusätzliche Ätiologie nicht aus	<i>Positiv</i>	<i>Positiv</i>
<b>Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Erkrankung bedingt</b>	Geringe Wahrscheinlichkeit	<i>Negativ</i>	<i>Negativ</i>

**Tabelle B: A/T/N-Scores und entsprechende NIA-AA-Klassifikationen für Personen mit klinischen Kriterien für eine Alzheimer-Demenz<sup>20</sup>**

<b>A/T/N-Score</b>	<b>NIA-AA-Klassifikation: Personen mit klinischen Kriterien für Alzheimer-Demenz</b>
<b>A-/T-/N-</b>	Demenz, unwahrscheinlich wegen Alzheimer-Erkrankung
<b>A+/T-/N-</b>	Mittlere Wahrscheinlichkeit; vermutliche Alzheimer-Demenz; basierend auf klinischen Kriterien
<b>A+/T+/N-</b>	Hohe Wahrscheinlichkeit; vermutliche Alzheimer-Demenz; basierend auf klinischen Kriterien
<b>A+/T-/N+</b>	Hohe Wahrscheinlichkeit; vermutliche Alzheimer-Demenz; basierend auf klinischen Kriterien
<b>A+/T+/N+</b>	Hohe Wahrscheinlichkeit für Alzheimer-Pathophysiologie
<b>A-/T+/N-</b>	Vermutliche Alzheimer-Demenz; basierend auf klinischen Kriterien
<b>A-/T-/N+</b>	Mittlere Wahrscheinlichkeit; vermutliche Alzheimer-Demenz; basierend auf klinischen Kriterien
<b>A-/T+/N+</b>	Mittlere Wahrscheinlichkeit; vermutliche Alzheimer-Demenz; basierend auf klinischen Kriterien

**Tabelle C: A/T/N-Scores und entsprechende NIA-AA-Klassifikationen für Personen mit klinischen Kriterien für MCI<sup>20</sup>**

<b>A/T/N-Score</b>	<b>NIA-AA-Klassifikation: Personen mit klinischen Kriterien für MCI</b>
<b>A-/T-/N-</b>	MCI, unwahrscheinlich wegen Alzheimer-Erkrankung
<b>A+/T-/N-</b>	MCI, klinische Kernkriterien
<b>A+/T+/N-</b>	MCI, klinische Kernkriterien
<b>A+/T-/N+</b>	MCI, klinische Kernkriterien
<b>A+/T+/N+</b>	MCI wegen Alzheimer-Erkrankung, hohe Wahrscheinlichkeit
<b>A-/T+/N-</b>	Nicht definiert
<b>A-/T-/N+</b>	Nicht definiert
<b>A-/T+/N+</b>	Nicht definiert

#### **2.1.2.5. Stadien der Alzheimer-Erkrankung**

Die Einteilung der Alzheimer-Erkrankung erfolgt generell in drei Stadien und beruht auf der NIA-AA-Klassifikation von 2011.<sup>21</sup> Es wird hierbei unterschieden zwischen dem präklinischen Stadium der Alzheimer-Erkrankung, in welchem Patienten keine klinischen Symptome zeigen, und den klinischen Stadien der Alzheimer-Erkrankung, nämlich dem prodromalem bzw. MCI-Stadium (mild cognitive impairment), welches keine relevanten Einschränkungen in der Alltagsfähigkeit zur Folge hat, und dem Demenz-Stadium, in welchem Einschränkungen im Alltag bestehen.<sup>22,23</sup>

Das präklinische Stadium zeichnet sich hierbei durch das Fehlen von kognitiven Einschränkungen, jedoch einem Vorhandensein von positiven Biomarkern als Hinweis auf eine Alzheimer-Pathologie aus.<sup>23</sup>

Beim prodromalen Stadium bzw. MCI-Stadium der Alzheimer-Erkrankung zeigt sich die kognitive Leistung des Patienten eingeschränkt, was z.B. eigen- oder fremdanamnestisch berichtet wird.<sup>23</sup> In der Regel zeigt sich eine verschlechterte kognitive Leistung in mehreren Domänen, welche sich nicht auf das Alter oder den Bildungsstatus des Patienten zurückführen lässt und eine intraindividuelle Verschlechterung darlegt. Betroffene Domänen können z.B. Gedächtnis, exekutive Funktionen, Sprache und Aufmerksamkeit sein.<sup>21</sup> Hierbei kann der Patient aber trotz eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten seinen Alltag weiterhin selbstständig bewältigen.<sup>23</sup> Lediglich bei komplexeren Aufgaben im Alltag, wie z.B. Rechnungen bezahlen, Essen zubereiten oder Einkaufen gehen, können leichte Schwierigkeiten bestehen. Diese haben aber nur zur Folge, dass der Patient bei solchen Aufgaben etwas mehr Zeit benötigt oder kleine Fehler macht, diese aber letztlich trotzdem selbstständig ausführen kann.<sup>21</sup> Etwa 10% der Patienten im MCI-Stadium entwickeln pro Jahr eine Alzheimer-Demenz.<sup>24</sup>

Das Stadium der Alzheimer-Demenz zeigt im Unterschied hierzu eine ausgeprägte und progrediente kognitive Beeinträchtigung, welche i.d.R. mehrere kognitive Domänen betrifft. Hierunter zeigen sich deutliche Auswirkungen auf die Alltagsfähigkeit des Patienten, was in einer fehlenden Selbstständigkeit und Hilfsbedürftigkeit in alltäglichen Aufgaben resultiert. Hier liegt auch der klare Unterschied zum MCI-Stadium. Das Stadium der Alzheimer-Demenz selbst kann unterteilt werden in eine leichte, moderate oder schwere Form.<sup>21</sup> Diese Einteilung erfolgt anhand von neuropsychologischen Testungen, z.B. dem ADAS-Cog oder dem MMST.<sup>25</sup>

### **2.1.3. Differentialdiagnosen der Alzheimer-Demenz**

Die Differentialdiagnosen einer Alzheimer-Demenz bzw. der Demenz im Allgemeinen sind mannigfaltig und können unterteilt werden in primäre und sekundäre Demenzformen. Sekundäre Ursachen für das Entstehen eines demenziellen Syndroms können z.B. internistische Ursachen, Normaldruckhydrozephalus oder zerebrale Raumforderungen sein.<sup>8</sup> Reversible internistische Ursachen sind beispielsweise die Exsikkose, welche mit Verwirrtheit einhergehen kann,<sup>26</sup> oder die Hypothyreose.<sup>27</sup> Im Folgenden werde ich mich mit den häufigsten primären Formen der Demenz, welche klinisch Ähnlichkeiten zur Alzheimer-Demenz vorweisen können, auseinandersetzen.

#### **2.1.3.1. Lewy-Body-Demenz und Demenz bei M. Parkinson**

Der Morbus Parkinson stellt eine neurodegenerative Erkrankung unklarer Ätiologie dar, bei welcher es zu neuronalen Ablagerungen von  $\alpha$ -Synuklein kommt, welches aggregiert und sich letztlich zu den sogenannten Lewy-Körperchen organisiert.<sup>28</sup> Diese sind mikroskopisch nachweisbar und v.a. in der Substantia nigra aufzufinden.<sup>28</sup> Auch die Lewy-Body-Demenz ist eine neurodegenerative zerebrale Erkrankung und  $\alpha$ -Synukleinopathie, bei welcher zusätzlich auch  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen nachgewiesen werden können,<sup>28</sup> und welche zu den atypischen Parkinson-Syndromen gezählt wird.<sup>29</sup> Sowohl bei der Lewy-Body-Demenz als auch bei der Demenz im Rahmen eines idiopathischen M. Parkinson liegt folglich klinisch ein Parkinson-Syndrom inklusive der typischen extrapyramidalen Symptomatik mit Bradykinese und mindestens einem weiteren Leitsymptom (Ruhetremor, Rigor oder posturale Instabilität) vor.<sup>29</sup> Eine Differenzierung zwischen der Lewy-Body-Demenz und der Demenz im Rahmen einer Parkinson-Erkrankung erfolgt vornehmlich durch das zeitliche Eintreten der Demenz.<sup>30</sup> So kommt es bei der Lewy-Body-Demenz sehr früh zu einem Eintritt der demenziellen Symptomatik, während es bei der Parkinson-Erkrankung zuerst v.a. zum Auftreten einer extrapyramidalen Symptomatik kommt, und eine demenzielle Entwicklung erst im Verlauf eintritt.<sup>30</sup>

Eine Demenz bei M. Parkinson ist charakterisiert durch einen langsamen Beginn bei bereits bestehender Diagnose eines M. Parkinson.<sup>31</sup> Es kommt typischerweise zu Einschränkungen der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, der visuell-räumlichen Funktionen und der Gedächtnisfunktionen.<sup>31</sup> Hierbei ist häufig die Aufmerksamkeit zeitlich fluktuierend beeinträchtigt.<sup>31</sup> Zudem kann es zu Veränderungen bzw. Auffälligkeiten des Verhaltens kommen, welche sich z.B. in Form von Apathie, Persönlichkeitsveränderung, depressiver Verstimmung, Angstsymptomatik, Tagesschläfrigkeit, Halluzinationen und Wahn darstellen können.<sup>31</sup> Außerdem kommt es typischerweise zu REM-Schlaf-Verhaltensstörungen.<sup>29</sup> In frühen Krankheitsstadien ist gewöhnlich ein sehr gutes Ansprechen auf eine Therapie mit L-Dopa gegeben, im weiteren Krankheitsverlauf hingegen zeigt sich in der Regel eine abnehmende bzw. fluktuierende Wirksamkeit und ein vermehrtes Vorkommen von Nebenwirkungen.<sup>29</sup>

Bei der Lewy-Body-Demenz sind initial oft Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, der exekutiven und der visuoperzeptiven Funktionen führend, während das Gedächtnis zumindest initial nicht oder kaum eingeschränkt ist.<sup>32</sup> Auch die Lewy-Body-Demenz zeichnet sich aus durch Fluktuationen der Symptomatik, v.a. der Wachheit und der Aufmerksamkeit, so wie durch das Auftreten von Halluzinationen<sup>32</sup> und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen.<sup>29</sup> Eine Überempfindlichkeit auf eine Therapie mit Neuroleptika<sup>32</sup> und ein im Vergleich zum M. Parkinson vermindertes Ansprechen auf eine Therapie mit L-Dopa<sup>29</sup> ist typisch für eine Lewy-Body-Demenz.

### **2.1.3.2. Frontotemporale Demenz**

Die frontotemporale Demenz (FTD) ist eine langsam progrediente Erkrankung, welche in zwei klinische Subtypen aufgeteilt werden kann: die behaviorale Variante (bvFTD) und die primär progressive Aphasie (PPA). Die Unterscheidung der Subtypen erfolgt rein klinisch und ist v.a. in frühen Krankheitsstadien möglich. Im weiteren Krankheitsverlauf können die beiden Formen nicht mehr unterscheidbar sein bzw. ineinander übergehen.<sup>8</sup>

Bei der behavioralen Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) kommt es zu progredienten Auffälligkeiten des Verhaltens und der kognitiven Fähigkeiten. Behaviorale Symptome können z.B. Verhaltensenthemmung bzw. Impulsivität, Apathie bzw. Passivität, Verlust von Sympathie oder Empathie, stereotypes bzw. ritualisiertes Verhalten, Hyperoralität und veränderte Ernährungs- oder Nahrungsgewohnheiten sein. Kognitiv hingegen liegt ein Defizit hinsichtlich der Ausführung exekutiver Aufgaben bei unbeeinträchtigtem Episodengedächtnis und intakten visuell-räumlichen Fähigkeiten vor. In der zerebralen MRT und CT zeigen sich häufig frontale und anterior-temporale atrophische Veränderungen, eine

PET- oder SPECT-Untersuchung kann eine Hypoperfusion oder einen Hypometabolismus nachweisen.<sup>33</sup>

Die primär progressive Aphasie (PPA) kann weiter eingeteilt werden in die nicht-flüssige agrammatische PPA und die semantische PPA. Den beiden Unterformen gemein ist, dass das initial führende klinische Merkmal eine Beeinträchtigung der Sprache in Form einer Aphasie ist, welche zu einer Beeinträchtigung der Alltagsfähigkeiten führt. Initial liegen also typischerweise keine dominierenden Einschränkungen des episodischen oder visuellen Gedächtnisses und keine Auffälligkeiten der visuell-räumlichen Kompetenzen oder des Verhaltens vor.<sup>34</sup>

Die nicht-flüssige agrammatische PPA ist klinisch assoziiert mit einem Agrammatismus bzw. einer stockenden Sprache im Sinne einer Sprechapraxie. Es kann zu einem beeinträchtigten Verständnis komplexer Satzfolgen bei intaktem Einzelwortverständnis kommen. Eine MR-tomographische Atrophie oder eine Hypoperfusion bzw. ein Hypometabolismus in der SPECT bzw. PET links posterior fronto-insulär kann die klinische Diagnose stützen.<sup>34</sup>

Bei der semantischen Variante der PPA liegen Einschränkungen beim Benennen und beim Verständnis einzelner Worte vor. Insgesamt sind die Sprachproduktion und das Nachsprechen jedoch häufig unbeeinträchtigt. In Bildgebungsverfahren zeigt sich eine anterior-temporale Atrophie in der MRT oder eine Hypoperfusion bzw. ein Hypometabolismus in der SPECT bzw. PET.<sup>34</sup>

### **2.1.3.3. Vaskuläre Demenz**

Die vaskuläre Demenz beschreibt eine Demenzform, für welche das Vorliegen von mikro- bzw. makrovaskulären zerebralen Läsionen ursächlich ist. Die vaskuläre Demenz lässt sich einteilen in verschiedene Subformen, auf welche ich im Folgenden teilweise eingehen werde.<sup>35</sup>

Bei der Multiinfarkt-Demenz führen multiple Infarkte zu einem Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen. Große Infarktvolumina und eine hohe Anzahl von territorialen oder kleinen subkortikalen Infarkten gehen mit einem höheren Risiko für eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen bzw. für die Entwicklung einer Demenz einher. Hierbei gibt es aufgrund von interindividuellen Unterschieden bezüglich der Kompensation von vaskulären bzw. neurodegenerativen Kompromittierungen und aufgrund von unterschiedlichen Hirnarealen, die betroffen sein können, keine genaue Schwelle für das Volumen der vaskulären Läsionen insgesamt, die erreicht werden muss, damit man von einer Multiinfarkt-Demenz sprechen kann.<sup>35</sup>

Bei einer Demenz aufgrund von strategischen Infarkten kann bereits ein kleiner, einzelner Infarkt zu ausgesprochenen kognitiven Defiziten führen, wenn er in einer bestimmten Hirnregion lokalisiert ist. Typische anatomische Regionen sind hierbei der Thalamus, der Gyrus Angularis, und die Basalganglien incl. Nucleus caudatus und Globus pallidus.<sup>35</sup>

Eine andere Ursache für die Entstehung einer vaskulären Demenz können ischämische Marklagerschädigungen (white matter lesions) und Lakunen darstellen. Diese Form der vaskulären Demenz, welche man als subkortikal ischämische vaskuläre Demenz bezeichnet, stellt die häufigste Unterform dar. Es konnte eine Korrelation zwischen subkortikalen ischämischen Läsionen und einer verminderten kognitiven Leistung hergestellt werden, jedoch ist auch hier die Festlegung einer Schwelle an subkortikalen ischämischen Läsionen, die erreicht werden muss, damit man von dieser Form der vaskulären Demenz sprechen kann, nicht möglich. Der Grund hierfür ist, dass die Morphologie der Läsionen an sich so wie ihre Lokalisation sehr variabel sein können.<sup>35</sup>

Auch zerebrale Hämorrhagien in Form von makroskopisch sichtbaren intrazerebralen Blutungen oder auch mikroskopischen Blutungen stellen einen Risikofaktor für eine Abnahme kognitiver Fähigkeiten dar. Ursachen für makroskopische intrazerebrale Blutungen können z.B. ein arterieller Hypertonus oder eine zerebrale Amyloidangiopathie sein.<sup>35</sup>

Es gibt multiple weitere Ursachen, welche zur Entstehung einer vaskulären Demenz führen können, jedoch weitaus seltener sind. Hierzu gehört z.B. die vaskuläre Demenz bei Hypoperfusion, welche unter anderem durch hochgradige Karotisstenosen oder kardiale Erkrankungen verursacht werden kann, oder CADASIL, welche eine erbliche Form der vaskulären Demenz einhergehend mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie darstellt.<sup>35</sup>

Klinisch zeigt sich bei der vaskulären Demenz eine kognitive Funktionsverschlechterung bezogen auf das Gedächtnis und mindestens zwei weitere kognitive Domänen, was insgesamt zu einer Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten führt. Typisch aber nicht allesamt obligat sind das Auftreten der demenziellen Symptomatik innerhalb von drei Monaten nach einem Schlaganfall, eine abrupte Abnahme kognitiver Fähigkeiten, und eine Fluktuation der kognitiven Defizite. Häufig zeigen sich außerdem Gangstörungen und Stürze, Blasenstörungen und Persönlichkeits- bzw. Stimmungsveränderungen. Zudem sollten sich radiologisch zerebrovaskuläre Läsionen zeigen, welche als relevant gesehen werden. Dies können z.B. Läsionen in Großgefäßterritorien und mikrovaskuläre Läsionen v.a. der Basalganglien, periventrikulär und thalamisch sein.<sup>8</sup>

#### **2.1.4. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten der Alzheimer-Erkrankung**

Bezüglich der medikamentösen Therapie der Alzheimer-Erkrankung muss grundlegend unterschieden werden zwischen der Behandlung der Kernsymptomatik, also kognitiver Störungen und Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen, und der Behandlung von Begleitsymptomen, welche u.a. die Psyche oder das Verhalten betreffen, also z.B. Depressionen oder Halluzinationen.<sup>8</sup> Im Folgenden werde ich mich auf die Ausarbeitung medikamentöser Therapiemöglichkeiten der Kernsymptomatik beschränken.

