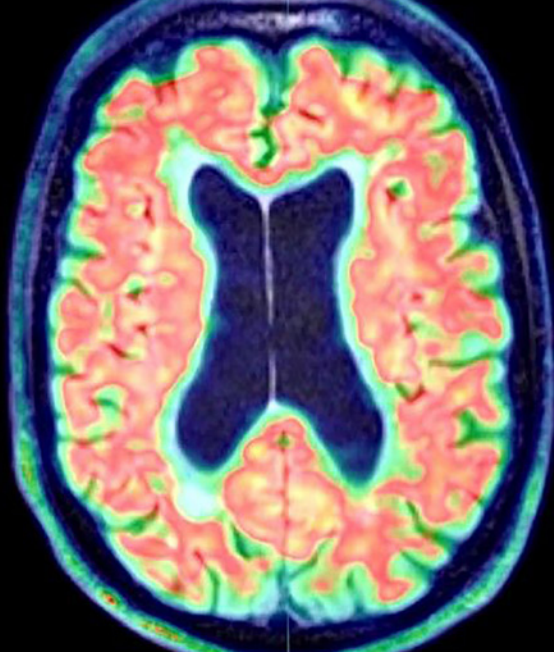




Hans-Holger Bleß, Doron Benjamin Stein,
inav – privates Institut für angewandte Versorgungsforschung (Hrsg.)

Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit

Weißbuch

Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit

Hans-Holger Bleß, Doron Benjamin Stein,
Inav – privates Institut für angewandte Versorgungs-
forschung(Hrsg.)

Weißbuch Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit



Springer Medizin

Herausgeber:
Hans-Holger Bleß
Dr. med. Doron Benjamin Stein
Inav – privates Institut für angewandte Versorgungsforschung
Schiffbauerdamm 12
10117 Berlin
e-mail: info@inav-berlin.de



Hinweise

Im folgenden Text wurde darauf Wert gelegt, bei Personenbezeichnungen im Sinne einer geschlechtergerechten Sprache stets die weibliche und die männliche Form zu nennen. Bei den wenigen Textstellen, an denen dies nicht umgesetzt wurde, erfolgte dies entweder aus Platzgründen, z. B. in Tabellen, oder weil es den Lesefluss erheblich erschwert hätte, beispielsweise bei mehreren Personenbezeichnungen innerhalb eines Satzes.

*Die Erstellung des Weißbuchs wurde unterstützt durch:
Biogen GmbH, Riedenburger Straße 7, 81677 München*

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle Rechte vorbehalten

© Springer Medizin Verlag GmbH, München 2021

Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature

Satz: Schmidt Media Design, München

Druck: Wilco BV, Amersfoort

ISBN E-Book:

978-3-89935-320-4

Autoren- und Mitarbeiterverzeichnis

Herausgeber

Hans-Holger Bleß

inav – privates Institut für angewandte
Versorgungsforschung GmbH
Schiffbauerdamm 12
10117 Berlin
(bis April 2021)

Dr. med. Doron Benjamin Stein

inav – privates Institut für angewandte
Versorgungsforschung GmbH
Schiffbauerdamm 12
10117 Berlin

Schirmherrschaft

Prof. Dr. med. Frank Jessen

Universitätsklinikum Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Deutsches Zentrum für Neuro-
degenerative Erkrankungen (DZNE)
Kerpener Str. 62
50931 Köln

Dr. med. Uwe Meier

Vorstandsvorsitzender des Berufs-
verbandes Deutscher Neurologen (BDN)
NeuroCentrum am Kreiskrankenhaus
Am Ziegelkamp 1F
41515 Grevenbroich

Autoren

Dr. med. Doron Benjamin Stein

inav – privates Institut für angewandte
Versorgungsforschung GmbH
Schiffbauerdamm 12
10117 Berlin

Hans-Holger Bleß

inav – privates Institut für angewandte
Versorgungsforschung GmbH
Schiffbauerdamm 12
10117 Berlin
(bis April 2021)

Dr. med. Dr. phil. Jens Bohlken

Demenz-Referat im Berufsverband
Deutscher Nervenärzte (BVDN)
Universität Leipzig
Institut für Sozialmedizin, Arbeits-
medizin und Public Health
Philipp-Rosenthal-Str. 55
04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Frank Jessen

Universitätsklinikum Köln
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Deutsches Zentrum für Neuro-
degenerative Erkrankungen (DZNE)
Kerpener Str. 62
50931 Köln

Dr. rer. pol. Bernhard Michalowsky

Deutsches Zentrum für Neurodegenera-
tive Erkrankungen Rostock / Greifswald
Teilstandort Greifswald
Ellernholzstr. 1-2
17489 Greifswald

Prof. Dr. med. Gereon Nelles

Vorstandsmitglied Deutsche Gesellschaft
für Neurologie (DGN e.V.)
Vorstandsmitglied Berufsverband Deut-
scher Nervenärzte (BVDN e.V.)
NeuroMed Campus
Praxis für Neurologie
Werthmannstraße 1/C
50935 Köln

Prof. Dr. med. Christine von Arnim

Universitätsmedizin Göttingen
Abteilung Geriatrie
Georg-August-Universität
Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

Unter Mitarbeit von

Sabine Barz

inav – privates Institut für angewandte
Versorgungsforschung GmbH
Schiffbauerdamm 12
10117 Berlin

Teilnehmer des Experten-Workshops

Dr. Frank Bergmann

Vorstandsvorsitzender
Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein,
Niedergelassener Facharzt für Neuro-
logie, Psychiatrie, Psychotherapie und
forensische Psychiatrie

Prof. Dr. Lutz Frölich

Abteilungsleiter Gerontopsychiatrie
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Mannheim

Angelika Haus

Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie
Niedergelassen in eigener Praxis in Köln

Sabine Jansen

Geschäftsführerin
Deutsche Alzheimer-Gesellschaft e. V.