Aktuell in Deutschland zugelassene Medikamente in diesem Sinne sind drei Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) und ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist (Memantin). Insgesamt bestehen zwar vereinzelt Hinweise auf eine positive Beeinflussung der Krankheitsprogression durch diese Medikamente, diese sind jedoch insgesamt nicht ausreichend, um abschließend eine prognostisch günstige Wirksamkeit zu attestieren. Aus diesem Grund sind die aktuell zugelassenen Medikamente laut der aktuell gültigen Demenz-Leitlinie insgesamt lediglich als symptomatische Therapie anzusehen. Die Acetylcholinesterase-Hemmer sind zugelassen für die leichte bis moderate Alzheimer-Demenz, für Memantin hingegen liegt eine Zulassung bei der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz vor. Bei MCI-Patienten ist der Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern nicht empfohlen.<sup>8</sup>

Es besteht keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich dessen, welcher der drei Acetylcholinesterase-Hemmer zur Therapie zu bevorzugen bzw. insgesamt überlegen ist. Die Auswahl der einzelnen Präparate sollte sich an das jeweilige Nebenwirkungsprofil, die individuelle Verträglichkeit, und die Applikationsart richten. Da die Wirksamkeit von Acetylcholinesterasehemmern dosisabhängig ist, sollte bei guter Verträglichkeit eine Aufdosierung bis zur Maximaldosis erfolgen.<sup>8</sup>

Eine Cochrane-Metaanalyse ergab, dass sich unter einer Therapie mit einem der drei Acetylcholinesterase-Hemmer eine Verringerung des kognitiven Abbaus und eine Verbesserung der Alltagsfähigkeiten zeigte.<sup>36</sup> Eine Studie, welche im Jahre 2006 durchgeführt wurde, eruierte die Auswirkungen eines verzögerten Therapiebeginns mit Donepezil bei bestehender Alzheimer-Demenz.<sup>37</sup> Hierfür wurden Patienten mit einer möglichen oder wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz randomisiert, wobei eine Hälfte der Patienten für ein Jahr Donepezil erhielt, die andere hingegen ein Placebo. Anschließend nahmen beide Patientengruppen für die folgenden zwei Jahre Donepezil ein. Ein Vergleich beider Gruppen zeigte nach drei Jahren einen geringeren Rückgang hinsichtlich der kognitiven Funktionen bei der Gruppe, welche bereits im ersten Jahr die Therapie mit Donepezil erhalten hatte.<sup>37</sup>

Bezüglich der Behandlungsdauer einer bereits begonnenen Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern zeigte eine Studie aus England, welche im Jahre 2012 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, dass eine Weiterbehandlung mit Donepezil

trotz einer klinischen Progression unter bereits bestehender Therapie mit Donepezil einen signifikanten positiven Effekt hinsichtlich der kognitiven Funktionen im Vergleich zu einem Absetzen von Donepezil erbringt.<sup>38</sup> Ferner konnte die Studie demonstrieren, dass bei klinischer Progression eine Umstellung von Donepezil auf Memantin oder auf eine Kombinationstherapie mit Donepezil und Memantin keinen signifikanten Benefit gegenüber der isolierten, fortgeführten Therapie mit Donepezil ergab.<sup>38</sup>

Eine neue Rolle in der Alzheimer-Therapie spielt neben den Acetylcholinesterasehemmern auch Aducanumab, ein monoklonaler Antikörper, welcher sich spezifisch gegen Beta-Amyloid-Ablagerungen richtet. Dieser wurde erstmals im Juni 2021 durch die US-Arzneimittelbehörde FDA zugelassen, und gilt als erstes Medikament, welches den Krankheitsverlauf beeinflussen kann.<sup>39</sup> Für die Zulassung waren initial zwei Phase-3-Studien (ENGAGE und EMERGE) erfolgt, welche zwar einen Rückgang der zerebralen Beta-Amyloide ergaben, jedoch konnte ein klinischer Nutzen nur in einer der beiden Studien eindeutig dargelegt werden. Da sich letztlich in allen erfolgten Studien ein deutlicher Rückgang der Beta-Amyloid-Last im Gehirn zeigte, welche mittels Amyloid-PET quantifiziert wurde, kam es zu einer beschleunigten Zulassung (Accelerated Approval Program) durch die FDA. Die beschleunigte Zulassung setzt jedoch die Durchführung einer Phase-4-Studie voraus, welche den klaren klinischen Nutzen nachweisen soll.<sup>40</sup> In Europa wurde Aducanumab hingegen nicht zugelassen, da der klinische Nutzen der Therapie noch nicht nachgewiesen ist und zudem mögliche Risiken bestehen. Eine häufig beobachtete Nebenwirkung der beiden Phase-3-Studien (ENGAGE und EMERGE) waren Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA), welche bei 41,3% der Studienteilnehmer auftraten. Hiervon stellten 35,2% ARIA-assoziierte Hirnödeme durch eine eingeschränkte Funktion der Blut-Hirn-Schranke dar.<sup>41</sup>

Eine weitere Antikörper-Therapie, welche im Januar 2023 ebenfalls eine beschleunigte Zulassung und schließlich im Juli 2023 eine endgültige Zulassung durch die FDA erhielt, stellt Lecanemab dar.<sup>42</sup> Lecanemab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher sich ebenfalls gegen Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen richtet. In der Zulassungsstudie, welche Anfang 2023 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, wurden insgesamt 1795 Alzheimer-Patienten im MCI-Stadium oder mit einer milden Alzheimer-Demenz mit einem Amyloid-Nachweis im PET oder im Liquor eingeschlossen, und auf eine Therapie- und eine Placebogruppe randomisiert. Die Beobachtungsdauer lag bei insgesamt 18 Monaten. Es zeigte sich unter der Therapie mit Lecanemab eine Reduktion der zerebralen Amyloid-Last so wie eine verminderte Progression der kognitiven Verschlechterung in neuropsychologischen Testungen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Es zeigten sich jedoch auch gehäufte Nebenwirkungen mit infusionsbedingten Reaktionen bei ca. 26% und ebenfalls mit ARIA (Amyloid-related Imaging Abnormalities), also Amyloid-assoziierten Veränderungen im zerebralen MRT in Form von ödematösen Veränderungen bei fast 13%.<sup>43</sup>

### **2.1.5. Kognitive Stimulation als nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeit der Alzheimer-Demenz**

Laut der S3-Leitlinie „Demenzen“ aus dem Jahr 2016 ist die kognitive Stimulation eines von mehreren möglichen kognitiven Verfahren zur psychosozialen Intervention bei Demenzen, zu welchen u.a. auch das kognitive Training gehört. Beide Verfahren sind nicht durch eindeutige Definitionen voneinander zu unterscheiden. Das kognitive Training hat die Durchführung von gezielten Übungen zum Trainieren kognitiver Funktionen zum Ziel. Die kognitive Stimulation bezweckt eine Anregung der kognitiven Funktionen ohne die Durchführung von gezielten Übungen, sondern durch eine Einbindung der Patienten z.B. in Konversationen oder durch das Erwecken älterer Erinnerungen sowie sensorischer Anregung.<sup>8</sup>

Die kognitive Stimulation stellt somit eine nicht-medikamentöse Methode dar, die zum Ziel hat, Patienten mit einer Alzheimer-Demenz auf verschiedene Arten anzuregen. Sie bestrebt jedoch nicht nur die Stimulation der kognitiven Fähigkeiten der Patienten im Sinne von Konzentration und Gedächtnis;<sup>44</sup> es werden auch andere Faktoren wie die Sinneswahrnehmung (z.B. Tast- und Geruchssinn) und soziale Interaktion miteinbezogen. Letzteres wird i.d.R. ermöglicht durch eine Durchführung der kognitiven Stimulation im Umfeld einer gleichbleibenden Gruppe von Alzheimer-Patienten über mehrere Wochen.

Eine Metaanalyse aus 2006, welche sich mit dem Einfluss von kognitiven Stimulations- und Trainingsverfahren auf verschiedene Domänen der Kognition und Funktionalität befasste, ergab insgesamt positive Ergebnisse mit jedoch großer Variabilität. Die Methoden zur kognitiven Stimulation (z.B. Erinnerungen hervorrufen, Konversation, Problemlösung, Lesen, Kreativität) erschienen hierbei effizienter zu sein als kompensatorische bzw. stützende Verfahren (z.B. Gedächtnisstützen). Die Studien, welche Follow-Up-Daten boten, ergaben zudem Hinweise darauf, dass die Effekte einer kognitiven Stimulation über mehrere Monate anhalten könnten.<sup>45</sup>

Es ließ sich bereits in einem systematischen Review basierend auf fünfzehn randomisiert-kontrollierten Studien zeigen, dass eine kognitive Stimulation zu einer verbesserten Kognition bei Personen mit einer milden bis moderaten Demenz führen kann. Allerdings sei eine weitere Erforschung ihrer Wirkung – insbesondere mit Hinblick auf die Dauer der erzielten Effekte und ihre klinische Signifikanz – vonnöten. Außerdem sei noch unklar, wie lange die kognitive Stimulation durchgeführt werden sollte, um eine möglichst relevante und andauernde Verbesserung zu erzielen.<sup>44</sup>

Eine Studie aus 2013 mit 34 Patienten, welche eine milde bis moderate Demenz aufwiesen, ergab, dass vor allem Funktionen wie Gedächtnis, Verständnis von Syntax, und die Orientierung signifikant durch die kognitive Stimulation verbessert werden konnten. Dies könne unter anderem dadurch begründet sein, dass die kognitive Stimulation im Prinzip auf

verbaler Kommunikation basiert und so zu einer erleichterten Verarbeitung von Syntax und zu einer besseren Erinnerung von gesprochenen Wörtern führt. Auch das visuelle Gedächtnis, das Hörverständnis und die Orientierung seien nach der kognitiven Stimulation besser im Vergleich zum vorherigen Zustand. Keine signifikante Verbesserung zeigten hingegen z.B. das Benennen, die Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, und der MMST-Wert.<sup>46</sup>

Auch in anderen Studien fiel auf, dass die Besserungen nach der kognitiven Stimulation vor allem das Gedächtnis und die Sprache betreffen<sup>47</sup> und dass die kognitive Stimulation einen Benefit bei einer Anwendung zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie zeigt.<sup>48,49</sup>

In einer Studie, bei der Demenz-Patienten zweimal wöchentlich eine kognitive Stimulationstherapie für insgesamt sieben Wochen erhielten, konnten signifikante Verbesserungen der Kognition und auch der subjektiven Lebensqualität nachgewiesen werden.<sup>50</sup> So konnten in den Follow-Up-Testungen bei der Therapiegruppe signifikant höhere MMST-Werte und ADAS-Cog-Werte ermittelt werden. Zudem zeigte sich, dass die Therapiegruppe ihre Lebensqualität im Quality of Life-Fragebogen bezüglich der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe positiver bewertete. Die Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden jedoch nicht anhand ihrer Demenzformen differenziert. So konnten in dieser Hinsicht Patienten mit jeglichen Demenzformen, welche die DSM-IV-Kriterien für eine Demenz erfüllten, und einen MMST-Wert zwischen 10 und 24 vorwiesen, an der Studie teilnehmen.

In einer neueren kontrollierten Studie aus dem Jahre 2018 erhielten Patienten mit leichter bis moderater Demenz nach DSM-IV, wovon die meisten eine Alzheimer- oder vaskuläre Demenz hatten, in der Interventionsgruppe ein kognitives Stimulationsprogramm für sieben Wochen zweimal wöchentlich und für weitere 17 Wochen einmal wöchentlich. Hierbei zeigte sich im Anschluss eine signifikante Verbesserung der subjektiv bewerteten Lebensqualität nach sechs Monaten<sup>49</sup>. Auch hierbei fiel auf, dass die Probanden für die Studie zwar alle eine Demenz aufwiesen, jedoch die Art der Demenz willkürlich war, was insgesamt zu großen interindividuellen Unterschieden führte.

Zusammengefasst zeigt sich somit, dass viele Arbeiten bereits auf die Wirksamkeit einer kognitiven Stimulation bei Demenzpatienten auf die Lebensqualität und z.T. auch auf die Kognition hinweisen. Unklar bleibt jedoch zum einen, inwiefern dieser Effekt auf die unterschiedlichen Formen der Demenz, z.B. auf die Alzheimer-Demenz, zu beziehen ist, und zum anderen, wie lange Effekte, welche durch die kognitive Stimulation erzielt werden, anhalten können und welche zentralnervösen Mechanismen diese Veränderungen bedingen.

## 2.2. Zerebrale Perfusion

Damit die Gehirnfunktion aufrechterhalten werden kann, ist ein kontinuierlicher und ausreichender zerebraler Blutfluss erforderlich, welcher auf der Perfusion der zerebralen Arterien basiert. Der Blutfluss ist dabei nicht nur erforderlich für eine ausreichende Sauerstoffversorgung und eine CO<sub>2</sub>-Eliminierung, sondern auch für die Bereitstellung von zellulär wichtigen Nährstoffen und die Beseitigung von zellulären Abfällen. Um den zerebralen Blutfluss stetig gewährleisten zu können, ist eine Koordinierung durch neurale, gliale und vaskuläre Zellen notwendig. Wenn durch eine chronische Hypoperfusion diese Funktionen auf zellulärer Ebene nicht aufrechterhalten werden können, kann dies zu einer Neurodegeneration und damit einhergehendem kognitiven Abbau führen.<sup>51</sup>

In einer Studie, in welcher die Messung des zerebralen Blutflusses mittels MRT-Perfusionsmessung mit Arterial Spin Labeling (ASL) erfolgte, zeigte sich, dass eine Hypoperfusion in der Regel erst in fortgeschrittenem Alter vorliegt, da die Perfusion sich antiproportional zum Alter verhält und somit im Verlauf des Lebens sinkt.<sup>51</sup> Dieser Umstand sei wahrscheinlich dadurch zu begründen, dass sich die zellulären Schäden, welche sich negativ auf den zerebralen Blutfluss auswirken, im Alter häufen. Außerdem könne sich ein vaskuläres Risikoprofil, welches gehäuft bei älteren Patienten festzustellen ist, zusätzlich negativ auf die Perfusion auswirken. Bezüglich der Bedeutung der zerebralen Perfusion konnte zudem gezeigt werden, dass eine vermehrte Perfusion der grauen Substanz mit besseren exekutiven Funktionen einherging. Dieser Umstand war am ehesten der verbesserten Perfusion des rechten Thalamus und des linken Frontallappens zuzuschreiben. Außerdem zeigte sich bei einer intraindividuellen Reduktion der globalen Perfusion im Alter auch eine signifikante Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen. Strukturell konnte bei verminderter zerebraler Perfusion eine zerebrale Volumenminderung und eine Zunahme von Hyperintensitäten der weißen Substanz gesehen werden.

Auch in einer anderen Studie zeigten sich ähnliche Ergebnisse bezüglich kognitiver und struktureller Veränderungen assoziiert mit einer zerebralen Minderperfusion. Strukturell äußerte sich eine verminderte globale zerebrale Perfusion in Form von einem kleineren Gesamtvolumen des Gehirns und einem verminderten mittleren kortikalen Durchmesser. Hinsichtlich der Kognition erschien eine verminderte zerebrale Perfusion assoziiert mit einem schlechteren Abschneiden in verschiedenen neuropsychologischen Testungen, u.a. dem MMST, zu sein. Eine verminderte Durchblutung des Frontallappens zeigte sich zudem korreliert mit schlechteren exekutiven und Gedächtnisfunktionen. Die verminderte Durchblutung des Temporallappens hingegen korrelierte mit einem schlechteren verbalen episodischen Gedächtnis.<sup>52</sup>

Eine weitere Studie aus dem Jahre 2014 befasste sich mit der zerebralen Perfusion abhängig vom individuellen vaskulären Risikoprofil. Hierbei galten als vaskuläre Risikofaktoren

die arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Vorhofflimmern, Transiente Ischämische Attacken (TIA) oder kleinere ischämische Schlaganfälle (minor stroke) in der Vorgeschichte, oder ein aktiver Nikotinabusus. Die Studienprobanden wurden hierbei in zwei Gruppen eingeteilt, um diejenigen mit geringem vaskulärem Risikoprofil (0-1 der genannten vaskulären Risikofaktoren) von jenen mit größerem vaskulärem Risikoprofil ( $\geq 2$  der genannten vaskulären Risikofaktoren) unterscheiden zu können. Bei der Gruppe mit dem größeren vaskulären Risikoprofil konnte ein signifikant reduzierter kortikaler Blutfluss gesehen werden, welcher in der Gruppe mit geringerem Risiko nicht bestand. Zudem erschien der verminderte Blutfluss in ebendieser Gruppe mit einer schlechteren kognitiven Leistung einherzugehen.<sup>53</sup>

Auch bei einer spezifischen Betrachtung der Alzheimer-Demenz fällt auf, dass die zerebrale Perfusion wahrscheinlich eine wichtige Komponente im Rahmen der Krankheitsentstehung und Progression spielt. So lässt sich bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz bereits in frühen Stadien eine kortikale zerebrale Perfusionsverminderung von bis zu 25% feststellen, wobei die genaue Ursache hierfür bislang unklar ist.<sup>54</sup> Diskutiert als auslösende Faktoren werden die Konstriktion von zerebralen Arteriolen, die beschleunigte Verminderung der vaskulären Dichte im Gehirn, die Veränderung von neuronalen Aktivitätsmustern<sup>54</sup> sowie eine Störung der Blut-Hirn-Schranke.<sup>55</sup> So führen Amyloid beta-Monomere in zerebralen Arteriolen zu einer Vasokonstriktion und können hierdurch zu einer Reduktion des zerebralen Blutflusses führen.<sup>54</sup> Insgesamt bestehen aber nicht nur Hinweise auf eine beeinträchtigte zerebrale Perfusion bei Alzheimer-Patienten, sondern auch Hinweise auf eine beeinträchtigte Regulierung des zerebralen Blutflusses. Veränderungen des zerebralen Blutflusses, die aufgrund von Blutdruckveränderungen, von CO<sub>2</sub>-Inhalation oder von veränderter lokaler neuraler Aktivität ausgelöst werden, sind bei der Alzheimer-Demenz abgeschwächt. Somit ist bei der Alzheimer-Demenz nicht nur der zerebrale Blutfluss vermindert, sondern auch dessen dynamische Regulation.<sup>54</sup> Insgesamt kann eine Verminderung des zerebralen Blutflusses zur Akkumulation von Proteinen im Gehirn führen, so auch von Amyloid- $\beta$  und hyperphosphoryliertem Tau,<sup>52</sup> welche eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Alzheimer-Demenz spielen.

Vor allem die verminderte Perfusion zeigt sich assoziiert mit der kognitiven Beeinträchtigung, welche zur typischen Klinik der Alzheimer-Demenz gehört. So konnte auch bereits bei gesunden Patienten, bei welchen der zerebrale Blutfluss um 20% vermindert war, eine kognitive Verschlechterung – insbesondere der Aufmerksamkeit – festgestellt werden.<sup>54</sup>

Eine weitere Studie aus dem Jahre 2012 untersuchte den Zusammenhang des zerebralen Blutflusses und der Blutdruckamplitude des peripheren Blutdruckes mit der Abnahme kognitiver Funktionen. Hierfür wurden Probanden mit einer Alzheimer-Demenz mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Die Alzheimer-Probanden hatten im Vergleich zu den

nicht-dementen Probanden einen niedrigeren zerebralen Blutfluss sowie eine erniedrigte Blutdruckamplitude. Unabhängig von der Probandengruppe wiesen Probanden mit dem Apolipoprotein-E- $\epsilon$ 4-Genotyp eine niedrigere Blutdruckamplitude auf als Probanden, welche nicht Träger dieses Gens waren. Insgesamt schien ein verminderter zerebraler Blutfluss mit einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit zu korrelieren.<sup>56</sup>

Erste Veränderungen des zerebralen Blutflusses bei älteren Patienten mit einem hohen Risiko für eine Alzheimer-Demenz zeigen sich bereits vor dem Eintreten einer kognitiven Verschlechterung und einer Hirnatrophie.<sup>55</sup> Bei Patienten mit manifester Alzheimer-Demenz zeigt sich ferner in multiplen Studien ein Rückgang des globalen und regionalen zerebralen Blutflusses, v.a. im Cingulum, Precuneus, Parietallappen, und in inferioren Frontalregionen. Zusammengefasst erscheint es aktuell zwar unklar, ob ein reduzierter Blutfluss zumindest teilweise ursächlich für oder eher die Folge einer Alzheimer-Demenz ist,<sup>55</sup> wobei aber eine bestehende Assoziation zwischen Hypoperfusion und Kognitionsinderung offenkundig scheint.