Christoph Rupprecht

Leiter Stabsbereich Gesundheitspolitik/
Gesundheitsökonomie
AOK Rheinland / Hamburg –
Die Gesundheitskasse

PD Dr. René Thyrian

AG-Leiter Interventional Health Care
Research
Deutsches Zentrum für Neurodegenera-
tive Erkrankungen (DZNE) Rostock/
Greifswald

Dr. Christine Schwendner

Bayerisches Staatsministerium für
Gesundheit und Pflege

Inhalt

Autoren- und Mitarbeiterverzeichnis	5
Geleitwort Prof. Frank Jessen	12
Geleitwort Dr. Uwe Meier, BDN	14
Vorwort	16
Abkürzungsverzeichnis	17
Abbildungsverzeichnis	20
Tabellenverzeichnis	21
1 Krankheitsbild	23
<i>Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß</i>	
1.1 Zusammenfassung	23
1.2 Terminologie	24
1.2.1 Morbus Alzheimer	24
1.2.2 Leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI)	30
1.2.3 Inhaltliche Eingrenzung des Weißbuchs	31
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	33
1.3.1 Ätiologie	33
1.3.2 Pathophysiologie	34
1.4 Symptomatik und Verlauf	36
1.4.1 Kognitive Symptomatik	36
1.4.2 Nicht-kognitive Symptomatik	37
1.4.3 Krankheitsverlauf und Prognose	37
1.5 Referenzen	38

2	Epidemiologie	41
	<i>Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß</i>	
2.1	Zusammenfassung	41
2.2	Allgemeines	42
2.3	Subjektive kognitive Verschlechterung (SCD)	44
2.4	Inzidenz und Prävalenz der MCI	45
2.4.1	Vergleich mit internationalen Studien	49
2.4.2	Hochrechnung: MCI in der deutschen Bevölkerung	51
2.5	Die Epidemiologie der Alzheimer-bedingten MCI (MCI-AD).	52
2.6	Inzidenz und Prävalenz der Alzheimer-Demenz	56
2.6.1	Inzidenz	56
2.6.2	Prävalenz	58
2.6.3	Die leichte Alzheimer-Demenz	59
2.7	Kodierprävalenz in der ambulanten Versorgung	60
2.8	Mortalität (Sterblichkeit)	61
2.8.1	MCI	62
2.8.2	Alzheimer-Demenz	62
2.9	Entwicklung und Prognose der Erkrankungszahlen	64
2.10	Referenzen	64
3	Früherkennung und Diagnostik	68
	<i>Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß, Prof. Dr. med. Christine von Arnim</i>	
3.1	Zusammenfassung	68
3.2	Einführung und Übersicht	69
3.3	Anamnese und neurologische Untersuchung	71
3.4	Neuropsychologische Befundung	72
3.4.1	Testinstrumente	72
3.4.2	Neuropsychologische Testdiagnostik in frühen Alzheimer-Stadien	73
3.5	Laborchemische Diagnostik	74
3.6	Bildgebende Verfahren	75
3.6.1	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)	75
3.7	Elektrophysiologische Verfahren	77
3.7.1	Elektroenzephalogramm	77
3.8	Fokus: Biomarker	78
3.8.1	Lumbalpunktion mit Liquoranalyse	78
3.8.2	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	79
3.8.3	Biomarker in frühen Alzheimer-Stadien	81
3.8.4	Blutbasierte Biomarker	85
3.9	Referenzen	86

4 Therapie	89
<i>Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß, Prof. Dr. med. Frank Jessen</i>	
4.1 Zusammenfassung	89
4.2 Allgemeines	90
4.3 Bereits zugelassene Alzheimer-Therapeutika und ihre Evidenz für frühe Alzheimer-Stadien	90
4.3.1 Medikamentöse Therapie: Antidementiva und andere Therapeutika	90
4.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie	92
4.3.3 Bewertung der Evidenz für die vorhandenen therapeutischen Ansätze	94
4.4 Neue Therapieansätze	94
4.4.1 Medikamentöse Ansätze	95
4.4.2 Bewertung der Evidenz für neue medikamentöse Therapieansätze	101
4.4.3 Nicht-medikamentöse Ansätze	102
4.5 Referenzen	104
5 Versorgung	109
<i>Dr. med. Doron B. Stein, Dr. med. Dr. phil. Jens Bohlken, Hans-Holger Bleß, Prof. Dr. med. Gereon Nelles</i>	
5.1 Zusammenfassung	109
5.2 Einführung	110
5.3 Leitlinien und Empfehlungen	111
5.3.1 Fokus und Geltungsbereich	111
5.3.2 Empfehlungen für die Versorgung	114
5.4 Ambulante Versorgung	116
5.4.1 Hausärztliche Versorgung	117
5.4.2 Fachärztliche Versorgung	120
5.4.3 Memory-Kliniken	122
5.5 Stationäre Versorgung	126
5.6 Versorgungsangebot, -inanspruchnahme und -erwartung	129
5.7 Einfluss regulatorischer und ökonomischer Faktoren auf die Versorgung	131
5.7.1 Vergütung von Leistungen für Betroffene früher Alzheimer-Formen	131
5.7.2 MCI und Alzheimer-Demenz im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich	133
5.8 Zukünftige Herausforderungen in der Versorgung	134
5.9 Leuchtturmprojekte innovativer Versorgung	137
5.9.1 Nationale Demenzstrategie	137
5.9.2 Netzwerke	137