In der vorliegenden Arbeit möchten wir die Frage beantworten, ob mithilfe eines kognitiven Stimulationsprogramms die kognitive Leistungsfähigkeit bei Alzheimer-Patienten verbessert werden kann und ob diese Verbesserung mit einer Veränderung der zerebralen Perfusion, gemessen mittels Arterial Spin Labeling (ASL), einhergeht.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Studienablauf

Das Ziel der Studie war es, bei Patienten mit einer leichten bis moderaten Alzheimer-Demenz ein kognitives Stimulationsprogramm durchzuführen, und anhand von Baseline- und Follow-Up-Testungen, bestehend aus neuropsychologischen Testungen und zerebraler MR-Tomographie, die Effekte, die hierbei erzielt werden können, herauszustellen.

Die Studie beruhte auf dem achtwöchigen kognitiven Stimulationsprogramm nach der Vorlage „NEUROvitalis sinnreich“, welches sich aus insgesamt 16 Einheiten zusammensetzt. Die Einheiten fanden somit zweimal wöchentlich statt und dauerten jeweils ca. 60 Minuten. Dem Training ging eine neuropsychologische Testung so wie eine MRT inklusive Perfusionsmessung mittels Arterial Spin Labeling als Baseline-Testung voraus. Im Rahmen der Baseline-Vorstellung wurden zudem biographische Daten der Teilnehmenden erhoben, so z.B. Schulbesuch in Jahren und Beruf. Im Anschluss an die achtwöchige kognitive Stimulationsphase wurde erneut eine neuropsychologische Testung durchgeführt, welche maximal 14 Tage nach Beendigung des kognitiven Stimulationstrainings stattfand. In diesem Zeitraum wurde ebenfalls eine erneute MRT-Untersuchung inklusive Perfusionsmessung durchgeführt. Gemeinsam stellten diese Untersuchungen die erste Follow-Up-Untersuchung dar. Zuletzt erfolgte eine zweite Follow-Up-Untersuchung nach einer Latenzphase von drei Monaten, in welcher kein kognitives Stimulationsprogramm erfolgte. Die zweite Follow-Up-Untersuchung bestand aus den zuvor angewandten neuropsychologischen Testungen. Eine erneute MRT-Untersuchung erfolgte in diesem Rahmen nicht. Abbildung 1 beinhaltet eine graphische Darstellung des Studienablaufes.

Zusätzlich zu der Probandengruppe, welche an dem kognitiven Stimulationsprogramm teilnahm, war initial zudem die Rekrutierung einer Kontrollgruppe geplant. Für diese war vorgesehen, dass sie dieselben Einschlusskriterien erfüllt wie die Probandengruppe, die an der kognitiven Stimulation teilnimmt. So sollten die gleichen Untersuchungen (neuropsychologische Testungen, MRT) in denselben zeitlichen Abständen an der Kontrollgruppe durchgeführt werden, ohne dass zwischenzeitlich ein jegliches kognitives Stimulationsprogramm durchgeführt wurde. Kurz nach dem Beginn der Rekrutierung der Kontrollgruppe kam es jedoch aufgrund von Einschränkungen aufgrund der COVID-Pandemie zu einer Verzögerung der Untersuchungen, sodass nicht genügend Kontrollprobanden für unsere Studie zur Verfügung standen. Nach Ende der Einschränkungen aufgrund der COVID-Pandemie war es aufgrund von Umbauarbeiten nicht mehr möglich, das MRT im Forschungszentrum Jülich für unser Projekt zu verwenden, sodass letztlich keine Kontrollgruppe für unsere Studie zur Verfügung stand.

**Abbildung 1: Studienablauf**



### 3.1.1. Datenerhebung im Rahmen der Baseline- und Follow-Up-Testungen

Die Anamnese und die neuropsychologische Eingangstestung erfolgten im Rahmen der Erstvorstellung der Probanden unmittelbar nach ausführlicher Aufklärung über den Studienablauf und nach Einwilligung der Probanden zur Studienteilnahme. Die Erstvorstellung erfolgte stets im Beisein von Angehörigen, damit die Probanden die Möglichkeit hatten, Rücksprache mit einer Bezugsperson zu halten, und ebenfalls, um demographische Daten fremdanamnestisch zu unterstützen. Aus diesem Grund waren die Angehörigen zu Beginn der Datenerhebung anwesend, mussten jedoch vor Beginn der neuropsychologischen Testungen den Raum verlassen. Die Durchführung der neuropsychologischen Testungen erfolgte standardisiert und durch zwei wissenschaftliche Mitarbeiterinnen in Räumlichkeiten der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln. Die Dauer der Anamnese und der neuropsychologischen Testungen betrug ca. 1,5-2 Stunden. Der Zeitpunkt der Baseline-Testung war ca. 14 Tage vor Beginn des kognitiven Stimulationstrainings. Die erste Follow-Up-Testungen erfolgte maximal 14 Tage, die zweite Follow-Up-Testung ca. 3 Monaten nach Abschluss des kognitiven Stimulationstrainings.

### 3.2. Rekrutierung der Probanden

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte anhand von Patienten, welche bei bestehender Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung in der Klinik und Poliklinik für Neurologie bzw. für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Köln bereits vorstellig geworden waren. Potentielle Probanden wurden telefonisch kontaktiert, und bei Interesse an einer Studienteilnahme wurde ein Termin zur Erstvorstellung festgelegt. Hierbei erfolgte zunächst die Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie. Bei einer vorliegenden Eignung und Einwilligung der Patienten in die Studienteilnahme sowie der Bereitschaft der Angehörigen den Transport zu den wöchentlichen Terminen zu gewährleisten, erfolgten ein Anamnesegespräch und eine neuropsychologische Testung sowie die Festlegung des MRT-Termins. Insgesamt willigten 16 der kontaktierten Patienten ein, an der Studie teilzunehmen.

Von diesen konnten bzw. wollten jedoch nur zwölf Teilnehmer auch eine MRT-Untersuchung durchführen lassen, sodass die übrigen vier für unsere Studie nicht infrage kamen. Die verbliebenen zwölf Teilnehmer führten die Studienteilnahme wie geplant durch, sodass bei allen Probanden sowohl neuropsychologische Testdaten als auch MRT-Daten vor und nach Durchführung des kognitiven Stimulationsprogramms erhoben wurden.

Im Rahmen der Rekrutierung der initial geplanten Kontrollgruppe konnten nur zwei Probanden in unsere Studie eingeschlossen werden. Anschließend war aufgrund der COVID-19-Pandemie ein Abbruch der weiteren Probandenrekrutierung notwendig. Nach Ende der Einschränkungen im Rahmen der COVID-19-Pandemie war aufgrund von Umbauarbeiten im Forschungszentrum Jülich eine weitere Nutzung des MRT-Gerätes nicht möglich, sodass wir die Rekrutierung von Probanden für unsere Kontrollgruppe beendeten und von einer Kontrollgruppe für unsere Studie absahen.

### **3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Eine Studienteilnahme war möglich für Patienten, welche mindestens 50 Jahre alt waren und eine leichte bis moderate Alzheimer-Demenz vorwiesen. Die Diagnose der Alzheimer-Demenz sollte hierbei als Voraussetzung zur Studienteilnahme nicht nur auf dem klinischen Bild basieren, sondern zusätzlich durch einen Alzheimer-typischen Biomarker-Nachweis im Liquor oder ein Alzheimer-typisches Bild im PET unterstützt werden. Die klinische Ausprägung der Alzheimer-Demenz wurde anhand des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) erfasst, wobei ein MMST-Wert von 10-26 als leicht bis moderat gilt und somit als Einschlusskriterium fungierte.

Eine Voraussetzung für die Studie war zudem die Einwilligung in die Teilnahme durch die Patienten oder bei fehlender Einwilligungsfähigkeit der Patienten durch die gesetzlichen Betreuer oder Bevollmächtigten.

Außerdem musste bei den Patienten der Ausschluss einer anderen zentralnervösen oder psychiatrischen Erkrankung, eines Substanzabusus in den letzten drei Jahren, einer schweren depressiven Symptomatik, einer lebensbedrohlichen Erkrankung und einer relevanten physischen Einschränkung vorliegen. Das Ausschließen einer erheblichen depressiven Symptomatik erfolgte anhand der Geriatric Depression Scale (GDS); eine Punktzahl kleiner oder gleich zehn galt als Einschlusskriterium für die Studie. Die Patienten mussten für eine Studienteilnahme ein uneingeschränktes oder ausreichend korrigiertes Seh- und Hörvermögen haben, um problemlos an den Aktivitäten des kognitiven Stimulationstrainings teilnehmen zu können. Zudem war es notwendig, dass die Patienten sich uneingeschränkt auf Deutsch verständigen konnten, da die kognitiven Stimulationseinheiten in deutscher Sprache abgehalten wurden. Zusätzlich bestanden weitere Ausschlusskriterien

bezüglich der Durchführung der MRT-Untersuchungen. Hierzu gehörten z.B. implantierte Herzschrittmacher oder Medikamentenpumpen, nicht-entfernbar Metallteile im Körper, Tätowierungen, Platzangst, schwere Schmerzsyndrome im Rücken- oder Halsbereich, oder eine Schwangerschaft.

Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie und für die MRT-Fähigkeit sind im Folgenden aufgelistet.

#### Einschlusskriterien für die Studie:

- Personen, die älter als 50 Jahre sind
- Personen weiblichen oder männlichen Geschlechts
- Ambulante Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz gemäß MMST-Wert (10 bis 26 Punkte)
- Einwilligung in die Teilnahme (durch die Person selbst oder bei Einschränkung der Einwilligungsfähigkeit durch einen gesetzlichen Vertreter bzw. einen Bevollmächtigten)
- Angehörige, die bereit sind, an dem Projekt in dem vorgesehenen Umfang mitzuwirken (Transport der Patienten zweimal wöchentlich, mögliche Konsultation bei Rückfragen)
- Uneingeschränkte oder ausreichend korrigierte Seh- und Hörfähigkeit

#### Ausschlusskriterien für die Studie:

- Personen mit weiteren relevanten Erkrankungen des Zentralnervensystems oder mit relevanten psychiatrischen Erkrankungen
- Personen mit Drogen-/Alkoholabusus in den letzten drei Jahren
- Personen mit schwerer depressiver Symptomatik gemäß GDS-Wert (>10 Punkte)
- Personen mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung
- Physische Einschränkungen, welche die Teilnahme an der Studie einschränken

#### Ausschlusskriterien für die Durchführung einer MRT-Untersuchung:

- Herzschrittmacher oder andere implantierte Stimulationsgeräte
- Infusionsgerät / Medikamentenpumpe
- Nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper (z.B. künstliches Gebiss, Zahnspange, Stents, Gefäßclips, Gelenkendoprothesen außer Knie-TEP, chirurgische Schrauben oder Platten außer unterhalb des Hüftgelenks, Metallsplitter)
- Tätowierungen
- Platzangst, Schmerzsyndrome in Rücken- oder Nackenbereich
- Schleifarbeiten an metallischen Gegenständen in der letzten Woche vor der MRT-Untersuchung
- Schwangerschaft

### **3.3. Kognitives Stimulationsprogramm: „NEUROvitalis sinnreich“**

Das kognitive Stimulationsprogramm fand, wie bereits zuvor beschrieben, zweimal wöchentlich über acht Wochen an gleichbleibenden Wochentagen in konstanten Kleingruppen statt. Somit erhielt jeder Patient insgesamt sechzehn Mal eine jeweils ca. einstündige kognitive Stimulationseinheit unter Anleitung einer gleichbleibenden wissenschaftlichen Mitarbeiterin. Jede der Trainingseinheiten, welche sowohl eine kognitive Anregung, als auch eine soziale Interaktion unter den teilnehmenden Probanden in spielerischer Form anstrebte, beruhte auf dem kognitiven Trainingsprogramm „NEUROvitalis sinnreich“. Dieses basiert auf dem ursprünglich entwickelten Trainingsprogramm „NEUROvitalis“,<sup>57,58</sup> welches für ältere gesunde Patienten und für Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen bzw. mit bereits beginnender Demenz entwickelt wurde.<sup>58</sup> Die Modifikation von „NEUROvitalis sinnreich“ erfolgte dahingehend, dass kompliziertere Elemente aus „NEUROvitalis“ an die Bedürfnisse von Demenz-Patienten angepasst wurden, sodass die Aufgaben weniger komplex sind. Zudem sind neue Komponenten hinzugekommen, die bei Demenz-Patienten eine wichtige Rolle spielen, z.B. die Aktivierung des biographischen Gedächtnisses.<sup>59</sup>

Im Rahmen des kognitiven Stimulationsprogramms mittels „NEUROvitalis sinnreich“ wurden bei jeder Einheit unterschiedliche Arten der Stimulation angewandt. Die Struktur der Sitzungen war immer analog aufgebaut. So begann jede Einheit mit einer momentanen persönlichen Stimmungserfassung seitens der Probanden als Eingangsritual in Form eines Stimmungsbarometers, auf die eine kognitive Übung folgte, welche exekutive Funktionen, Sprache, Gedächtnis oder soziale Kompetenzen anregte und den ersten Hauptteil einer jeden Trainingseinheit darstellte. Darauf folgte eine etwa zehnminütige Auflockerungsphase, in welcher die Probanden die Möglichkeit hatten, sich zu entspannen, um sich auf die zweite Hauptphase vorzubereiten. Dies erfolgte anhand von kleinen Bewegungsübungen, Achtsamkeitsaufgaben oder Methoden der progressiven Muskelentspannung. Die zweite Hauptphase wiederum bestand aus einer multisensorischen, also einer taktilen, auditiven oder olfaktorischen Stimulation, oder aus einer Anregung der Mimik, Gestik oder der Körpersprache sowie der Praxie. Beispielsweise mussten die Probanden versuchen, Gerüche zu identifizieren, oder kleine Bewegungen im Rahmen einer kurzen Geschichte nachzuahmen. Das Ende jeder Trainingseinheit stellte wieder eine momentane Stimmungserfassung mittels Stimmungsbarometer seitens der Probanden in Form eines Ausgangsrituals dar.

### **3.4. Neuropsychologische Testungen**

#### Mini-Mental-Status-Test (MMST):

Anhand des Mini-Mental-Status-Test (MMST) können kognitive Fähigkeiten der Patienten

erfasst werden, indem in Form von kurzen Fragestellungen verschiedene Kategorien, z.B. räumliche und zeitliche Orientierung, Kopfrechnen und Lesen, geprüft werden. Der Test besteht aus 11 Aufgaben und kann in ca. 10 Minuten durchgeführt werden.<sup>60</sup> Er dient einem routinemäßigen Gebrauch und hat sich als Screeningmethode in der Demenzdiagnostik etabliert.<sup>61</sup> Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte. Ab einem Wert von  $\leq 26$  bietet der MMST einen Hinweis auf eine bestehende leichte Demenz, bei Werten  $\leq 19$  auf eine mittelgradige, und bei Werten  $\leq 9$  auf eine schwere Demenz. Ein MMST-Gesamtwert von 10 – 26 Punkten, wie in den Einschlusskriterien der vorliegenden Studie definiert, ist folglich vereinbar mit einer leichten bis moderaten Demenz. Der MMST wurde aufgrund seiner Eignung als Screeningmethode im Rahmen dieser Studie, wie zuvor bereits beschrieben, nur als Einschlusskriterium verwendet. Eine Beachtung der MMST-Werte im Rahmen der Auswertung fand daher nicht statt.

#### Geriatric Depression Scale (GDS):

Die Geriatric Depression Scale (GDS)<sup>62</sup> ist ein Screeningmittel für Depressionen und besteht aus 15 Fragen bezüglich einer depressiven Symptomatik, welche mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können.<sup>63</sup> Darunter befinden sich unter anderem Fragen zu Zufriedenheit, Hilflosigkeit, Sorgen und Wertlosigkeit in den letzten vier Wochen.<sup>63</sup> Hierbei kann maximal eine Punktzahl von 15 Punkten erreicht werden. Eine Punktzahl von  $< 11$  spricht für die Abwesenheit einer depressiven Symptomatik, eine Punktzahl von 11-15 hingegen spricht für eine wahrscheinliche Depression.<sup>63</sup> Eine Punktzahl von maximal 10 Punkten diene somit als ein Einschlusskriterium für unsere Studie. Eine Beachtung der GDS-Werte im Rahmen der Auswertung fand nicht statt.

#### Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition (ADAS-Cog):

Die Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog)<sup>64</sup> erlaubt die Erfassung von kognitiven Fähigkeiten des Patienten anhand von elf Summenscores,<sup>65</sup> von denen sieben auf Aufgaben basieren, welche der Patient selbst bearbeiten muss. Die weiteren vier Summenscores basieren auf Fragen, welche der Testleiter mit Hinblick auf das Gespräch und die Verhaltensbeobachtung des Patienten beurteilt.

Zwei der sieben Teilaufgaben beinhalten Merkübungen mit Wortkarten, welche die mnestischen Fähigkeiten des Patienten eruieren sollen. Dabei beinhaltet der „Word Recall Test“ zehn Wörter, welche vom Patienten laut vorgelesen und anschließend erinnert werden sollen. Beim „Word Recognition Task“ sollen zwölf Wörter laut vorgelesen und anschließend in einem weiteren Stapel aus Wortkarten mit insgesamt 24 Wörtern erkannt werden.<sup>65</sup> Weitere Teilaufgaben beinhalten das Benennen aller fünf Finger sowie von zwölf Bildkarten mit alltäglichen Gegenständen, das Befolgen von Anweisungen wie z.B. das Schließen einer

Faust, das Nachzeichnen geometrischer Figuren, das simulierte Versenden eines Briefes mit Briefmarke und Anschrift an den Patienten selbst, und kurze Fragen zur Orientierung zu Ort, Zeit und Person.<sup>65</sup> Abschließend werden durch den Interviewer verschiedene Fähigkeiten des Patienten bewertet. Die Bewertung soll hierbei auf einer zum Abschluss durchgeführten, ca. zehnmütigen Unterhaltung beruhen. Bewertet werden die Kategorien freies Sprechen, Wortverständnis und Wortfindungsstörungen. Außerdem wird eingeschätzt, ob eine Tendenz zum Vergessen der Testanweisungen im Rahmen der zuvor durchgeführten Aufgabenteile besteht.