5.9.3	Projekte des Innovationsfonds	138
5.9.4	Weitere Projekte.	138
5.10	Digitale Anwendungen in frühen Alzheimer-Stadien	138
5.11	Referenzen	140
6	Akteure der Versorgung	145
	<i>Hans-Holger Bleß, Dr. med. Doron B. Stein</i>	
6.1	Zusammenfassung	145
6.2	Einleitung	146
6.3	Bundesministerium für Gesundheit	146
6.4	Fachgesellschaften und Berufsverbände	148
6.4.1	Medizinische Fachgesellschaften.	148
6.4.2	Berufsverbände mit neurologisch-psychiatrischem Schwerpunkt	150
6.5	Selbsthilfe und Patientenvertretung	150
6.5.1	Deutsche Alzheimer Gesellschaft (DAlzG).	150
6.6	Individualakteure	152
6.6.1	Gedächtnisambulanzen	152
6.6.2	Weitere Individualakteure	153
6.7	Selbstverwaltung	154
6.8	Referenzen	156
7	Kosten der Versorgung	158
	<i>Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß,</i>	
	<i>Dr. rer. pol. Dipl.-Kfm. Bernhard Michalowsky</i>	
7.1	Zusammenfassung	158
7.2	Allgemeines	159
7.3	Direkte Kosten	161
7.3.1	Direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten	161
7.4	Indirekte Kosten	168
7.5	Intangible Kosten	169
7.6	Gesamtgesellschaftliche Kosten	170
7.7	Kosten der Diagnostik und Therapie in frühen Alzheimer-Stadien	172
7.8	Referenzen	174

8 Expertenkapitel	178
<i>Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß</i>	
8.1 Zusammenfassung	178
8.2 Einführung	179
8.3 Epidemiologie und Krankheitslast	180
8.4 Diagnostik und Therapie	181
8.5 Versorgung	182
8.5.1 Probleme und Herausforderungen in der aktuellen Versorgung	182
8.5.2 Lösungsansätze für die Versorgung	185
8.5.3 Case Manager und integrierte Versorgungsansätze	186
8.5.4 Die Rolle digitaler Lösungen	187
8.6 Nutzen und Zahlungsbereitschaft	188
8.6.1 Beitragssatzstabilität und strukturelle Anpassungen des Vergütungssystems	189
8.7 Referenzen	190

Geleitwort

Krankheiten des hohen Alters nehmen in Deutschland infolge unserer steigenden Lebenserwartung kontinuierlich zu. Demenzen, deren häufigste Ursache die Alzheimer-Krankheit ist, spielen hierbei eine zentrale Rolle. In den öffentlichen Medien wird regelmäßig über verschiedene Aspekte der Demenz berichtet. Zahlreiche Spielfilme aus den letzten Jahren beschreiben die Erkrankung anhand von Einzelschicksalen. Aufgrund ihrer speziellen Charakteristik mit dem Verlust des Gedächtnisses und der autonomen Handlungsfähigkeit gehört die Alzheimer-Krankheit zu den gefürchtetsten Erkrankungen überhaupt. Außerdem stellt sie eine zunehmende volkswirtschaftliche Herausforderung durch hohe Pflege- und Versorgungskosten dar. Seitens der Bundesregierung wird zunehmend hierauf reagiert. Vor über 10 Jahren wurde das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) als Großforschungseinrichtung für Demenzerkrankungen gegründet. Im Jahr 2020 wurde eine Nationale Demenzstrategie verabschiedet, die die Lebenssituation von Demenzerkrankten verbessern soll und die Wichtigkeit von Forschung betont.

Parallel hierzu hat sich aber auch die Sichtweise auf die Erkrankung geändert. Während vor einem Jahrzehnt die Demenz bei Alzheimer-Krankheit als ein schicksalhafter Ereignis angesehen wurde, gehen wir heute davon aus, dass bis zu 40% des Risikos, an einer Demenz zu erkranken, von modifizierbaren Faktoren abhängen. Es erscheint also möglich,

durch einen aktiven und gesunden Lebensstil Einfluss auf das eigene Demenzrisiko zu nehmen.

Im Bereich der Diagnostik ist es durch die Entwicklung von Biomarkern im Liquor und in der Bildgebung – sowie in naher Zukunft wahrscheinlich auch im Blut – möglich, die wesentlichen pathologischen Veränderungen, die die Alzheimer-Krankheit ausmachen, bei lebenden Menschen zu identifizieren. Damit ist die Erkrankung auch in sehr frühen bis hin zu asymptomatischen Phasen nachweisbar. Dies eröffnet neue Möglichkeiten der gezielten Frühbehandlung mit dem Ziel, den Krankheitsverlauf zu verzögern und die Symptomatik abzumildern.

Im Bereich der Therapieentwicklung wird eine Vielzahl molekularspezifischer Ansätze aktuell in klinischen Studien untersucht. Es ist heute bereits möglich, das Amyloid als ein zentrales pathologisches Merkmal der Erkrankung z. B. mit immunologischen Ansätzen zu reduzieren. In ersten Studien konnten mit solchen Ansätzen auch klinische Stabilisierungseffekte erzielt werden. Im Juni 2021 wurde mit Aducanumab der erste Antikörper gegen Amyloid zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit in den USA unter der Auflage weiterer Studien zum sicheren Nachweis der klinischen Wirksamkeit zugelassen. Es zeichnet sich allerdings auch ab, dass Therapieansätze, die nur einen molekularen Mechanismus adressieren, wahrscheinlich nur begrenzte Effektstärken erreichen können. Um stärkere Effekte zu erzielen,

sind wahrscheinlich Kombinationstherapien erforderlich.

Eine weitere Erkenntnis aus den zahlreichen Studien der letzten Jahre ist, dass insbesondere krankheitsmodifizierende Therapien wahrscheinlich im sehr frühen Krankheitsstadium eingesetzt werden müssen. Die frühe Alzheimer-Krankheit bezeichnet die Phase, in der die Alzheimer-Pathologie, die mittels Biomarkern nachgewiesen werden kann, besteht und erste Symptome in Form einer rein subjektiven oder objektivierbaren, aber den Alltag noch nicht beeinträchtigenden leichten kognitiven Störung oder eine sehr leichte Demenz vorliegen.

In dem vorliegenden Weißbuch wird in einzelnen Kapiteln der aktuelle Stand des Wissens zur frühen Alzheimer-Krankheit dargestellt. Zunächst wird die Entwicklung des Krankheitskonzeptes der Erkrankung von einer klinischen Definition hin zu einer ausschließlich durch Biomarker definierten Entität sowie die Einordnung in aktuelle Forschungs- und klinische Diagnosesysteme ausgeführt. In diesem Kapitel werden auch die wesentlichen pathophysiologischen Grundlagen und die Symptomentwicklung beleuchtet. Es folgt eine Darstellung der Epidemiologie der rein subjektiven Störung, der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz. Weitere Kapitel adressieren die biomarkerbasierte Diagnostik der frühen

Alzheimer-Krankheit sowie die aktuell verfügbaren Therapien und neuen therapeutischen Ansätze, die aktuell in klinischen Studien geprüft werden. Schließlich wird die aktuelle Versorgungssituation von Menschen mit leichter Alzheimer-Krankheit und die damit verbundenen gesundheitsökonomischen Kosten dargestellt. Einzelne Kapitel wurden zusammen mit klinisch und wissenschaftlich tätigen, erfahrenen Autorinnen und Autoren erstellt. Im letzten Kapitel des vorliegenden Weißbuches wird über einen Workshop berichtet, in dem die Inhalte der einzelnen Kapitel durch Expertinnen und Experten diskutiert wurden.

In der Gesamtschau liegt mit dem Weißbuch zur frühen Alzheimer-Krankheit ein sehr aktuelles, gut lesbares und inhaltsreiches Werk vor, das einen Überblick über die aktuelle Situation im Bereich der Diagnostik, Therapie und Versorgung dieser Krankheit darstellt. Der Dank für die Erstellung geht an die beteiligten Autorinnen und Autoren, an die Expertinnen und Experten sowie an das gesamte Redaktionsteam.

*Prof. Dr. med. Frank Jessen
Direktor der Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie der Uniklinik Köln
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative
Erkrankungen (DZNE)*

Geleitwort

Die Behandlung von und der Umgang mit Demenzzkranken ist eine der großen Herausforderungen dieses Jahrhunderts und es ist eine gesamtgesellschaftliche Aufgabe. Als langjähriger Vorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Neurologen begrüße ich daher das vorliegende Weißbuch, das eine Vielzahl von Aspekten der frühen Alzheimer-Krankheit fundiert aufbereitet. Es ist mehr als überfällig, dass sich die Akteure im deutschen Gesundheitswesen mit der Alzheimer-Krankheit beschäftigen, und zwar ganz speziell mit den frühen Ausprägungen dieser großen – bisher so gut wie nicht behandelbaren – Volkskrankheit. Das Bundesfamilienministerium und das Bundesgesundheitsministerium haben in 2020 endlich und zu Recht auch für Deutschland eine Nationale Demenzstrategie ausgerufen, um so die Akteure zusammenzubringen und für die gemeinsamen Ziele die Kräfte zu bündeln. Ohne Frage muss es unser Ziel sein, „die Lebenssituation von Menschen mit Demenz und ihren Angehörigen in Deutschland zu verbessern und tragfähige Strukturen für die Zukunft zu schaffen“. Während die fortgeschrittenen Formen der Demenz in der Gesellschaft bereits sehr präsent sind, zum einen, weil es zahlreiche unmittelbar und mittelbar Betroffene gibt, zum anderen, da die Versorgung der Betroffenen bereits heute eine große menschliche Herausforderung und ökonomische Last darstellt, werden die frühen Formen bisher kaum näher beleuchtet. Die Zahlen sollten uns diese Haltung jedoch überdenken lassen: Während von 1,6 Mio. Demenzzkranken in Deutschland aus-