Insgesamt können mittels ADAS-Cog die Subskalen Gedächtnis, Sprache, Orientierung und Praxie geprüft werden.<sup>65</sup> Diese werden berechnet aus den einzelnen Ergebnissen der Summenscores. In die Subskala Gedächtnis mit einberechnet werden die Ergebnisse der beiden Aufgaben zur freien Reproduktion und Wort-Wiedererkennung. In das Ergebnis der Subskala Orientierung und Praxie gehören das Benennen, das Befolgen von Anweisungen, das Nachzeichnen geometrischer Figuren, Vorstellungsvermögen und Orientierung. Der letzten Subskala der Sprache zugehörig sind die Bewertungen des Testleiters hinsichtlich der sprachlichen Ausdrucksfähigkeit, der Wortfindungsstörungen in der Spontansprache, und des Sprachverständnisses.

Insgesamt können bei dem ADAS-Cog 70 Punkte erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl für ein größeres kognitives Defizit spricht.<sup>65</sup>

### **3.5. Datenpräprozessierung und statistische Analyse**

#### **3.5.1. Erhebung und Präprozessierung der zerebralen Perfusionsdaten**

Die zerebrale MRT, welche bei fehlenden Kontraindikationen bei allen Patienten durchgeführt werden konnte, wurde im Forschungszentrum Jülich aufgenommen und diente zum Vergleich des Zustandes vor und nach dem kognitiven Stimulationsprogramm. Es wurde aus diesem Grund zu zwei Zeitpunkten, nämlich vor Beginn und nach Abschluss des kognitiven Stimulationsprogramms (Baseline- und erste Follow-Up-Testung), durchgeführt.

Es wurden zahlreiche Sequenzen gemessen, um MRT-basierte Parameter zu erfassen und um die Hirnanatomie (MRPAGE) und die Perfusion (ASL) darzustellen. Des Weiteren wurden auch FLAIR-Aufnahmen und TOF-Angiographien (ohne Kontrastmittel) getätigt, welche einen Ausschluss anderer relevanter neurologischer Pathologien bezweckten.

Die Aufnahmen wurden mittels einem MAGNETOM Trio-Gerät mit drei Tesla von Siemens durchgeführt. Die strukturellen T1-Bilder wurden mittels rapid gradient echo imaging aufgenommen. Die Präprozessierung der MRT-Bilder erfolgte mittels der CONN-Toolbox Version 17.f.<sup>66</sup> Hierbei wurden die ersten vier Bilder von insgesamt 155 entfernt, um ein

Gleichgewicht für ein besseres MR-Signal zu erreichen.

Die Parameter bezüglich der Kopfbewegung während der MRT-Untersuchung wurden bei jedem Probanden in Augenschein genommen und bei einer relativen Verschiebung von mindestens +/- 3mm herausgerechnet. Um bewegungsbezogene Artefakte<sup>67</sup> zu berücksichtigen, wurde für das Frame-Wise Displacement as per Jenkinson<sup>68</sup> eine Kovariate erstellt und dem Modell hinzugefügt.

Die Perfusionsbilder wurden durch eine pseudokontinuierliche ASL (pCASL) analysiert. Die Prozessierung der ASL-Bilder erfolgte mittels der SPM8-Software und der ASL-Toolbox (Version von 2015). Das Zentrum von jedem Bild wurde zunächst in den Ursprungszustand versetzt und alle Drehungen wurden auf null gesetzt. Das erste ASL-Bild wurde als Referenz ausgewählt. Alle weiteren ASL-Bilder wurden anschließend im Vergleich zum diesem koregistriert. Die ASL-Bilder wurden, durch einen Vergleich mit den T1-gewichteten MR-Bildern der gleichen Probanden, für jeden Probanden neu ausgerichtet. Eine Glättung (smoothing) der ASL-Bilder erfolgte mit einem 8mm Gaussian kernel. Aus den präprozessierten T1-Bildern wurde eine Maske erstellt, welche verwendet wurde, um out-of-brain voxels auszuschließen.

Ziel der MRT-Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit war es, durch die Perfusionsanalysen mittels ASL vor und nach dem kognitiven Stimulationstraining Aussagen darüber zu treffen, ob und inwiefern sich die zerebrale Perfusion bei Alzheimer-Patienten durch die kognitive Stimulation verändern kann.

Als Signifikanzniveau für alle statistischen Analysen wurden 5% festgelegt, sodass  $p < 0,05$  als signifikant und  $p < 0,001$  als hoch signifikant galt.

### **3.5.2. Analyse der zerebralen Perfusionsdaten**

Zur besseren Übersichtlichkeit der Hirnregionen und zur Analyse der regionalen Perfusion wurde der Brainnetome Atlas verwendet. Dieser beinhaltet 274 Hirnareale, sog. Regions of Interest (ROIs), wovon 210 kortikal, 36 subkortikal und 28 zerebellär sind. Die Einteilung basiert auf funktionellen Bildgebungsverfahren.<sup>69</sup> Die funktionelle Charakterisierung der ROIs im Brainnetome Atlas erfolgt anhand der BrainMap-Datenbank (<http://www.brainmap.org>) und der dazugehörigen Taxonomie in u.a. ‚Behavioral Domains‘. Diese werden unterteilt in kognitive (Cognition), motorische (Action), emotionale (Emotion), interozeptive (Interoception) und perzeptive (Perception) Kategorien.<sup>69</sup>

Mit einem paired samples T-Test mit IBM SPSS Statistics 25 wurde der Unterschied der Perfusionswerte im MRT, welche aus der ASL-Toolbox exportiert wurden, für jede ROI vor und nach der kognitiven Stimulation verglichen. Bei fehlender Normalverteilung erfolgte zudem ein Bootstapping (Bootstrap for paired samples test) mittels IBM SPSS Statistics 25 mit einer Anzahl von 1000 Stichprobenwiederholungen. Es wurden anschließend alle ROIs, die eine

signifikante Veränderung der Perfusion im Vergleich zwischen vor und nach der kognitiven Stimulation zeigten, bestimmt. Nur diese ROIs mit signifikanten Perfusionsunterschieden wurden im weiteren Verlauf für die Korrelationsanalysen zwischen Perfusionsdaten und kognitiven Testergebnissen (ADAS-Cog) verwendet.

### **3.5.3. Analyse der behavioralen Daten und Korrelationsanalysen mit den Perfusionsdaten**

Die deskriptiven statistischen Analysen der demographischen Daten und der Ergebnisse in den neuropsychologischen Testungen erfolgten mittels IBM SPSS Statistics 25. Zudem erfolgte eine Prüfung der Werte auf eine Normalverteilung, wofür der Shapiro-Wilk-Test<sup>70</sup> verwendet wurde. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße wurden mögliche Ausreißer in der Datenanalyse nicht eliminiert, sondern im Rahmen einer interindividuellen Variabilität gewertet.

Im Weiteren wurde die Korrelation der neuropsychologischen Testergebnisse mit den zerebralen Perfusionswerten derjenigen ROIs untersucht, welche bereits in den Analysen einen signifikanten Perfusionsunterschied im Vergleich zwischen vor und nach dem kognitiven Stimulationsprogramm gezeigt hatten. Hierbei wurde sich zunächst bei fehlender Normalverteilung der Daten für eine Spearman-Korrelation entschieden. Aufgrund einer signifikanten Korrelation zwischen Alter und den ADAS-Cog Werten (e.g. bez. ADAS-Cog-Gesamtpunktzahl der Baseline-Untersuchung:  $r=-.658$ ,  $p=.02$ ), nicht aber zwischen Alter und Perfusion (alle  $p>.25$ ), wurde eine Semipartialkorrelation zwischen den um das Alter bereinigten ADAS-Cog-Werten und den Perfusionswerten berechnet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Analyse der demographischen Daten und Liquorbefunde

Die vorliegende Tabelle 1 sowie die Abbildungen 2 bis 5 bieten einen Überblick über die demographischen Daten und vorliegenden Liquorbefunde der Teilnehmer. Es nahmen insgesamt 12 Probanden an der Studie teil, hiervon waren insgesamt 8 männlich und 4 weiblich. Das mittlere Alter der Probanden betrug 70 Jahre, die Standardabweichung 7,874 Jahre. Der Schulbesuch wurde anhand von Schuljahren quantifiziert. Hierbei lag der Mittelwert bei insgesamt 10,5 Schuljahren mit einer Standardabweichung von 2,067 Jahren. Von den zwölf Probanden hatten 50% einen Hauptschulabschluss, 33,33% eine allgemeine Hochschulreife, und 16,66% einen Realschulabschluss. Die Krankheitsdauer seit dem Beginn der Diagnose Alzheimer-Demenz betrug im Mittel 3,166 Jahre.

**Tabelle 1: Demographische Daten und Liquorbefunde der Studienprobanden**

<b>Variablen</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>
<b>Anzahl teilnehmender Probanden (N)</b>	12
<b>Geschlecht: absolute Anzahl (%)</b>	8 männlich (66,7%), 4 weiblich (33,3%)
<b>Alter: Mittelwert +/- Standardabweichung</b>	70 +/- 7,874 Jahre
<b>Alter: Minimum – Maximum (Range)</b>	60 – 84 Jahre (24 Jahre)
<b>Schulbesuch: Mittelwert +/- Standardabweichung</b>	10,5 +/- 2,067 Jahre
<b>Schulbesuch: Minimum – Maximum (Range)</b>	8 – 13 Jahre (5 Jahre)
<b>Schulbesuch: Hauptschulabschluss (%)</b>	6 Probanden (50%)
<b>Schulbesuch: Realschulabschluss (%)</b>	2 Probanden (16,66%)
<b>Schulbesuch: Allgemeine Hochschulreife (%)</b>	4 Probanden (33,33%)
<b>Krankheitsdauer in Jahren: Mittelwert +/- Standardabweichung</b>	3,166 Jahre +/- 1.4 Jahre
<b>Krankheitsdauer in Jahren: Minimum – Maximum (Range)</b>	1 – 7 Jahre (6 Jahre)
<b>Gesamt-Tau: Mittelwert +/- Standardabweichung (pg/ml)</b>	586,95 +/- 388,96
<b>Aß1-42: Mittelwert +/- Standardabweichung (pg/ml)</b>	497,49 +/-181,31
<b>pTau: Mittelwert +/- Standardabweichung (pg/ml)</b>	98,67 +/-35,04

Abbildung 2: Altersverteilung der Studienprobanden

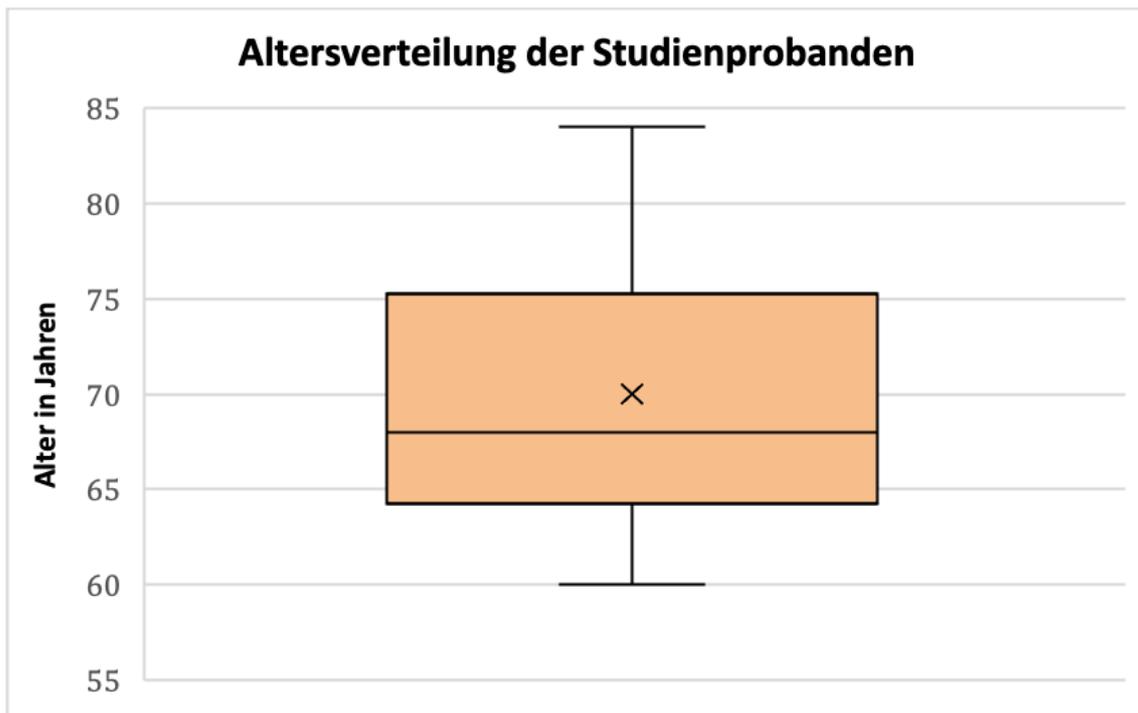


Abbildung 3: Geschlechterverteilung der Studienprobanden

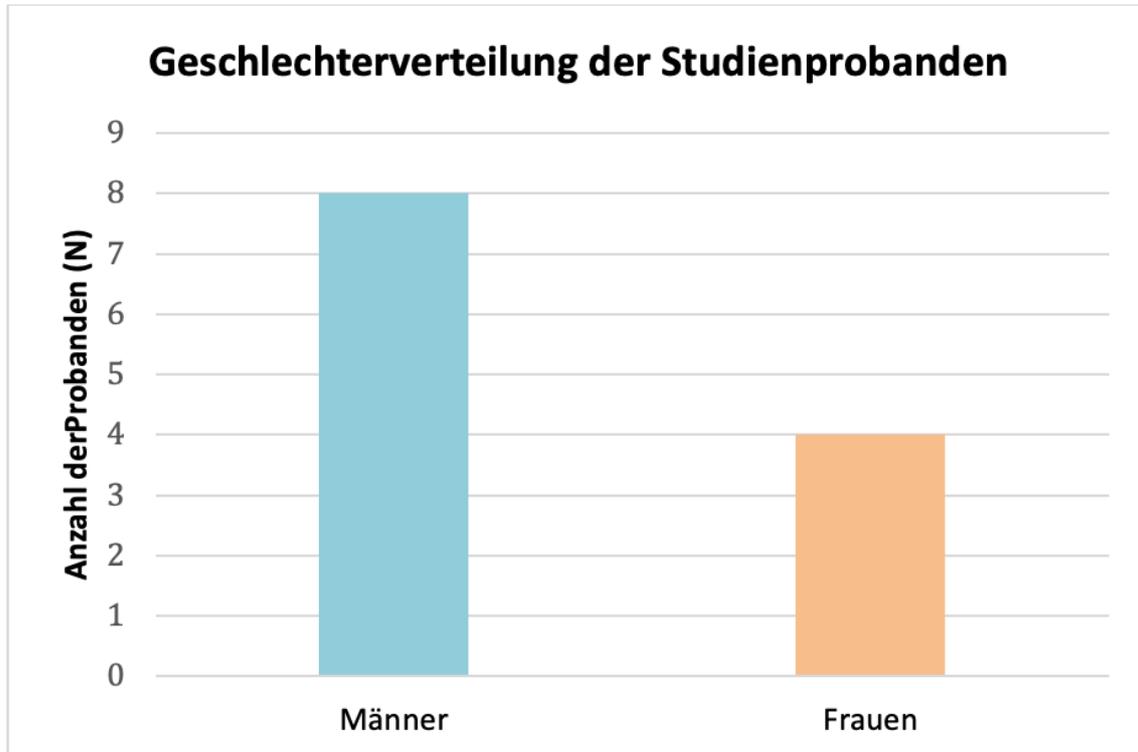


Abbildung 4: Dauer des Schulbesuchs der Studienprobanden

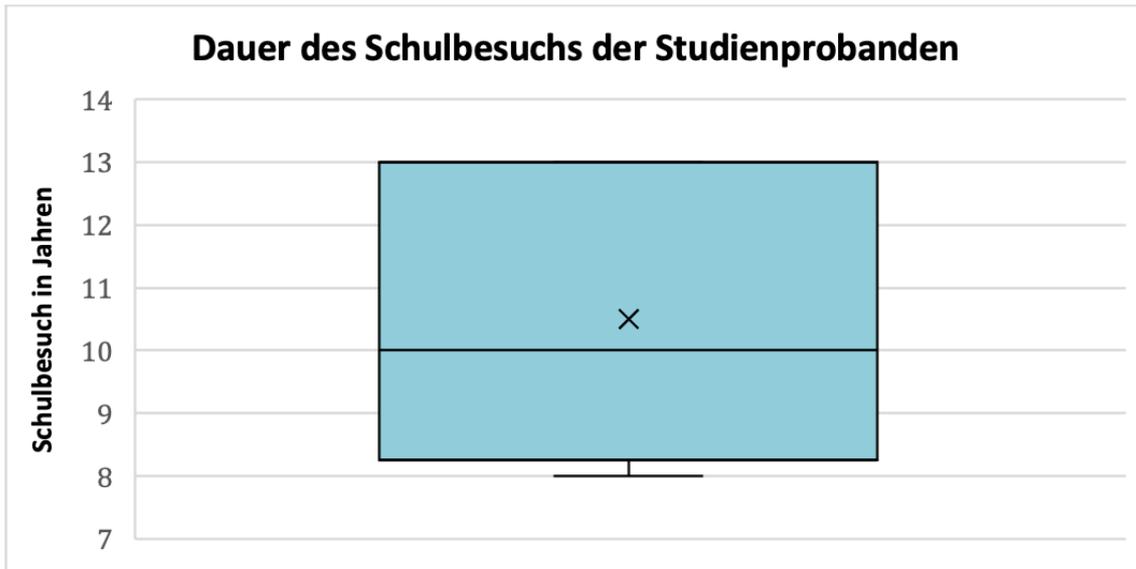
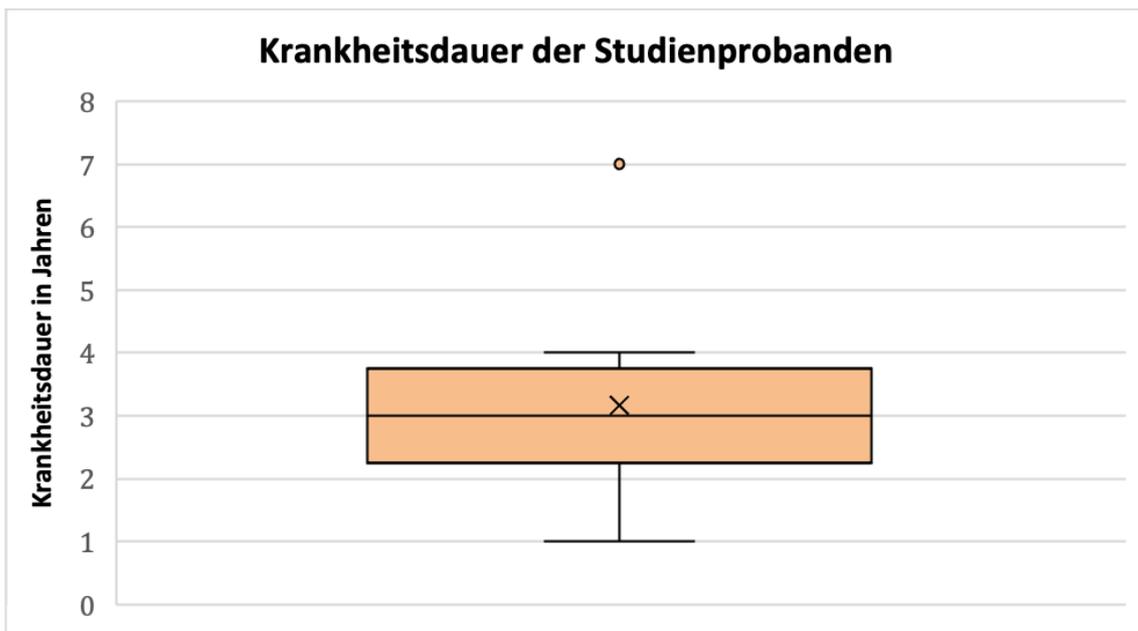


Abbildung 5: Krankheitsdauer der Studienprobanden



## 4.2. Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen

### 4.2.1. Deskriptive Statistik der MMST- und GDS-Ergebnisse

Der MMST- und der GDS-Wert wurden ausschließlich in den Baseline-Testungen bestimmt, da sie, wie bereits zuvor beschrieben, als Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie herangezogen wurden. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse des MMST und in Tabelle 3 die der GDS der Baseline-Testung festgehalten.