gegangen wird, ist die Zahl der unter einer kognitiven Einschränkung Leidenden auf ca. 3–6 Mio. geschätzt und somit deutlich höher. Wie in den Kapiteln Krankheitsbild und Epidemiologie ausgeführt wird, kann die Ursache einer leichten kognitiven Einschränkung (MCI für mild cognitive impairment) vielfältig sein und muss nicht zwangsläufig in einer Demenz enden. Trotzdem ist die häufigste Ursache der MCI die zugrunde liegende Alzheimer-Krankheit, die unaufhaltsam voranschreitet. Betroffene versterben ca. 7–10 Jahre nach der Diagnosestellung. Wir wissen nun schon seit einigen Jahren, dass die Prozesse im Gehirn, die zur (Alzheimer-)Demenz führen, bereits 15–20 Jahre vor dem Auftreten erster Symptome beginnen. Während in der Forschung die genauen Wege der neurologischen Degeneration nach wie vor untersucht werden, wissen wir, dass eine möglichst frühe Intervention die größten Chancen bietet, dem Verlauf dieser progressiven Erkrankung Einhalt zu gebieten oder diese wenigstens zu verlangsamen. Ist der neurodegenerative Abbau erst fortgeschritten, ist der Erhalt der noch bestehenden Substanz so gut wie unmöglich. So ist es verständlich, dass sich laut einer DAK-Umfrage 55% der Deutschen vor Alzheimer und Demenz fürchten.

Umso mehr macht es Mut, das bereits vorhandene Wissen zur momentanen Versorgung von Betroffenen mit MCI und früher Alzheimer-Krankheit in diesem Weißbuch versammelt zu sehen und der Diskussion unterschiedlicher Akteure im Expertenkapitel zu folgen. So gibt es eine

große Übereinstimmung, dass die Reformen in der Pflegeversicherung zu einer Verbesserung der Situation von Betroffenen und Angehörigen geführt haben, dass man aber nur durch weitere Reformen und Bemühungen die Herausforderungen der Zukunft meistern können. Die Vorschläge gehen von den Chancen des Einsatzes digitaler Anwendungen über die Vorteile von langfristigen Betreuungen („Lotsen“) bis hin zu neuen und faireren Vergütungssystemen für diejenigen, die diese komplexen Leistungen erbringen. Dabei ist wenig überraschend, dass gerade den Ärzten, Allgemeinmedizinerinnen genauso wie Neurologen, Psychiatern und Geriatern, eine besondere Rolle zuerkannt wird, da sie für die Diagnose und Therapie einstehen und den Patienten mit seiner Familie oft über Jahre – nicht nur medizinisch – betreuen.

Das Weißbuch zeigt an vielen Stellen auf, dass die heutige Versorgung von Patienten mit einer frühen Alzheimer-Krankheit nicht die Versorgung von morgen sein kann. Eine alternde, aber aktive Bevölkerung ebenso wie die Aussicht auf therapeutische Innovationen verlangen nach einem Umbau bestehender Strukturen, damit es Betroffenen ermöglicht wird – wann immer dies gewünscht wird – in kurzer Zeit eine Diagnose und Zugang zu allen geeigneten Maßnahmen zu erhalten, die dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirken. Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen zeigen, dass bereits heute MCI und frühe Alzheimer-Krankheit auf Ebene von Haus- und Fachärzten diagnostiziert werden, dass aber die komplexe und zeitintensive Differenzialdiagnose zur weiteren Abklärung noch zu selten stattfindet. Es

fehlt auch an systematischen Edukationsprogrammen für Betroffene und Angehörige. Hier liegt auf der Hand, dass sich die Rahmenbedingungen verbessern müssen und u. a. auch die bessere Vernetzung von Haus- und Fachärzten bis hin zu spezialisierten Gedächtnisambulanzen vorangetrieben werden muss. Ein Unterfangen, welches nur im Mehrklang aus politischer Unterstützung, Engagement der Kostenträger und der bereits bestehenden lokalen Strukturen funktionieren kann.

Die Auseinandersetzung mit der (frühen) Alzheimer-Krankheit ist eine gesellschaftliche Herkulesaufgabe, an deren Anfang wir stehen. Der BDN ist sich seiner besonderen Verantwortung bewusst und bereit, sich in die auf vielen Ebenen stattfindenden Diskussionen einzubringen. Wir fordern aber auch, dass die Politik die Unterstützung bietet, die für diese Erkrankung mit ihren vielen gesellschaftlichen Auswirkungen notwendig ist. Die Nationale Demenzstrategie (NDS) ist ein guter Startpunkt, da sie die Vernetzungsidee bereits an vielen Stellen aufnimmt und sich auch offen gegenüber Weiterentwicklungen zeigt. Es wäre ein guter und notwendiger Schritt, wenn die Analysen und die aufgezeigten Verbesserungspotenziale aus diesem Weißbuch und die damit einhergehenden Diskussionen zur zukünftigen Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit auch Eingang in die NDS finden würden.

Ich wünsche Ihnen viele anregende Gedanken beim Lesen des Weißbuchs!

*Dr. med. Uwe Meier
Vorstandsvorsitzender des Berufsverbandes
Deutscher Neurologen (BDN)*

Vorwort

Mit dem vorliegenden Weißbuch wird erstmalig die aktuelle Versorgungssituation von Menschen mit früher Alzheimer-Krankheit in Deutschland systematisch aufbereitet und dargestellt.

Weißbücher haben eine lange Tradition zur umfassenden und neutralen Darstellung gesellschaftlich relevanter Themen. So haben sich auch im Gesundheitswesen Weißbücher etabliert und bereits mit der Versorgungssituation unterschiedlicher Krankheitsbilder auseinandergesetzt. Sie dienen der Beförderung des Diskurses gesellschaftlicher Entscheidungsträger und Gestalter und sind hilfreich bei der Entscheidungsfindung zur Gestaltung künftiger Versorgung.

Die Darstellung und Beschreibung der Versorgungssituation von Menschen mit früher Alzheimer-Krankheit erfolgte aufbauend auf einer strukturierten Literaturrecherche zu jedem Kapitel. Die Bewertung der Ergebnisse und die Ableitung von Handlungsempfehlungen wurde von einem Gremium vorgenommen, das sich aus den unterschiedlichen Akteuren der Versorgung zusammensetzte, alles ausweislich Experten und Expertinnen, die einen Schwerpunkt ihrer Tätigkeit in der Alzheimer- und Demenzversorgung haben. Aus ihren unterschiedlichen Perspektiven heraus konnte das Expertenkapitel erstellt werden, wofür wir den Teilnehmern herzlich danken.

Unser Dank gilt weiterhin Herrn Dr. Uwe Meier, Vorstandsvorsitzender des Berufsverbandes Deutscher Neurologen,

Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und niedergelassener Facharzt für Neurologie und Herrn Prof. Frank Jessen, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Uniklinik Köln, Forscher am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Sprecher des Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen und Koordinator der S3-Leitlinie Demenzen, die die Schirmherrschaft über das vorliegende Weißbuch übernommen und wertvolle inhaltliche Beiträge geleistet haben.

Ebenfalls richten wir unseren Dank an Frau Prof. Christine von Arnim, Herrn Dr. Dr. Jens Bohlken, Herrn Prof. Gereon Nelles sowie Herrn Dr. Bernhard Michalowsky, die in Koautorenschaft die jeweiligen Kapitel sehr bereichert haben.

Wir danken zudem Frau Sabine Barz für ihre sorgfältige redaktionelle Unterstützung in der Finalisierung des Manuskripts.

Dem Springer Medizin Verlag danken wir für die gute Zusammenarbeit bei der Gestaltung von Layout und Lektorat.

Der Biogen GmbH danken wir dafür, dass sie über ihre finanzielle Unterstützung die Erstellung des Projektes ermöglicht hat. Inhaltlicher Einfluss auf das Weißbuch wurde von der Biogen GmbH nicht ausgeübt.

*Hans-Holger Bleß,
Dr. med. Doron Benjamin Stein
Berlin, im Juni 2021*

Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's Disease)
ADAS-cog	Alzheimer((Apostroph))s Disease Assessment Scale-cognitive Subscale
ADFACS	Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale
aG-DRG	(ausgegliedert) German Diagnosis Related Groups
AgeCoDe	German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients
aMCI	Amnesic MCI (amnestische leichte kognitive Beeinträchtigung)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARIA	Amyloid-Related Imaging Abnormalities
A β	Beta-Amyloid
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BACE	β -site of APP cleaving enzyme (Beta-Sekretase)
BAS	Bundesamt für soziale Sicherung
BDN	Berufsverband Deutscher Neurologen
BEHAVE-AD-Skala	Behavioural Pathology in Alzheimer((Apostroh))s Disease Rating Scale
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BKJPP	Berufsverband für Kinder- und Jugend-Psychiatrie und -Psychotherapie
BMFSFJ	Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVDN	Berufsverband Deutscher Nervenärzte
BVDP	Berufsverband Deutscher Psychiater
CAIDE	Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia
CC	Complication or Comorbidity
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
COSMIC-Studie	Cohort Studies of Memory in an International Consortium
CSF	Cerebrospinal Fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie
DAlzG	Deutsche Alzheimer Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DelpHI-MV-Studie	Demenz: lebensweltorientierte und personenzentrierte Hilfen in Mecklenburg-Vorpommern
DemTect	Demenz-Detektion

DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
DGLN	Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DiGAs	Digitale Gesundheitsanwendungen
digiDEM	Digitales Demenzregister Bayern
DMP	Disease-Management-Programm
DNG	Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen
DRG	Diagnosis Related Group
DSM-4, -5, IV	Diagnostic Statistical Manual
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalographie
FAD	familiäre Alzheimer-Krankheit
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluoro-D-Glucose Positronen-Emissions-Tomographie
FINGER-Studie	Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERAS-Studie	Observational study of resource use and cost of Alzheimer's Disease in Europe
GHoSt-Studie	General Hospital Study
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-FKG	Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz
GOP	Gebührenordnungspositionen
HATICE-Studie	Healthy Ageing Through Internet Counseling in the Elderly
ICD-10	International Classification of Diseases
IDOB	Integrierte Demenzversorgung in Oberbayern
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG	International Working Group
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MAPT-Studie	Multidomain Alzheimer Preventive Trial
MCI	Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)