Die Ergebnisse der MMST-Werte zeigen, dass der Mittelwert aller Teilnehmer in der Baseline-Testung 19 Punkte (SD 4,11) ergab, was das durchschnittliche Vorliegen einer mittelgradigen Demenzausprägung bedeutet.

Der GDS-Mittelwert betrug in der Baseline-Testung 2 (SD 1,79), somit war der Mittelwert entfernt von der Grenze von 10 Punkten als Hinweis auf eine depressive Symptomatik bzw. als Ausschlusskriterium.

**Tabelle 2: Deskriptive Statistik der MMST-Ergebnisse der Baseline-Testung**

<b>MMST – Baseline-Testung</b>	
<b>Mittelwert +/- Standardabweichung</b>	19 +/- 4,11
<b>Minimum – Maximum (Range)</b>	13 – 26 (13)

**Tabelle 3: Deskriptive Statistik der GDS-Ergebnisse der Baseline-Testung**

<b>GDS – Baseline-Testung</b>	
<b>Mittelwert +/- Standardabweichung</b>	2 +/- 1,79
<b>Minimum – Maximum (Range)</b>	0 – 6 (6)

#### **4.2.2. Deskriptive Statistik und T-Tests der ADAS-Cog-Ergebnisse**

Der ADAS-Cog lässt sich, wie bereits zuvor beschrieben, auf elf Summenscores zurückführen, welche zusammengefasst werden können in die drei Subskalen Gedächtnis, Orientierung und Praxie, und Sprache. Für die Analysen wurden die Ergebnisse der drei beschriebenen Subskalen sowie die Gesamtpunktzahl des ADAS-Cog-Tests herangezogen. In Tabelle 4 sind diese Ergebnisse deskriptiv für die Baseline-Testungen und in Tabelle 5 und Tabelle 6 für die erste und die zweite Follow-Up-Testung zusammengefasst.

In den Tabellen 7-9 sind die Vergleiche der Ergebnisse der ADAS-Cog-Testungen im Rahmen der Baseline-, der ersten und der zweiten Follow-Up-Untersuchung mittels T-Test dargestellt. Hierbei zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied ( $p=.04995$ ) in der Subskala Gedächtnis zwischen den Ergebnissen der Baseline-Testung und der ersten Follow-Up-Testung. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subskala Orientierung und Praxie zwischen den Ergebnissen der ersten und der zweiten Follow-Up-Testung ( $p=.013$ ). Ansonsten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den ADAS-Cog-Ergebnissen der Subskalen und der Gesamtpunktzahl.

**Tabelle 4: Deskriptive Statistik der ADAS-Cog-Ergebnisse der Baseline-Testung**

<b>ADAS-Cog-Untergruppen</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>
<b>ADAS-Cog: Gesamtpunktzahl</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	27,58 +/- 9,7
- Minimum – Maximum (Range)	16 – 47 (31)
<b>ADAS-Cog: Subskala Gedächtnis</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	14,58 +/- 2,353
- Minimum – Maximum (Range)	10 – 18 (8)
<b>ADAS-Cog: Subskala Orientierung und Praxie</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	8,17 +/- 4,859
- Minimum – Maximum (Range)	2 – 17 (15)
<b>ADAS-Cog: Subskala Sprache</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	3,17 +/- 3,589
- Minimum – Maximum (Range)	0 – 11 (11)

**Tabelle 5: Deskriptive Statistik der ADAS-Cog-Ergebnisse der ersten Follow-Up-Testung**

<b>ADAS-Cog-Untergruppen</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>
<b>ADAS-Cog: Gesamtpunktzahl</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	24,92 +/- 12,221
- Minimum – Maximum (Range)	12 – 46 (34)
<b>ADAS-Cog: Subskala Gedächtnis</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	13,17 +/- 3,129
- Minimum – Maximum (Range)	8 – 17 (9)
<b>ADAS-Cog: Subskala Orientierung und Praxie</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	7,25 +/- 6,426
- Minimum – Maximum (Range)	1 – 20 (19)
<b>ADAS-Cog: Subskala Sprache</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	2,67 +/- 2,708

- Minimum – Maximum (Range) 0 – 8 (8)

**Tabelle 6: Deskriptive Statistik der ADAS-Cog-Ergebnisse der zweiten Follow-Up-Testung**

<b>ADAS-Cog-Untergruppen</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>
<b>ADAS-Cog: Gesamtpunktzahl</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	27,58 +/- 12,559
- Minimum – Maximum (Range)	9 – 47 (38)
<b>ADAS-Cog: Subskala Gedächtnis</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	12,92 +/- 2,906
- Minimum – Maximum (Range)	8 – 17 (9)
<b>ADAS-Cog: Subskala Orientierung und Praxis</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	9,75 +/- 6,225
- Minimum – Maximum (Range)	1 – 20 (19)
<b>ADAS-Cog: Subskala Sprache</b>	
- Mittelwert +/- Standardabweichung	3,25 +/- 3,223
- Minimum – Maximum (Range)	0 – 10 (10)

**Tabelle 7: Vergleich der ADAS-Cog-Ergebnisse der Baseline- und der ersten Follow-Up-Testung mittels T-Test**

<b>ADAS-Cog-Subgruppen</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Bootstrap – Sig.</b>	<b>Lower CI</b>	<b>Upper CI</b>
<b>Gedächtnis</b>	2,281	11	0,04995	,333	2,667
<b>Orientierung und Praxis</b>	1,024	11	,322	-,833	2,750
<b>Sprache</b>	,838	11	,423	-,529	1,500
<b>Gesamtpunktzahl</b>	1,771	11	,102	-,166	5,667

**Tabelle 8: Vergleich der ADAS-Cog-Ergebnisse der ersten und der zweiten Follow-Up-Testung mittels T-Test**

ADAS-Cog-Subgruppen	t	df	Bootstrap - Sig.	Lower CI	Upper CI
Gedächtnis	,281	11	,791	-1,250	1,750
Orientierung und Praxis	-3,153	11	,013	-3,917	-1,083
Sprache	-1,343	11	,227	-1,333	,167
Gesamtpunktzahl	-1,823	11	,114	-5,250	-,245

**Tabelle 9: Vergleich der ADAS-Cog-Ergebnisse der Baseline- und der zweiten Follow-Up-Testung mittels T-Test**

ADAS-Cog-Subgruppen	t	df	Bootstrap - Sig.	Lower CI	Upper CI
Gedächtnis	1,909	11	,176	,417	3,417
Orientierung und Praxis	-1,827	11	,116	-3,083	-,083
Sprache	-,162	11	,861	-1,000	,833
Gesamtpunktzahl	,000	11	1,000	-3,000	3,083

#### **4.3. Analyse der zerebralen Perfusionsdaten mittels T-Tests**

Wie bereits zuvor beschrieben, erfolgte zunächst eine Betrachtung mittels T-Test, in welchen ROIs sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Perfusionsdaten der beiden MRT-Untersuchungen (Baseline- und erste Follow-Up-Untersuchung) zeigte. Hierbei ergaben sich aus insgesamt 274 ROIs nur 23 ROIs, welche einen signifikanten Perfusionsunterschied, nämlich eine Abnahme in der Perfusion nach erfolgter kognitiver Stimulation, zeigten, und in Tabelle 10 und 11 samt statistischen Ergebnissen aufgelistet wurden. Insgesamt bot der Großteil der übrigen ROIs ebenfalls eine Abnahme der Perfusion nach erfolgter kognitiver Stimulation, jedoch mit nicht-signifikanten Unterschieden. Nur insgesamt vier von 274 ROIs zeigten nach erfolgter kognitiver Stimulation eine Zunahme der Perfusion, ebenfalls ohne signifikanten Unterschied. Der Übersichtlichkeit halber wurden nur die ROIs mit signifikanten Perfusionsunterschieden im Weiteren dargestellt, da auch nur diese für die weiteren Korrelationsanalysen verwendet wurden. Die Lokalisationen dieser ROIs werden in Abbildung 6 dargestellt. In Tabelle 12 sind zudem die Funktionen der ROIs gemäß der BrainMap-Datenbank in Form der Behavioral Domains dargestellt.

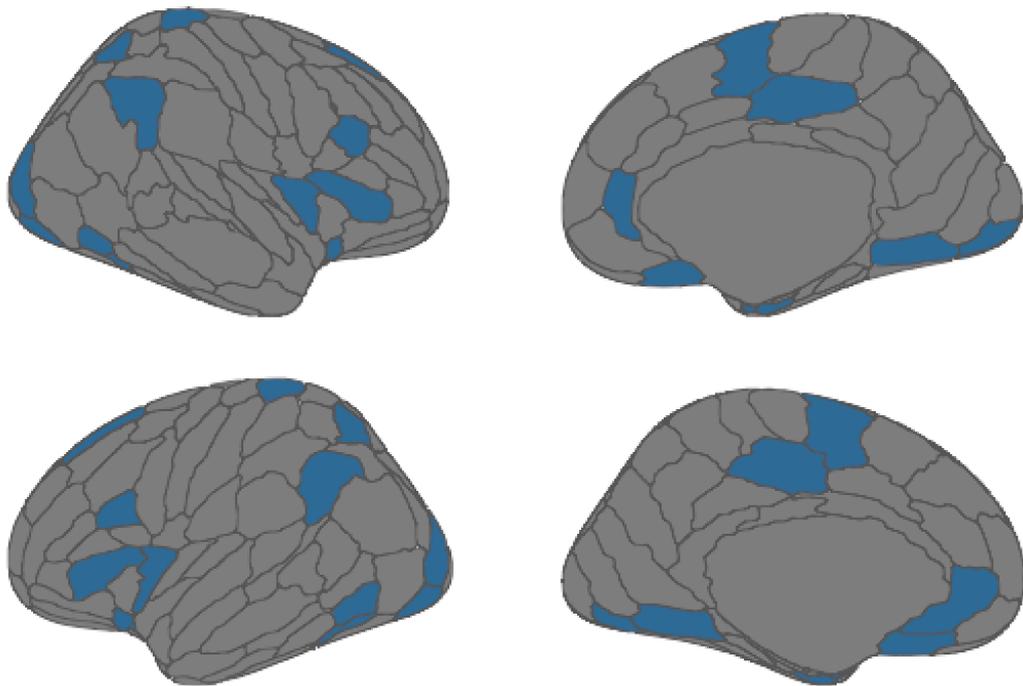
**Tabelle 10: Abkürzungen und vollständige Bezeichnungen der ROIs mit signifikantem Perfusionsunterschied zwischen den beiden MRT-Untersuchungen**

<b>Abkürzung der ROI</b>	<b>Genauere Bezeichnung der Hirnregion</b>
<b>ITG_R_7_2</b>	inferior temporal gyrus, part 2 (extreme lateroventral area 37), right
<b>PhG_R_6_5</b>	parahippocampal gyrus, part 5 (area T1), right
<b>IFG_R_6_5</b>	inferior frontal gyrus, part 5 (opercular area 44), right
<b>Amyg_R_2_2</b>	amygdala, part 2 (lateral amyg), right
<b>CG_R_7_7</b>	cingulate gyrus, part 7 (subgenual area 32), right
<b>SFG_R_7_5</b>	superior frontal gyrus, part 5 (medial area 6), right
<b>PhG_R_6_1</b>	parahippocampal gyrus, part 1 (rostral area 35/36), right
<b>OcG_R_4_4</b>	occipital gyrus, part 4 (inferior occipital gyrus), right
<b>Tha_L_8_8</b>	thalamus, part 8 (lateral prefrontal thalamus), left
<b>IPL_R_6_4</b>	inferior parietal lobule, part 4 (caudal area 40), right
<b>Tha_R_8_2</b>	thalamus, part 2 (medial premotor thalamus), right
<b>ITG_R_7_5</b>	inferior temporal gyrus, part 5 (ventrolateral area 37), right
<b>OrG_L_6_5</b>	orbital gyrus, part 5 (area 13), left
<b>PoG_R_4_4</b>	postcentral gyrus, part 4 (area1/2/3 trunk), right
<b>INS_L_6_6</b>	insular, part 6 (dorsal dysgranular insula), left
<b>SPL_L_5_5</b>	superior parietal lobule, part 5 (intraparietal area 7), left
<b>OcG_L_4_1</b>	occipital gyrus, part 1 (middle occipital gyrus), left
<b>CUN_L_5_1</b>	cuneus, part 1 (caudal lingual gyrus), left
<b>CG_L_7_6</b>	cingulate gyrus, part 6 (caudal area 24), left
<b>SFG_L_7_2</b>	superior frontal gyrus, part 2 (dorsolateral area 8), left
<b>IFG_L_6_1</b>	inferior frontal gyrus, part 1 (dorsal area 44), left
<b>CUN_L_5_4</b>	cuneus, part 4 (rostral lingual gyrus), left
<b>INS_R_6_2</b>	insular, part 2 (ventral agranular insula), right

**Tabelle 11: Vergleich der zerebralen Perfusionswerte der beiden MRT-Untersuchungen mittels T-Test (lediglich die ROIs mit signifikantem Perfusionsunterschied wurden aufgelistet)**

<b>Abkürzung der ROI</b>	<b>t</b>	<b>df</b>	<b>Lower CI</b>	<b>Upper CI</b>	<b>Bootstrap - Sig.</b>
ITG_R_7_2	2.387	11	0.240	1.651	0.029
PhG_R_6_5	2.486	11	0.413	1.855	0.035
IFG_R_6_5	2.387	11	0.355	2.210	0.037
Amyg_R_2_2	2.581	11	0.284	1.361	0.038
CG_R_7_7	2.509	11	0.445	2.381	0.038
SFG_R_7_5	2.231	11	0.121	1.591	0.038
PhG_R_6_1	2.384	11	0.208	1.452	0.039
OcG_R_4_4	2.327	11	0.191	1.646	0.039
Tha_L_8_8	2.351	11	0.206	1.870	0.041
IPL_R_6_4	2.342	11	0.148	1.533	0.041
Tha_R_8_2	2.415	11	0.251	1.475	0.042
ITG_R_7_5	2.382	11	0.183	1.668	0.042
OrG_L_6_5	2.366	11	0.344	1.675	0.042
PoG_R_4_4	2.232	11	0.104	1.616	0.043
INS_L_6_6	2.245	11	0.086	1.477	0.044
SPL_L_5_5	2.309	11	0.196	1.572	0.045
OcG_L_4_1	2.398	11	0.312	2.106	0.046
CUN_L_5_1	2.31	11	0.134	1.980	0.046
CG_L_7_6	2.25	11	0.190	1.571	0.046
SFG_L_7_2	2.391	11	0.308	1.905	0.047
IFG_L_6_1	2.368	11	0.173	1.763	0.047
CUN_L_5_4	2.2	11	0.215	1.543	0.048
INS_R_6_2	2.188	11	0.198	1.448	0.049

**Abbildung 6: Lokalisation der signifikanten ROIs in einer zerebralen Grafik<sup>a</sup>**



<sup>a</sup>Ganzhirndarstellung mit eingezeichneten ROIs entsprechend dem Brainnetome Atlas. Signifikante ROIs im Vergleich vor zu nach der kognitiven Stimulation sind blau markiert. Für Details siehe Tabellen 10, 11 und 12.

**Tabelle 12: Abkürzungen der ROIs und Funktionen dieser (in Form von Behavioral Domains gemäß BrainMap)**

Abkürzung der ROI	Behavioral Domains (BrainMap)
ITG_R_7_2	/
PhG_R_6_5	/
IFG_R_6_5	- Cognition: Time - Perception: Somesthesia - Pain
Amyg_R_2_2	- Emotion: Disgust, Anger, Happiness, Fear - Cognition
CG_R_7_7	- Perception: Somesthesia - Pain, Gustation - Cognition - Emotion
SFG_R_7_5	- Action: Execution, Inhibition, Imagination, Motor - Learning - Perception: Somesthesia, Vision - Motion

- PhG\_R\_6\_1** - Perception: Vision - Shape
- Cognition: Space
- OcG\_R\_4\_4** - Perception: Vision - Shape, Vision
- Cognition: Space, Language - Orthography
- Tha\_L\_8\_8** - Perception: Somesthesis - Pain
- Action: Execution, Execution - Speech
- IPL\_R\_6\_4** - Interoception: Bladder
- Cognition: Attention
- Perception: Vision - Motion, Somesthesis - Pain
- Action: Execution, Inhibition
- Tha\_R\_8\_2** - Perception: Somesthesis - Pain
- Action: Execution
- ITG\_R\_7\_5** /
- OrG\_L\_6\_5** - Interoception: Sexuality
- Perception: Olfaction
- Emotion: Sadness, Fear
- Cognition
- PoG\_R\_4\_4** - Perception: Somesthesis
- INS\_L\_6\_6** - Perception: Somesthesis - Pain, Gustation
- SPL\_L\_5\_5** - Cognition: Space, Attention, Reasoning, Memory - Working
- Perception: Vision - Motion
- OcG\_L\_4\_1** - Perception: Vision - Motion, Vision, Vision - Shape
- Cognition: Space, Language - Orthography
- CUN\_L\_5\_1** - Perception: Vision, Vision - Motion
- CG\_L\_7\_6** /
- SFG\_L\_7\_2** - Emotion
- Cognition: Social Cognition, Memory - Explicit
- IFG\_L\_6\_1** - Cognition - Memory: Working
- Cognition - Language: Speech, Semantics, Syntax, Phonology
- CUN\_L\_5\_4** /
- INS\_R\_6\_2** - Perception: Gustation
- Action: Inhibition

#### **4.4. Korrelation zwischen Perfusionsdaten und ADAS-Cog-Ergebnissen**

Da in den initialen Analysen das Alter einen Zusammenhang zu den ADAS-Cog-Werten aufwies, nicht aber zu den Perfusionswerten, entschieden wir uns, wie bereits zuvor

berichtet, zur Durchführung einer Semipartialkorrelation zwischen den um das Alter bereinigten ADAS-Cog-Werten und den zerebralen Perfusionswerten. Hierbei ergaben sich die in Tabelle 13 und 14 aufgeführten Werte.