MCI-AD	Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease (Alzheimer-bedingte MCI)
md-naMCI	multiple domain non-amnestic MCI
MDS	Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V.
miNCD	Mild Neurocognitive Disorder
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NAKO	Langzeitkohorte Nationale Kohorte
naMCI	Non-amnestic MCI (nicht-amnestische leichte kognitive Beeinträchtigung)
NDS	Nationale Demenzstrategie
NIA	National Institute on Aging
NIA-AA	National Institute on Aging Alzheimer's Association
NINCDS–ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatrisches Inventar
NPPV	Neurologisch-psychiatrische und psychotherapeutische Versorgung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIA	Psychiatrische Institutsambulanz
RSA	Risikostrukturausgleich
SCD	Subjective Cognitive Decline (subjektive kognitive Verschlechterung)
sd-aMCI	single domain amnestic MCI
SDAT	Senile Demenz vom Alzheimer-Typ
SGB	Sozialgesetzbuch
SHILD	Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland – Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
SPiZ	Spitzenverband ZNS
TFDD	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
UDS	Uniform Data Set
VR	Virtual Reality
WHO	World Health Organisation
WHOQoL	World Health Organisation Quality of Life
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Alzheimer-Kontinuum und Fokus des Weißbuchs innerhalb des Krankheitsverlaufs	32
Abb. 2:	Kaskadenartige Sequenz krankheitsverursachender Ereignisse in der Amyloid-Hypothese	35
Abb. 3:	Populationen und Überschneidungen klinischer und neuro-pathologischer Merkmale	43
Abb. 4:	Inzidenzraten der MCI in verschiedenen Studien	46
Abb. 5:	Prävalenz der MCI in verschiedenen Studien	47
Abb. 6:	Prävalenz der MCI nach Subtypen	49
Abb. 7:	MCI-Prävalenz in verschiedenen Metaanalysen und im Vergleich mit der chronischen Herzinsuffizienz	50
Abb. 8:	Hochrechnung der MCI-Prävalenz in der deutschen Bevölkerung (> 50 J.) auf Basis verschiedener Studien	51
Abb. 9:	Amyloid-Positivität in Deutschland, inkl. MCI-AD	54
Abb. 10:	Inzidenzraten der Alzheimer-Demenz in verschiedenen Studien	57
Abb. 11:	Prävalenz der Alzheimer-Demenz in verschiedenen Studien	58
Abb. 12:	Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses bei kognitiven Einschränkungen bis zu Demenz gem. S3-Leitlinie Demenzen	70
Abb. 13:	Modell dynamischer Biomarker	81
Abb. 14:	Inhaltliche Geltungsbereiche ausgewählter Leitlinien, Empfehlungen und Frameworks	114
Abb. 15:	Durchschnittliche berichtete Durchführungsraten einzelner diagnostischer Maßnahmen	124
Abb. 16:	Durchschnittliche berichtete Durchführungsraten einzelner therapeutischer Maßnahmen in Abhängigkeit der vorliegenden Biomarker-Konstellation	125
Abb. 17:	Grafische Darstellung der jährlichen gesellschaftlichen Gesamtkosten (direkt und indirekt) von Alzheimer-Demenz pro Patient/in	163

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Definitionen der in diesem Weißbuch angewendeten Begrifflichkeiten	25
Tab. 2:	Definitionen der Alzheimer-Krankheit laut ICD-10	27
Tab. 3:	Definitionen der Alzheimer-Krankheit laut ICD-11 der Weltgesundheitsorganisation	28
Tab. 4:	Einteilung der Stadien der Alzheimer-Demenz nach Mini Mental State Examination	29
Tab. 5:	MCI in der ICD-10-Klassifikation	31
Tab. 6:	MCI in der ICD-11-Klassifikation	32
Tab. 7:	Prävalenz der MCI gemäß deutschen Studien nach Altersklassen	48
Tab. 8:	Prävalenz der MCI gemäß internationaler Metaanalysen nach Altersklassen	50
Tab. 9:	Prävalenz der MCI gemäß Literatur nach Altersklassen, in Tsd.	52
Tab. 10:	Kalkulierte Prävalenz der MCI-AD und kognitiv Gesunden plus Amyloid-Biomarker, in Tsd.	53
Tab. 11:	Inzidenzraten der Alzheimer-Demenz in verschiedenen Studien, pro 1.000 Personen pro Jahr	57
Tab. 12:	Prävalenz der Alzheimer-Demenz nach Altersgruppen in unterschiedlichen Metaanalysen	59
Tab. 13:	Kodierte Prävalenz von MCI und Demenz auf Basis ambulanter Sekundärdaten	61
Tab. 14:	Demenz- und Alzheimer-Demenz-bedingte Sterbefälle in Deutschland	63
Tab. 15:	Empfohlene Laboruntersuchungen nach der deutschen S3-Leitlinie Demenzen	74
Tab. 16:	Biomarker-Gruppen bei der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit	82
Tab. 17:	Nomenklatur der Biomarker-Konstellationen für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit	82
Tab. 18:	Demenzprädiktion im MCI-Stadium anhand von Liquor-Biomarkerprofilen	83
Tab. 19:	Aktuelle Phase-III-Studien zu krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen für die Alzheimer-Krankheit im Stadium der Prä-Demenz (Stand Mai 2021)	95
Tab. 20:	Bedeutsame deutsch- und englischsprachige Leitlinien, Empfehlungen und Research Frameworks zur MCI und frühen Alzheimer-Krankheit	112
Tab. 21:	Ambulante Leistungsdichte diagnostischer Maßnahmen für MCI und Demenz	120
Tab. 22:	Stationäre Fallzahlen und MCI-Diagnoseanteil als Hauptdiagnose im Jahr 2018	127

Tab. 23:	Stationäre Fallzahlen der drei häufigsten mit MCI als Nebendiagnose versehenen DRGs im Jahr 2018	128
Tab. 24:	Diagnoserelevante Leistungen für Demenz und MCI	132
Tab. 25:	Jährliche gesellschaftliche Gesamtkosten (direkt und indirekt) von Alzheimer-Demenz pro Patient/in	164
Tab. 26:	Relevante GOP und Durchführungsraten der MCI-Diagnostik	166
Tab. 27:	Simulierte Kosten (in Mrd. Euro) im Zeitraum 2030 bis 2050 für einzelne Krankheitsstadien für EU-28	172
Tab. 28:	Teilnehmende des Experten-Workshops	179