Die Analysen ergaben eine signifikant positive Korrelation zwischen der zerebralen Perfusion in allen definierten ROIs vor dem kognitiven Stimulationsprogramm und der ADAS-Cog-Subskala Gedächtnis der Baseline-Untersuchung. Da höhere Werte in der ADAS-Cog-Testung eine schlechtere Leistung repräsentieren, gilt somit: je höher die zerebrale Perfusion, desto schlechter die Gedächtnisleistung in der Baseline-Untersuchung. Es ergab sich hingegen keine signifikante Korrelation zwischen Perfusion und kognitiver Leistung nach dem erfolgten kognitiven Stimulationsprogramm (erste Follow-Up-Untersuchung).

Zur weiteren Beurteilung dieser Ergebnisse erfolgte eine Korrelationsanalyse zwischen den Differenzen der Perfusionsdaten (Prä minus Post) und der ADAS-Cog-Testergebnisse (Prä minus Post) vor und nach dem erfolgten kognitiven Stimulationsprogramm. Die hierbei ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 15 aufgetragen worden. Es zeigten sich hierin keinerlei statistisch signifikante Ergebnisse zwischen den zerebralen Perfusionsdaten und den ADAS-Cog-Werten.

**Tabelle 13: Korrelation der MRT-Perfusionsdaten vor der kognitiven Stimulation (PRÄ) mit den ADAS-Cog-Werten in der Baseline-Testung (PRÄ)**

<b>Perfusion ROIs: PRÄ</b>	<b>ADAS-Cog – gesamt: PRÄ</b>	<b>ADAS-Cog – Gedächtnis : PRÄ</b>	<b>ADAS-Cog – Orientierung &amp; Praxie: PRÄ</b>	<b>ADAS-Cog – Sprache: PRÄ</b>
<b>ITG_R_7_2</b>				
- Correlation Coefficient	,105	,622	,035	-,287
- Sig. (2-tailed)	,746	,031	,914	,366
<b>PhG_R_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	,182	,650	,098	-,175
- Sig. (2-tailed)	,572	,022	,762	,587
<b>IFG_R_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	,105	,622	,035	-,287
- Sig. (2-tailed)	,746	,031	,914	,366
<b>Amyg_R_2_2</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713
<b>CG_R_7_7</b>				
- Correlation Coefficient	,084	,615	,077	-,350
- Sig. (2-tailed)	,795	,033	,812	,265
<b>SFG_R_7_5</b>				
- Correlation Coefficient	,182	,594	,112	-,168
- Sig. (2-tailed)	,572	,042	,729	,602
<b>PhG_R_6_1</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713

<b>OcG_R_4_4</b>				
- Correlation Coefficient	,182	,594	,112	-,168
- Sig. (2-tailed)	,572	,042	,729	,602
<b>Tha_L_8_8</b>				
- Correlation Coefficient	,077	,601	,042	-,336
- Sig. (2-tailed)	,812	,039	,897	,286
<b>IPL_R_6_4</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713
<b>Tha_R_8_2</b>				
- Correlation Coefficient	,105	,622	,035	-,287
- Sig. (2-tailed)	,746	,031	,914	,366
<b>ITG_R_7_5</b>				
- Correlation Coefficient	,140	,629	,049	-,224
- Sig. (2-tailed)	,665	,028	,880	,484
<b>OrG_L_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	,105	,622	,035	-,287
- Sig. (2-tailed)	,746	,031	,914	,366
<b>PoG_R_4_4</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713
<b>INS_L_6_6</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713
<b>SPL_L_5_5</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713
<b>OcG_L_4_1</b>				
- Correlation Coefficient	,084	,615	,077	-,350
- Sig. (2-tailed)	,795	,033	,812	,265
<b>CUN_L_5_1</b>				
- Correlation Coefficient	,126	,650	,049	-,294
- Sig. (2-tailed)	,697	,022	,880	,354
<b>CG_L_7_6</b>				
- Correlation Coefficient	,182	,594	,112	-,168
- Sig. (2-tailed)	,572	,042	,729	,602
<b>SFG_L_7_2</b>				
- Correlation Coefficient	,077	,601	,042	-,336
- Sig. (2-tailed)	,812	,039	,897	,286
<b>IFG_L_6_1</b>				
- Correlation Coefficient	,105	,622	,035	-,287
- Sig. (2-tailed)	,746	,031	,914	,366
<b>CUN_L_5_4</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713
<b>INS_R_6_2</b>				
- Correlation Coefficient	,224	,615	,161	-,119
- Sig. (2-tailed)	,484	,033	,618	,713

**Tabelle 14: Korrelation der MRT-Perfusionsdaten nach der kognitiven Stimulation (POST) mit den ADAS-Cog-Werten in der ersten Follow-Up-Testung (POST)**

<b>Perfusion ROIs: POST</b>	<b>ADAS-Cog – gesamt: POST</b>	<b>ADAS-Cog – Gedächtnis: POST</b>	<b>ADAS-Cog – Orientierung &amp; Praxie: POST</b>	<b>ADAS-Cog – Sprache: POST</b>
<b>ITG_R_7_2</b>				
- Correlation Coefficient	,329	,126	,196	,301
- Sig. (2-tailed)	,297	,697	,542	,342
<b>PhG_R_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	,175	,028	,126	,154
- Sig. (2-tailed)	,587	,931	,697	,633
<b>IFG_R_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	,112	-,112	,154	,133
- Sig. (2-tailed)	,729	,729	,633	,681
<b>Amyg_R_2_2</b>				
- Correlation Coefficient	,357	,231	,133	,308
- Sig. (2-tailed)	,255	,471	,681	,331
<b>CG_R_7_7</b>				
- Correlation Coefficient	-,105	-,182	-,077	-,105
- Sig. (2-tailed)	,746	,572	,812	,746
<b>SFG_R_7_5</b>				
- Correlation Coefficient	,364	,147	,224	,336
- Sig. (2-tailed)	,245	,649	,484	,286
<b>PhG_R_6_1</b>				
- Correlation Coefficient	,280	,105	,168	,301
- Sig. (2-tailed)	,379	,746	,602	,342
<b>OcG_R_4_4</b>				
- Correlation Coefficient	,301	,133	,161	,273
- Sig. (2-tailed)	,342	,681	,618	,391
<b>Tha_L_8_8</b>				
- Correlation Coefficient	,196	,063	,140	,126
- Sig. (2-tailed)	,542	,846	,665	,697
<b>IPL_R_6_4</b>				
- Correlation Coefficient	,266	,063	,196	,280
- Sig. (2-tailed)	,404	,846	,542	,379
<b>Tha_R_8_2</b>				
- Correlation Coefficient	,329	,126	,196	,301
- Sig. (2-tailed)	,297	,697	,542	,342
<b>ITG_R_7_5</b>				
- Correlation Coefficient	,280	,105	,168	,301
- Sig. (2-tailed)	,379	,746	,602	,342
<b>OrG_L_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	,266	,014	,217	,322
- Sig. (2-tailed)	,404	,966	,499	,308
<b>PoG_R_4_4</b>				
- Correlation Coefficient	,378	,189	,196	,357
- Sig. (2-tailed)	,226	,557	,542	,255
<b>INS_L_6_6</b>				
- Correlation Coefficient	,378	,189	,196	,357
- Sig. (2-tailed)	,226	,557	,542	,255
<b>SPL_L_5_5</b>				
- Correlation Coefficient	,364	,147	,224	,336
- Sig. (2-tailed)	,245	,649	,484	,286
<b>OcG_L_4_1</b>				

- Correlation Coefficient	,147	-,028	,168	,140
- Sig. (2-tailed)	,649	,931	,602	,665
<b>CUN_L_5_1</b>				
- Correlation Coefficient	,147	-,028	,168	,140
- Sig. (2-tailed)	,649	,931	,602	,665
<b>CG_L_7_6</b>				
- Correlation Coefficient	,266	,014	,217	,322
- Sig. (2-tailed)	,404	,966	,499	,308
<b>SFG_L_7_2</b>				
- Correlation Coefficient	,161	-,056	,196	,175
- Sig. (2-tailed)	,618	,863	,542	,587
<b>IFG_L_6_1</b>				
- Correlation Coefficient	,161	-,056	,196	,175
- Sig. (2-tailed)	,618	,863	,542	,587
<b>CUN_L_5_4</b>				
- Correlation Coefficient	,378	,119	,252	,371
- Sig. (2-tailed)	,226	,713	,430	,236
<b>INS_R_6_2</b>				
- Correlation Coefficient	,357	,091	,259	,399
- Sig. (2-tailed)	,255	,779	,417	,199

**Tabelle 15: Korrelation der Differenzen (DIFF) der Perfusionsdaten (PRÄ - POST) mit den Differenzen (DIFF) der ADAS-Cog-Werte (PRÄ – POST)**

<b>Perfusion ROIs: DIFF</b>	<b>ADAS-Cog – gesamt: DIFF</b>	<b>ADAS-Cog – Gedächtnis: DIFF</b>	<b>ADAS-Cog – Orientierung &amp; Praxie: DIFF</b>	<b>ADAS-Cog – Sprache: DIFF</b>
<b>ITG_R_7_2</b>				
- Correlation Coefficient	-,495	-,396	-,035	-,429
- Sig. (2-tailed)	,102	,202	,913	,164
<b>PhG_R_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	-,438	-,280	-,039	-,357
- Sig. (2-tailed)	,154	,379	,905	,254
<b>IFG_R_6_5</b>				
- Correlation Coefficient	-,498	-,396	,011	-,504
- Sig. (2-tailed)	,099	,202	,974	,095
<b>Amyg_R_2_2</b>				
- Correlation Coefficient	-,201	-,149	,170	-,175
- Sig. (2-tailed)	,530	,645	,598	,586
<b>CG_R_7_7</b>				
- Correlation Coefficient	-,481	-,393	,025	-,547
- Sig. (2-tailed)	,114	,206	,939	,066
<b>SFG_R_7_5</b>				
- Correlation Coefficient	-,329	-,262	,074	-,311
- Sig. (2-tailed)	,297	,411	,819	,325
<b>PhG_R_6_1</b>				

-	Correlation Coefficient	-,322	-,241	,014	-,254
-	Sig. (2-tailed)	,308	,451	,965	,426
<b>OcG_R_4_4</b>					
-	Correlation Coefficient	-,357	-,297	,021	-,318
-	Sig. (2-tailed)	,255	,348	,948	,314
<b>Tha_L_8_8</b>					
-	Correlation Coefficient	-,477	-,358	-,078	-,429
-	Sig. (2-tailed)	,117	,254	,810	,164
<b>IPL_R_6_4</b>					
-	Correlation Coefficient	-,322	-,241	,014	-,254
-	Sig. (2-tailed)	,308	,451	,965	,426
<b>Tha_R_8_2</b>					
-	Correlation Coefficient	-,459	-,322	-,071	-,368
-	Sig. (2-tailed)	,133	,307	,827	,239
<b>ITG_R_7_5</b>					
-	Correlation Coefficient	-,417	-,234	-,085	-,322
-	Sig. (2-tailed)	,177	,465	,793	,308
<b>OrG_L_6_5</b>					
-	Correlation Coefficient	-,445	-,336	-,092	-,429
-	Sig. (2-tailed)	,147	,285	,776	,164
<b>PoG_R_4_4</b>					
-	Correlation Coefficient	-,357	-,297	,021	-,318
-	Sig. (2-tailed)	,255	,348	,948	,314
<b>INS_L_6_6</b>					
-	Correlation Coefficient	-,201	-,149	,170	-,175
-	Sig. (2-tailed)	,530	,645	,598	,586
<b>SPL_L_5_5</b>					
-	Correlation Coefficient	-,357	-,297	,021	-,318
-	Sig. (2-tailed)	,255	,348	,948	,314
<b>OcG_L_4_1</b>					
-	Correlation Coefficient	-,509	-,414	-,007	-,472
-	Sig. (2-tailed)	,091	,181	,983	,122
<b>CUN_L_5_1</b>					
-	Correlation Coefficient	-,509	-,396	-,035	-,450
-	Sig. (2-tailed)	,091	,202	,913	,142
<b>CG_L_7_6</b>					
-	Correlation Coefficient	-,406	-,258	-,053	-,357
-	Sig. (2-tailed)	,190	,417	,870	,254
<b>SFG_L_7_2</b>					
-	Correlation Coefficient	-,474	-,336	-,092	-,472
-	Sig. (2-tailed)	,120	,285	,776	,122
<b>IFG_L_6_1</b>					

-	Correlation Coefficient	-,491	-,358	-,078	-,450
-	Sig. (2-tailed)	,105	,254	,810	,142
<b>CUN_L_5_4</b>					
-	Correlation Coefficient	-,290	-,237	,028	-,275
-	Sig. (2-tailed)	,361	,458	,931	,387
<b>INS_R_6_2</b>					
-	Correlation Coefficient	-,307	-,258	,042	-,254
-	Sig. (2-tailed)	,331	,417	,896	,426

## **5. Diskussion**

### **5.1. Darstellung der Ergebnisse unserer Studie**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ergeben sich Hinweise darauf, dass ein kognitives Stimulationsprogramm relevante Veränderungen in der zerebralen Perfusion in verschiedenen Hirnarealen bewirken kann. Hierbei fällt insgesamt eine signifikante Abnahme der Perfusion nach erfolgter kognitiver Stimulation in 23 ROIs auf. In dem Großteil der übrigen ROIs zeigte sich ebenfalls ein Trend zu einer Abnahme der Perfusion nach erfolgter kognitiver Stimulation, wenn auch ohne ein signifikantes Ergebnis. Somit weisen unsere Ergebnisse auf eine Tendenz zur Perfusionsabnahme nach erfolgtem kognitiven Stimulationsprogramm hin.

In den durchgeführten vergleichenden Analysen der ADAS-Cog-Ergebnisse ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subskala Gedächtnis zwischen den Ergebnissen der Baseline- und der ersten Follow-Up-Testung, was auf eine Besserung der Gedächtnisleistung nach erfolgter kognitiver Stimulation hinweist. Außerdem ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subskala Orientierung und Praxie zwischen den Ergebnissen der ersten und der zweiten Follow-Up-Testung. Dieses Ergebnis hingegen deutet auf eine bessere Performance in der genannten Subskala unmittelbar nach Abschluss des kognitiven Stimulationsprogramms bzw. auf eine schlechtere Performance nach der Latenzphase von drei Monaten nach abgeschlossenem kognitivem Stimulationsprogramm hin.

Zudem zeigte sich in unseren Analysen bezüglich einer möglichen Korrelation zwischen ADAS-Cog-Werten und zerebraler Perfusion, dass eine positive Korrelation zwischen den ADAS-Cog-Werten in der Subskala Gedächtnis in der Baseline-Testung mit den Baseline-Perfusionswerten besteht. Daher ergibt sich der Hinweis, dass ein schlechteres Ergebnis im ADAS-Cog-Test in der Subskala Gedächtnis, also ein höherer Zahlenwert im Testergebnis, mit einer erhöhten zerebralen Perfusion in den analysierten ROIs einhergeht. Insgesamt deutet dieses Ergebnis darauf hin, dass eine erhöhte zerebrale Perfusion mit einer schlechteren kognitiven Performance in der Subskala Gedächtnis in der Baseline-Untersuchung einhergeht. Weitere signifikante Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den übrigen ADAS-Cog-Ergebnissen und den Perfusionswerten bzw. den Differenzen dieser (Prä-Post) ergaben sich nicht.

### **5.2. Verhalten der zerebralen Perfusion bei der Alzheimer-Demenz**

Wie zuvor in der Einleitung herausgearbeitet, bestehen bereits zahlreiche Arbeiten aus den letzten Jahren, welche den Zusammenhang zwischen der zerebralen Perfusion und der Entwicklung von kognitiver Beeinträchtigung erforscht haben. Hierbei ergab sich insgesamt eine Tendenz zur Abnahme kognitiver Funktionen bei einer eingeschränkten zerebralen

Perfusion,<sup>51,52,54</sup> wohingegen in unserer Arbeit eine Hyperperfusion mit einer schlechteren Performance assoziiert und in Folge der kognitiven Stimulation die Perfusion größtenteils vermindert war. Es muss beachtet werden, dass im Rahmen der genannten Studien analysiert wurde, wie sich die zerebrale Perfusion bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Gesunden verhielt, bzw. wie sich die zerebrale Perfusion im Rahmen einer Alzheimer-Demenz generell im weiteren Verlauf entwickelte. Es kam also nicht zu einer Intervention in Form von einer medikamentösen oder kognitiven Therapie. Somit können die Ergebnisse unserer Studie, welche auf eine verminderte zerebrale Perfusion nach erfolgtem kognitiven Stimulationsprogramm hindeuten, nicht ohne Weiteres mit den Ergebnissen dieser Studien verglichen werden. So ist es möglich, dass eine verminderte zerebrale Perfusion im Rahmen des normalen Alterungsprozesses<sup>54</sup> wie auch im Rahmen der Progression einer Alzheimer-Demenz<sup>51,52,54</sup> zu einer relativen und intraindividuellen Abnahme der kognitiven Fähigkeiten führt. Es muss hieraus aber nicht zwingend hervorgehen, dass jede Abnahme der zerebralen Perfusion mit einer schlechteren kognitiven Leistung einhergehen muss.

So ist in diesen Studien nämlich eine potentielle Änderung des zerebralen Perfusionsverhaltens bedingt durch einen verminderten Perfusionsbedarf nach kognitiver Stimulation nicht berücksichtigt. Es wäre denkbar, dass ein kognitives Stimulationsprogramm zu einem verminderten Perfusionsverhalten führt, weil insgesamt aufgrund einer Art Effizienzsteigerung weniger kognitive Anstrengung benötigt wird und somit weniger Perfusionsbedarf für das Ausführen bestimmter Aufgaben besteht, wie es z.B. bezogen auf die funktionelle Konnektivität im Rahmen von funktionellen MRT-Untersuchungen (fMRT) bereits mehrfach gezeigt worden ist.

In diesem Sinne bestehen multiple Studien, die in fMRT-Untersuchungen eine Verminderung der Aktivität in verschiedenen kortikalen Arealen nach einem kognitiven Training andeuten. So konnte in einer Studie aus dem Jahr 2019<sup>71</sup> mittels fMRT-Untersuchungen gezeigt werden, dass ein n-back-Training an gesunden Probanden zu einer verbesserten Performance im n-back-Test im Rahmen der fMRT-Untersuchungen nach abgeschlossenem Training einherging. Hiermit assoziiert zeigte sich eine verminderte Aktivierung von verschiedenen Hirnregionen im fMRT nach abgeschlossenem Training, nämlich im frontalen superioren und mittleren, im inferior parietalen, im anterior cingulären und im mittleren temporalen Cortex. Die beschriebenen Veränderungen zeigten sich auch fünf Wochen nach abgeschlossenem Training stabil. Zusammengefasst bestanden also Hinweise darauf, dass ein kognitives Training zu einer verbesserten Test-Performance und zu einer verminderten kortikalen Aktivierung in bestimmten Arealen führt, was auf eine effizientere Arbeitsweise und somit einen verminderten Aktivierungsbedarf hindeuten könnte.

Auch eine Studie aus dem Jahr 2007, in welcher ein kognitives Training an gesunden Probanden durchgeführt wurde, konnte im Rahmen von vor und nach dem Training erfolgten

fMRT-Untersuchungen mit Aufgabenstellung in Form von Dual-Task-Processing zeigen, dass sich relevante Veränderungen in der Aktivierung verschiedener Hirnregionen nach erfolgreichem Training ergaben.<sup>72</sup> So zeigte sich in der fMRT-Untersuchung nach erfolgreichem Training eine verminderte Aktivierung von Regionen, welche sich im Rahmen der initialen fMRT-Untersuchung als relevant für die Aufgabenstellung gezeigt hatten, und zwar im rechten ventralen und dorsalen inferior-frontalen Gyrus und im rechten und linken superioren Parietallappen. Die verminderte Aktivierung nach erfolgreichem kognitivem Training in den genannten Regionen sowie im anterioren Cingulum korrelierte zudem mit einer verbesserten Performance bezogen auf die Aufgabenstellung in der nach dem abgeschlossenen Training durchgeführten fMRT. Es zeigte sich lediglich eine vermehrte Aktivierung in einem Areal im dorsolateralen präfrontalen Cortex, welche ebenfalls mit einer verbesserten Performance korrelierte. Zusammengefasst zeigte sich also eine veränderte Aktivierung der verschiedenen Hirnregionen, welche – trotz einer vornehmlichen Verminderung der Aktivität – zu einer effizienteren Performance bezogen auf die Aufgabenstellung führte.

Auch in einer kontrollierten Studie aus dem Jahr 2015,<sup>73</sup> in welcher im Unterschied zu den anderen genannten Studien kein kognitives Training, sondern ein moderates körperliches Training über zwölf Wochen bei gesunden und MCI-Patienten durchgeführt wurde, zeigte sich eine signifikante Abnahme in der Aktivierung von elf verschiedenen ROIs im Vergleich der fMRT-Untersuchungen vor und nach abgeschlossenem Training. Zudem kam es nach abgeschlossenem Training zu einer signifikant verbesserten kognitiven Leistung in einem Teil der durchgeführten kognitiven Testungen (AVLT Trial 1: list-learning task) in der MCI-Gruppe.

Zusammengefasst lässt sich somit festhalten, dass die Studienlage bezogen auf Perfusionsveränderungen bisher zwar keine Hinweise auf eine Perfusionsreduktion als einhergehend mit einer verbesserten kognitiven Performance bietet, es aber zahlreiche Studien gibt, die eine Verminderung der Aktivierung im fMRT mit einer verbesserten kognitiven Performance assoziieren.

Hierbei ist zu beachten, dass im Rahmen der fMRT-Bildgebung der BOLD-Effekt (Blood-Oxygenation-Level- Dependent Effekt) zur Verwendung kommt.<sup>74</sup> Dieser beruht darauf, dass sich regionale Unterschiede in der Oxygenierung des Hämoglobins zunutze gemacht werden, welche zu unterschiedlich starken Magnetresonanz-Signalen führen, nämlich zu stärkeren Signalen bei höherer Oxygenierung. Physiologisch bedeutet eine metabolische Aktivierung von zerebralem Gewebe, dass mehr Perfusionsbedarf besteht. Dies führt dazu, dass Hirnregionen, welche im Rahmen einer z.B. kognitiven Aufgabe aktiviert werden, mehr Perfusion benötigen, was somit zu einem Anstieg des Anteils an oxygeniertem Blut zur Folge hat. Dieser Anstieg ist als Veränderung des BOLD-Signals und als eine erhöhte Aktivierung im Rahmen der fMRT-Untersuchung festzuhalten.

Auch in Studien mit der Durchführung von anderen Untersuchungsmethoden als der fMRT zur Messung der Hirnaktivität kam man zu ähnlichen Ergebnissen. Eine Studie aus dem Jahre 2023 untersuchte die Auswirkungen eines kognitiven Trainings auf MCI-Patienten unter Einsatz von Nahinfrarotspektroskopie zur Messung von Veränderungen in der Hb-Oxygenierung im präfrontalen Cortex.<sup>75</sup> Hierbei zeigte sich, dass es nach einem vierwöchigen kognitiven Training zu einer signifikanten Abnahme der Sauerstoffsättigung im linksseitigen dorsolateralen präfrontalen Cortex kam. Zudem zeigte sich eine signifikante Besserung des Arbeitsgedächtnisses, welche mit der verminderten Sauerstoffsättigung signifikant korrelierte. Der Rückgang der neuronalen Aktivierung gemessen in Form der Sauerstoffsättigung erschien hierbei verursacht durch eine effizientere Informationsverarbeitung zu sein. Auch diese Ergebnisse scheinen vereinbar mit den Ergebnissen unserer Studie zu sein.

Somit lässt sich feststellen, dass eine verminderte Aktivierung im Rahmen einer fMRT- oder Nahinfrarotspektroskopie-Untersuchung mit einem verminderten Perfusionsbedarf im Verhältnis steht. Daher ist eine Verminderung der Perfusion im Rahmen unserer Studie hiermit vereinbar und könnte vor dem Hintergrund der Studienlage bezüglich dieser beiden Bildgebungsmodalitäten einen Hinweis dafür bieten, dass nach abgeschlossenem kognitiven Stimulationsprogramm eine neuronale effizientere Arbeitsweise und daher ein verminderter Perfusionsbedarf besteht.

Abgesehen hiervon ist es von Relevanz, welche Hirnareale genau von den Perfusionsveränderungen betroffen sind. Während in den beschriebenen Studien v.a. Perfusionsveränderungen im Thalamus, Frontallappen, Temporallappen, Cingulum, Precuneus und Parietallappen hervorgehoben werden,<sup>51,52,54</sup> zeigen sich in unserer Studie weitere Hirnregionen mit signifikanter Veränderung des Perfusionsverhaltens. Hierbei ergeben sich parahippocampal rechts, inferior temporal rechts, inferior parietal rechts, superior parietal links, inferior und superior frontal beidseits, okzipital beidseits, orbital links, postzentral rechts so wie in der Amygdala rechts, im Cingulum beidseits, im Thalamus beidseits, in der Insula beidseits, und im Cuneus links Verminderungen der Perfusion nach erfolgtem kognitiven Stimulationstraining. Hierbei fällt auf, dass sich viele Regionen, die im Rahmen unserer Arbeit eine verminderte Perfusion nach erfolgter kognitiver Stimulation geboten haben, mit den relevanten Regionen in den o.g. Arbeiten, in welchen sich nach einem kognitiven oder einem körperlichen Training eine verminderte Aktivierung im fMRT gezeigt hat, gleichen.

Bezogen auf die im Rahmen unserer Studie in ihrer Perfusion signifikant veränderten ROIs fällt ferner auf, dass eine Vielzahl dieser funktionell für die Verarbeitung kognitiver Informationen zuständig ist. So zeigt sich bei insgesamt elf von 23 ROIs, dass diese laut den Behavioral Domains der BrainMap-Datenbank mitunter für verschiedene kognitive Fähigkeiten zuständig sind. Bei sieben der signifikant veränderten ROIs ist keine Assoziation mit kognitiven Fähigkeiten bekannt, bei fünf der ROIs ist unklar, mit welchen zerebralen Funktionen diese

assoziiert sind. Es fällt jedoch auf, dass auch die sieben ROIs, welche nicht klar mit kognitiven Fähigkeiten assoziiert sind, trotzdem für Funktionen zuständig sind, welche im Rahmen eines kognitiven Stimulationsprogramms adressiert werden und welche im Rahmen einer Alzheimer-Erkrankung betroffen sein können. So zeigt sich bezogen auf alle diese sieben ROIs z.B. eine Assoziation mit der Behavioral Domain der Perzeption, also der Sinnesverarbeitung. Weitere Funktionsbereiche, welche unter den ROIs unserer Studie relevant erscheinen, sind die Behavioral Domains der Emotion, Interozeption und Motorik. Somit fällt zusammengefasst auf, dass die ROIs, welche sich im Rahmen unserer Studie nach erfolgter kognitiver Stimulation in ihrer Perfusion relevant verändert haben, funktionell mit Fähigkeiten assoziiert sind, welche durch ein kognitives Stimulationsprogramm stimuliert werden. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen dem kognitiven Stimulationsprogramm und der Abnahme der Perfusion nach Abschluss dessen hin.

Hingegen muss beachtet werden, dass bisherige Studien insgesamt darauf hinweisen, dass im Verlauf einer Alzheimer-Demenz die Globalhirnperfusion abnimmt.<sup>51,52,55</sup> Auch in unseren Studienergebnissen zeigt sich, dass die ROIs eine Abnahme ihrer Perfusion, wenn auch nicht allesamt mit signifikantem Ergebnis, aufweisen. Somit ist alternativ auch denkbar, dass die signifikanten Perfusionsunterschiede nach dem kognitiven Stimulationstraining nicht durch die kognitive Stimulation ausgelöst wurden, sondern im Rahmen der Perfusionsabnahme durch den Progress der Alzheimer-Erkrankung bzw. durch den normalen Alterungsprozess ausgelöst wurden. Hiergegen spricht aber die positive Korrelation der ADAS-Cog-Subskala Gedächtnis in der Baseline-Untersuchung mit den Baseline-Perfusionswerten so wie der signifikante Unterschied zwischen den ADAS-Cog-Ergebnissen der Subskala Gedächtnis der Baseline- und der ersten Follow-Up-Testung, welcher eine gebesserte Gedächtnisleistung nach erfolgtem kognitivem Stimulationsprogramm andeutet. Zudem erscheint die Zeit von insgesamt acht Wochen zu gering, um relevante Perfusionsunterschiede durch den Alzheimerprogress und den Alterungsprozess auszulösen. So wurden in einer Studie aus dem Jahre 2018 die Auswirkungen von aerobem Training auf den zerebralen Blutfluss bei Alzheimer-Patienten mit ebenfalls milder bis moderater Ausprägung analysiert. Hierbei zeigten sich sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe keinerlei signifikante Unterschiede in dem Perfusionsverhalten vor und nach dem insgesamt 16 Wochen andauernden aeroben Training.<sup>76</sup>

Insgesamt erscheinen unsere Ergebnisse zum Perfusionsverhalten bei der Alzheimer-Demenz also andersartig im Vergleich zu der aktuellen Studienlage. Sie müssen jedoch vor dem Hintergrund der stattgehabten Intervention mittels kognitiver Stimulation betrachtet werden und können mit bereits bestehenden Arbeiten z.B. basierend auf der fMRT-Bildgebung verglichen werden in dem Sinne, dass sie einen verminderten Perfusionsbedarf bei effizienterer neuronaler Arbeitsweise und gebesserter kognitiver Leistung andeuten.

### 5.3. Zusammenhänge zwischen ADAS-Cog-Werten und zerebraler Perfusion

Bezüglich der Zusammenhänge zwischen den zerebralen Perfusionswerten und den ADAS-Cog-Werten stellte sich im Rahmen unserer Arbeit eine Korrelation zwischen zerebraler Perfusion und der ADAS-Cog-Subskala Gedächtnis dar, welche jedoch isoliert zwischen der Baseline-Testung und der Baseline-Perfusion vorlag. In der Korrelationsanalyse zwischen den Ergebnissen der ersten Follow-Up-Testung und zwischen den Ergebnissen der Differenzen (Prä-Post) der ADAS-Cog-Ergebnisse und der Perfusionswerte bestand hingegen kein signifikantes Ergebnis.

Insgesamt finden sich mehrere Arbeiten, die auf einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Testungen und zerebraler Perfusion hinweisen.<sup>52</sup> So zeigte sich in einer Studie aus dem Jahr 2017, welche an 40 Patienten mit Alzheimer-Erkrankung mit einem MMST-Wert von <26 Punkten und ohne eine medikamentöse Alzheimer-Therapie durchgeführt wurde, dass Zusammenhänge zwischen ADAS-Cog-Werten und den zerebralen Perfusionswerten, welche mittels SPECT-Untersuchungen gemessen wurden, bestanden.<sup>77</sup> Insgesamt zeigten die eingeschlossenen Patienten vor allem eine verminderte regionale Durchblutung im Lobus frontalis, temporalis, und limbicus. Auch im Parietal- und Okzipitallappen zeigte sich eine verminderte Perfusion, auch wenn sie vergleichsweise weniger ausgeprägt war. Im Frontallappen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Perfusion im inferioren frontalen Gyrus und dem ADAS-Cog-Gesamtwert so wie der Subskalen Sprache und Orientierung und Praxie. Zudem bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Gyrus parahippocampalis und dem ADAS-Cog-Gesamtwert so wie der Subskalen Sprache und Orientierung und Praxie. Das Cingulum zeigte eine signifikante Korrelation mit der Subskala Gedächtnis. Der posteriore cinguläre Gyrus zeigte eine Korrelation mit dem ADAS-Cog-Gesamtwert und den Subskalen Sprache und Gedächtnis.<sup>77</sup> Im Rahmen dieser Studie wurde jedoch, im Unterschied zu unserer Studie, die zerebrale Perfusion und die Leistung im ADAS-Cog nur zu einem Zeitpunkt evaluiert. Es kam zu keiner Intervention und zu keinen Verlaufsuntersuchungen.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2020 konnte ebenfalls mittels SPECT-Untersuchungen nachweisen, dass ein schlechteres Abschneiden im ADAS-Cog-Test u.a. mit einer Hypoperfusion temporoparietal beidseits assoziiert war. Bezüglich der Untergruppen kam hierbei ein Zusammenhang zwischen der ADAS-Cog-Subgruppe Sprache und der Perfusion links-temporoparietal und der ADAS-Cog-Subgruppe Praxie und der Perfusion rechts-temporoparietal zum Vorschein.<sup>78</sup> Auch im Rahmen dieser Studie kam es, anders als in unserer Studie, nur zur einmaligen Feststellung des zerebralen Perfusionsverhaltens und zur einmaligen Durchführung neuropsychologischer Testungen und es wurden keine Intervention und keine Verlaufsuntersuchungen durchgeführt.

Zusammengefasst ergibt sich demnach, dass sich Zusammenhänge zwischen der Perfusion verschiedener Hirnregionen und des Abschneidens in der ADAS-Cog-Testung bereits vielfach gezeigt haben. Dabei ist zu beachten, dass in bereits vorliegenden Studien eher ein Zusammenhang zwischen einer Hypoperfusion mit schlechterem Abschneiden im ADAS-Cog aufgezeigt wird, während in unseren Ergebnissen die vermehrte Perfusion mit einem schlechteren Abschneiden im ADAS-Cog korreliert. Aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungsmodalität in den beiden zuletzt genannten Studien, nämlich der SPECT-Bildgebung, ist es jedoch möglich, dass unsere Ergebnisse nicht ohne weiteres mit diesen Ergebnissen vergleichbar sind. Zudem wurden in den genannten Studien Probanden mit der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Demenz ohne die vorherige Testung von Biomarkern eingeschlossen. Somit ist es nicht sicher auszuschließen, dass auch Patienten eingeschlossen wurden, welche an einer anderen Demenzform welche der Alzheimer-Demenz klinisch ähnelt, z.B. der vaskulären Demenz, erkrankt waren.

Insgesamt fällt in bereits vorliegenden Studien vor allem eine Relevanz der Perfusion im Bereich des Frontal- und des Temporal- bzw. Parietallappens auf. Auch in unseren Ergebnissen zeigte sich eine Häufung der signifikanten Perfusionsänderungen nach erfolgtem kognitivem Stimulationstraining in diesen Bereichen und ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Perfusion und der kognitiven Leistung. Dabei fällt jedoch auf, dass im Rahmen unserer Arbeit nicht nur signifikante Veränderungen in den genannten Bereichen vorlagen, sondern in weitaus mehr zerebralen Regionen. Außerdem fällt auf, dass in unseren Ergebnissen signifikante Zusammenhänge zwischen ADAS-Cog-Ergebnissen und zerebraler Perfusion nur in der Subskala Gedächtnis vorlagen, und hierbei nur in den Ergebnissen der Baseline-Untersuchung. In der Baseline-Untersuchung zeigte sich die Perfusion signifikant höher in den analysierten ROIs verglichen mit der Follow-Up-Untersuchung. Die ADAS-Cog-Werte zeigten sich in der Baseline-Untersuchung in der Subskala Gedächtnis zudem signifikant unterschiedlich zu den Ergebnissen der ersten Follow-Up-Untersuchung. Somit bedeutet dies, dass sich die zerebrale Perfusion in den analysierten ROIs nach dem Stimulationsprogramm signifikant vermindert, und sich die Performance in der ADAS-Cog-Subskala Gedächtnis nach dem Stimulationsprogramm signifikant verbessert, sodass hier ein Zusammenhang zwischen Perfusionsminderung und gebesserter Gedächtnisleistung nach kognitiver Stimulation angedeutet wird. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subskala Orientierung und Praxie zwischen den Ergebnissen der ersten und der zweiten Follow-Up-Testung. Dieses Ergebnis weist auf ein besseres Abschneiden unmittelbar nach Abschluss des kognitiven Stimulationsprogramms und auf ein schlechteres Abschneiden drei Monaten danach hin.

#### **5.4. Limitationen der Arbeit**

Unsere Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass eine relativ kleine Stichprobe von insgesamt zwölf Probanden bestand. Dies lag daran, dass einerseits die Trainingsphase insgesamt acht Wochen dauerte und in Kleingruppen von 2-4 Patienten erfolgte. Das kognitive Stimulationsprogramm sollte aber aus Gründen der Vergleichbarkeit durch dieselben Mitarbeitenden und in den gleichen Räumlichkeiten durchgeführt werden, sodass nur eine begrenzte Kapazität zur Durchführung bestand. Zudem handelte es sich bei den Probanden um Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz, welche häufig aufgrund ihrer Grunderkrankung nicht motiviert oder nicht fähig zu einer konsequenten Studienteilnahme waren. Außerdem waren neben den Probanden stets unterstützende Angehörige notwendig, welche den zweimal wöchentlichen Transport für das kognitive Stimulationstraining übernehmen konnten. Somit gestaltete sich bereits die Probandenrekrutierung erschwert. Des Weiteren gab es Patienten, die generell einer Teilnahme an einem kognitiven Stimulationstraining zustimmten, jedoch keiner Durchführung einer MRT-Untersuchung oder Kontraindikationen für diese aufwiesen. Mit dem Beginn der COVID-19-Pandemie zu Beginn des Jahres 2020 stellten wir die Rekrutierung weiterer Probanden ein, da eine Studienteilnahme unseres insgesamt der COVID-Risikogruppe zugehörigen Patientenkollektivs eine potentielle Gefährdung ihrer Gesundheit bedeutet hätte.

Ähnlich schwierig aus den bereits genannten Gründen gestaltete sich die Rekrutierung einer Kontrollgruppe von Patienten mit denselben Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt konnten wir zwei Probanden für unsere Kontrollgruppe rekrutieren, bis wir mit dem Beginn der COVID-19-Pandemie unsere weitere Probandenrekrutierung abbrechen mussten. Die Anzahl der bis dahin rekrutierten Probanden war zu gering, um in unsere statistischen Analysen involviert zu werden. Nach Ende der Einschränkungen der COVID-19-Pandemie kam es zu Umbauarbeiten im Forschungszentrum Jülich, sodass eine Weiterverwendung des dortigen MRT für unser Projekt nicht ohne weiteres möglich war und von einer weiteren Probandenrekrutierung somit abgesehen werden musste.

Im Rahmen unserer Datenanalyse erfolgte lediglich die Korrelationsanalyse zwischen den Perfusionsdaten und den ADAS-Cog-Testergebnissen. Die MMST- und GDS-Testungen fanden keine Beachtung in den weiteren Analysen, zumal sie nur als Einschlusskriterium verwendet wurden. Insbesondere der Gemütszustand der Patienten, welcher in Form der GDS-Testung festgehalten wurde, kann aber einen Einfluss auf die ADAS-Cog-Ergebnisse haben.

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe lässt sich nicht abschließend ausschließen, dass die signifikanten Perfusionsabnahmen nach kognitiver Stimulation nicht im Rahmen des normalen Alterungsprozesses oder im Rahmen des Krankheitsprogresses einzuordnen sind, obwohl dies aufgrund der geringen Studiendauer unwahrscheinlich erscheint. Ferner können

Wiederholungseffekte nicht sicher ausgeschlossen werden, auch wenn dies für Messungen der Perfusion nicht zu erwarten sind, da Effekte durch die reine Wiederholung dieser Messung unwahrscheinlich erscheinen. Das Fehlen einer Kontrollgruppe stellt trotzdem eine Schwachstelle unserer Studie dar.

Insgesamt zeigt sich also, dass unsere Studie unter unterschiedlichen Vorbehalten gewertet werden sollte.

## **5.5. Bedeutung unserer Ergebnisse und Ausblick**

Zusammengefasst zeigte sich in unserer Arbeit eine Tendenz zur relevanten Perfusionsabnahme in bestimmten Hirnregionen nach erfolgtem kognitiven Stimulationstraining bei Alzheimer-Patienten. Dies kann im Rahmen eines verminderten Perfusionsbedarfs bei gebesserter und somit erleichterter kognitiver Funktionsfähigkeit nach erfolgtem kognitivem Stimulationsprogramm gewertet werden, da zudem die ADAS-Cog-Werte auf eine signifikant gebesserte kognitive Leistung in der Subskala Gedächtnis nach dem kognitiven Stimulationsprogramm hindeuten und da eine vermehrte Perfusion in der Baseline-Untersuchung mit einem schlechteren Abschneiden im ADAS-Cog korreliert. Dieses Ergebnis lässt sich mit fMRT- und Nahinfrarotspektroskopie-basierten Studien mit Durchführung eines kognitiven oder körperlichen Trainings vergleichen, welche in ihren Ergebnissen eine Abnahme der neuronalen Aktivierung nach erfolgtem Training zeigen. Die neuronale Aktivierung im fMRT unter Verwendung des BOLD-Signals so wie die Nahinfrarotspektroskopie bietet, wie bereits zuvor herausgearbeitet, einen Hinweis auf einen verminderten Perfusionsbedarf bei effizienterer Informationsverarbeitung nach erfolgtem Training, was vereinbar mit den Ergebnissen unserer Studie erscheint.

Außerdem zeigt sich in unserer Arbeit ein signifikanter Unterschied zwischen den ADAS-Cog-Ergebnissen der Subskala Orientierung und Praxie in der ersten und zweiten Follow-Up-Testung als Hinweis auf einen nachlassenden Effekt der kognitiven Stimulation, da sich insgesamt eine vergleichsweise bessere Performance in der ersten Follow-Up-Testung zeigt. Dies könnte ein Hinweis auf die begrenzte Dauer des positiven Effektes nach erfolgter kognitiver Stimulation auf die ADAS-Cog-Subskala Orientierung und Praxie hindeuten.

Zusammengefasst erscheint es aufgrund der beschriebenen Ergebnisse und Einschränkungen förderlich, sich im Weiteren mit der kognitiven Stimulation als nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeit für die Alzheimer-Demenz zu beschäftigen. Vor allem erscheint die Frage, ob der Befund einer verminderten Perfusion durch die kognitive Stimulation reproduzierbar ist, interessant zu sein. Zudem scheint die weitere Untersuchung der Fragestellung, wie lange die positiven Effekte eines kognitiven Stimulationsprogramms

anhalten können, von Bedeutung. Methodisch sollte zur Verifizierung der Ergebnisse das Vorhandensein einer Kontrollgruppe sichergestellt werden.

Vor dem Hintergrund der Einschränkungen unserer durchgeführten Studie, und der dennoch positiven Ergebnisse, lohnt es sich somit zukünftig, weitere Studien mit der Frage nach den Einflüssen eines kognitiven Stimulationsprogramms auf die zerebrale Perfusion und den Zusammenhang der Perfusion mit neuropsychologischen Testergebnissen durchzuführen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, 2019. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
2. Robert Koch Institut. Demenz Kapitel 1.2.4. *Gesundheit in Deutschland* 2006. [https://www.gbe-bund.de/gbe/ergebnisse.prc\\_tab?fid=10408&suchstring=demenz&query\\_id=&sprache=D&fund\\_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=&\\_lfd\\_nr=1&p\\_news=&\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=63232823&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](https://www.gbe-bund.de/gbe/ergebnisse.prc_tab?fid=10408&suchstring=demenz&query_id=&sprache=D&fund_typ=TXT&methode=2&vt=1&verwandte=1&page_ret=0&seite=&_lfd_nr=1&p_news=&_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=63232823&hlp_nr=3&p_janein=J) (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
3. Blotenberg I, Thyrian JR. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2020. [https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1\\_haeufigkeit\\_demenzerkrankungen\\_dalzg.pdf](https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf) (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
4. Bickel H, Hendlmeier I, Heßler JB, et al. Prävalenz von Demenz und kognitiver Beeinträchtigung in Krankenhäusern - Ergebnisse der General Hospital Study. *Deutsches Ärzteblatt* 2018. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/202140/Praevalenz-von-Demenz-und-kognitiver-Beeintraechtigung-in-Krankenhaeusern> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
5. Statistisches Bundesamt (Destatis). Krankheitskostenrechnung 2020. Statistisches Bundesamt, 2022. <https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/krankheitskostenrechnung.pdf?blob=publicationFile> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
6. Statistisches Bundesamt (Destatis). Datenbank Genesis-Online - Datenlizenz by-2-0 (www.govdata.de/dl-de/by-2-0). 2023. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
7. Grabher BJ. Effects of Alzheimer Disease on Patients and Their Family. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 2018. <https://tech.snmjournals.org/content/46/4/335.long> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
8. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie "Demenzen". Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l\\_S3-Demenzen-2016-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf) (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
9. Orrell M, Yates L, Leung P, et al. The impact of individual Cognitive Stimulation Therapy (iCST) on cognition, quality of life, caregiver health, and family relationships in dementia: A randomised controlled trial. *PLOS Medicine* 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/28350796/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

10. Chen J, Duan Y, Li H, Lu L, Liu J, Tang C. Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging* 2019. <https://europepmc.org/article/MED/31371930#CIT0007> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
11. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics - Dementia. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fentity%2f546689346> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
12. Heinemann U, Zerr I. Demenzen: pathogenetische Grundlagen, biochemische Diagnostik sowie reversible Demenzsyndrome. *Neuroforum* 2007. <https://doi.org/10.1515/nf-2007-0203> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
13. Kukolja J. Demenzen. In: Fink GR, Gold R, Berlit P. SOPs Neurologie. 1. Edition. Thieme; 2018. 206-208. Buch-DOI: 10.1055/b-006-149612.
14. Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report - 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2016; **12**(4): 459-509. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1552526016000856> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
15. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2013. <https://europepmc.org/article/MED/24459411#id302469> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
16. Lyketsosa CG, Carrillo MC, Ryan JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; **7**(5): 532-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526011025751?via%3Dihub> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
17. Lane C, Hardy J, Schott J. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2017. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13439> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
18. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine* 2018; **284**(6): 643-63. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.12816> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
19. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics – Dementia due to Alzheimer disease. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11), World Health Organization (WHO) 2019/2021. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/795022044> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
20. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4970664/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

21. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.jalz.2011.03.008> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
22. Vermunt L, Sikkes S, van den Hout A, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2019. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2019.04.001> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
23. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526018300724#tbl3> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
24. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. *StatPearls* 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
25. Tahami Monfared AA, Houghton K, Zhang Q, Mauskopf J; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Staging Disease Severity Using the Alzheimer's Disease Composite Score (ADCOMS): A Retrospective Data Analysis. *Neurology and Therapy* 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8857364/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
26. Sefrin M. Die Exsikkose ist eine diagnostische Herausforderung. *Geriatric-Report* 2018. <https://link.springer.com/article/10.1007/s42090-018-0076-4#citeas> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
27. Cordes J, Cano J, Haupt M. Reversible Demenz bei Hypothyreose. *Der Nervenarzt* 2000. <https://link.springer.com/article/10.1007/s001150050632#preview> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
28. Levin J, Nübling G, Giese A, Janzen A, Oertel W. Neuroprotektive Therapien bei idiopathischen, genetischen und atypischen Parkinson-Syndromen mit  $\alpha$ -Synuklein – Pathologie. *Der Nervenarzt* 2021. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00115-021-01220-y> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
29. Luschning M. Parkinson-Krankheit und atypische Parkinson-Syndrome - Diagnostische und therapeutische Überlegungen anhand von zwei Fallbeispielen. *psychopraxis. neuropraxis* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8080535/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
30. Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *Journal of Neural Transmission* 2017.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-017-1821-9> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

31. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: Definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology* 2009. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.21455> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

32. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005. <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

33. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170532/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

34. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011. <https://www.neurology.org/doi/full/10.1212/wnl.0b013e31821103e6> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

35. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circulation Research* 2017. [https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&](https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.116.308426?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&) (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

36. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005593/full> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

37. Winblad B, Wimo A, Engedal K, et al. 3-Year Study of Donepezil Therapy in Alzheimer's Disease: Effects of Early and Continuous Therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2006. <https://karger.com/dem/article-pdf/21/5-6/353/2565493/000091790.pdf> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

38. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine* 2012. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106668> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

39. Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies. *Drugs in Context* 2021. <https://europepmc.org/article/MED/34650610> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

40. Deutsches Ärzteblatt. Morbus Alzheimer: FDA lässt Antikörper Aducanumab entgegen negativem Expertenvotum zu. *Deutsches Ärzteblatt (Newsletter online)* 2021.

<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/124476/Morbus-Alzheimer-FDA-laesst-Antikoerper-Aducanumab-entgegen-negativem-Expertenvotum-zu> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

41. Vetter C. Sicherheit therapeutischer Antikörper bei Morbus Alzheimer: Hirnödeme bei circa jedem 3. Patienten durch  $\beta$ -Amyloid-Antikörper-Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2022. <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=223029&s=aducanumab> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
42. FDA News Releases. FDA Converts Novel Alzheimer's Disease Treatment to Traditional Approval. *FDA News Releases* 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
43. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine* 2023. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212948> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
44. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005562.pub2/full> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
45. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2006.00789.x> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
46. Hall L, Orrell M, Stott J, Spector A. Cognitive stimulation therapy (CST): neuropsychological mechanisms of change. *International Psychogeriatrics* 2013. <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/cognitive-stimulation-therapy-cst-neuropsychological-mechanisms-of-change/9F14AF11E96D95E3D4E08F94FA445C71> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
47. Spector A, Orrell M, Hall L. Systematic Review of Neuropsychological Outcomes in Dementia from Cognition-Based Psychological Interventions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2012. <https://karger.com/dem/article-pdf/34/3-4/244/2568958/000343931.pdf> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
48. Hoffmann T, Liddle J. Cognitive stimulation groups may produce small, short-term improvement in cognition in adults with mild-to-moderate dementia. *Australian Occupational Therapy Journal* 2012. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1630.2012.1038.x> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
49. Orrell M, Aguirre E, Spector A, et al. Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 2014. <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of->

<https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/maintenance-cognitive-stimulation-therapy-for-dementia-singleblind-multicentre-pragmatic-randomised-controlled-trial/902E9DCF04D900E6CB6FD830B5A98A70> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

50. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 2003. <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/efficacy-of-an-evidencebased-cognitive-stimulation-therapy-programme-for-people-with-dementia/D030CAAEB365529EFFEC888AB81D469E> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

51. Staffaroni AM, Cobigo Y, Elahi FM, et al. A longitudinal characterization of perfusion in the aging brain and associations with cognition and neural structure. *Human Brain Mapping* 2019. <https://europepmc.org/article/MED/31062904> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

52. Alosco ML, Gunstad J, Jerskey BA, et al. The adverse effects of reduced cerebral perfusion on cognition and brain structure in older adults with cardiovascular disease. *Brain and Behavior* 2013. <https://europepmc.org/article/PMC/3868168> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

53. Bangen KJ, Nation DA, Clark LA, et al. Interactive effects of vascular risk burden and advanced age on cerebral blood flow. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014. <https://europepmc.org/article/PMC/4083452> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

54. Cruz Hernández JC, Bracko O, Kersbergen C, Muse V, et al. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models. *Nature Neuroscience* 2019. <https://europepmc.org/article/MED/30742116> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

55. Zhang N, Gordon ML, Goldberg TE. Cerebral blood flow measured by arterial spin labeling MRI at resting state in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763416302317?via%3Dihub#sec0040> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

56. Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, et al. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vascular Health and Risk Management* 2012. <https://europepmc.org/article/PMC/3481957#id738437> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

57. Folkerts A-K, Dorn ME, Roheger M, et al. Cognitive Stimulation for Individuals with Parkinson's Disease Dementia Living in Long-Term Care: Preliminary Data from a Randomized Crossover Pilot Study. *Parkinson's Disease* 2018. <https://www.hindawi.com/journals/pd/2018/8104673/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

58. Baller G, Kaesberg S, Kessler J, Kalbe E. NeuroVitalis – ein neuropsychologisches Gruppenprogramm zur Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit in zwei

- Schwierigkeitsstufen. *praxis ergotherapie* 2012. <https://www.verlag-modernes-lernen.de/pdf/artikel/vorschau/a17398-3.pdf> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
59. Middelstädt J, Folkerts A-K, Baller G, Kaesberg S, Petrelli A, Kessler J, Kalbe E. NEUROvitalis sinnreich. ProLog; 2020. [https://www.prolog-shop.de/media/pdf/05/ef/0a/neurovitalis\\_sinnreich-spiel\\_anleitung\\_beispielseiten.pdf](https://www.prolog-shop.de/media/pdf/05/ef/0a/neurovitalis_sinnreich-spiel_anleitung_beispielseiten.pdf) (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
60. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician *Journal of Psychiatric Research* 1975. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022395675900266?via%3Dihub> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
61. Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD. Norms for the Mini-Mental State Examination in a healthy population. *Neurology* 1999. <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.53.2.315> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
62. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1983. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022395682900334> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
63. Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, Isik AT. Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. *Northern Clinics of Istanbul* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6323561/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
64. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A New Rating Scale for Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry* 1984. <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ajp.141.11.1356> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
65. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929311/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
66. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity* 2012. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/brain.2012.0073?journalCode=brain> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
67. Conwell K, von Reutern B, Richter N, Kukolja J, Fink GR, Onur OA. Test-retest variability of resting-state networks in healthy aging and prodromal Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical* 2018. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158218301992> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

68. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* 2002. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811902911328?via%3Dihub> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
69. Fan L, Li H, Zhuo J, et al. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex* 2016. <https://academic.oup.com/cercor/article/26/8/3508/2429104> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
70. Shapiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika* 1965. [https://www.jstor.org/stable/2333709?seq=1#metadata\\_info\\_tab\\_contents](https://www.jstor.org/stable/2333709?seq=1#metadata_info_tab_contents) (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
71. Miró-Padilla A, Bueichekú E, Ventura-Campos N, Flores-Compañ M-J, Parcet MA, Ávila C. Long-term brain effects of N-back training: an fMRI study. *Brain Imaging and Behavior* 2019. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11682-018-9925-x> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
72. Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R, et al. Training-Induced Functional Activation Changes in Dual-Task Processing: An fMRI Study. *Cerebral Cortex* 2007. <https://academic.oup.com/cercor/article/17/1/192/285117> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
73. Smith JC, Nielson KA, Antuono P, et al. Semantic Memory fMRI and Cognitive Function After Exercise Intervention in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643948/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
74. Weintraub A, Whyte J. Blood Oxygen Level Dependent (BOLD). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* 2016. [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-56782-2\\_10-3](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-56782-2_10-3) (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
75. Lee I, Kim D, Kim S, Kim HJ, Chung US, Lee JJ. Cognitive training based on functional near-infrared spectroscopy neurofeedback for the elderly with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2023.1168815/full> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
76. van der Kleij LA, Petersen ET, Siebner HR, et al. The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129739/> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)
77. Takahashi M, Oda Y, Okubo T, Shirayama Y. Relationships between cognitive impairment on ADAS-cog and regional cerebral blood flow using SPECT in late-onset Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 2017. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-017-1734-7#Sec8> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)

78. Tai H, Hirano S, Sakurai T, et al. The Neuropsychological Correlates of Brain Perfusion and Gray Matter Volume in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020. <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad200676> (Zuletzt abgerufen am 06.01.2024)