1 Krankheitsbild

Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß

1.1 Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren hat sich das Verständnis der Alzheimer-Krankheit kontinuierlich gewandelt. Während noch vor ca. 20 Jahren aufgrund der eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten die Alzheimer-bedingte Demenz mit der Alzheimer-Krankheit gleichgesetzt wurde, hat die Einführung von neuen Diagnoseverfahren wie Biomarkern, Bildgebung und verfeinerten neuropsychologischen Tests aufgezeigt, dass die biochemischen Krankheitsprozesse der Alzheimer-Krankheit bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Eintreten einer Demenz beginnen. Diese Prozesse bestehen in der fortschreitenden Akkumulation charakteristischer neurotoxischer Eiweißmoleküle (sog. Amyloid- und Tau-Moleküle) im zentralen Nervensystem in Kombination mit weiteren unspezifischeren Krankheitsmechanismen, wie z. B. Entzündungsprozessen im Gehirn.

Ein Nachweis der charakteristischen Veränderungen war noch zu Beginn der 2000er-Jahre nur durch eine Autopsie nach dem Tod der Betroffenen möglich. Heute können die Eiweißablagerungen „in vivo“ (am lebenden Patienten) quantifiziert und eine Diagnose noch vor Entwicklung einer Demenz gestellt werden. Die Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's Disease, AD) wird daher heute als schleichend voranschreitende neurodegenerati-

ve Erkrankung mit verschiedenen klinischen Ausprägungsstadien wahrgenommen. Diese klinischen Ausprägungsstadien (sog. Syndrome) sind nicht Alzheimerspezifisch, sondern können grundsätzlich auch durch andere Erkrankungen ausgelöst werden, ähnlich wie ein chronisches Nierenleiden, das als fortgeschrittenes Stadium eines Diabetes mellitus, aber auch als Folge anderer Erkrankungen auftreten kann.

Entsprechend ihrem schleichenden Verlauf beginnt die Alzheimer-Krankheit durch die Ablagerung der charakteristischen Eiweiße im klinisch gesunden Stadium. Das dann folgende erste symptomatische Stadium ist von einer rein subjektiven Störung (Subjective Cognitive Decline, SCD) gekennzeichnet, der sich die objektivierbare leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) anschließt. MCI wird allgemein definiert als neuropsychologisch objektivierbare Hirnleistungsstörung mit beginnendem kognitiven Defizit bei noch erhaltener Funktionalität und Alltagskompetenz. Bei Vorliegen charakteristischer Alzheimer-Ablagerungen kann von Alzheimer-bedingter MCI (MCI-AD) oder auch prodromaler AD gesprochen werden. In diesem Fall besteht ein stark erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Alzheimer-Demenz.

Unter einer Alzheimer-Demenz, unterteilt in leichte (manchmal auch: milde), mittelschwere und schwere Demenz, versteht man den fortgeschrittenen Verlust der Gedächtnisleistung sowie zusätzlich der Alltagskompetenz und Selbstständigkeit infolge einer Alzheimer-Krankheit. Sie entspricht der letzten Phase der Alzheimer-Krankheit, kann jedoch – ebenso wie die MCI – durch andere zugrunde liegende Erkrankungen ausgelöst werden, zum Beispiel durch eine vaskuläre Demenz. Gleichwohl ist die Alzheimer-Krankheit die häufigste Ursache einer Demenz.

Im Fokus dieses Weißbuchs steht die frühe Alzheimer-Krankheit. Sie beschreibt die frühen klinischen Stadien der Alzhei-

mer-Krankheit entlang des Alzheimer-Kontinuums, insbesondere die Alzheimer-bedingte MCI und die leichte Alzheimer-Demenz. Diese rücken angesichts jüngster diagnostischer und therapeutischer Forschungsergebnisse zunehmend in das Blickfeld der Versorgung. Zentral ist dabei, dass eine Alzheimer-Krankheit nicht zwangsläufig in eine Demenz mündet. Kompensationsmechanismen (sog. kognitive Reserve oder Resilienzfaktoren) können in jeder Krankheitsphase vor der Demenz durch Prävention bzw. Frühintervention in Form von Risikofaktormodifikationen oder Lebensstilinterventionen gestärkt werden, sodass das Demenzrisiko positiv beeinflusst werden kann.

1.2 Terminologie

Die Alzheimer-Krankheit ist eine Erkrankung von hoher gesellschaftlicher Tragweite. Aus diesem Grund ist eine einheitliche Terminologie zur allgemeinen und fachlichen Verständigung über die Erkrankung von großer Relevanz. In der Vergangenheit haben Fachgesellschaften und -organisationen immer wieder versucht, universal gültige Begrifflichkeiten im Formenkreis der Demenzerkrankungen und insbesondere im Bereich der Alzheimer-Krankheit zu etablieren. Die Verwendung dieser Begrifflichkeiten ist jedoch bis heute uneinheitlich. Dies liegt vorrangig in dem fortschreitenden und sich wandelnden Verständnis der Erkrankung begründet, das bis heute immer wieder fundamentale Anpassungen der Alzheimer-Definition erfordert. Die zum Stand der Veröffentlichung dieses Weißbuchs allgemein akzep-

tierten und darin verwendeten Definitionen werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. 1).

1.2.1 Morbus Alzheimer

Die Alzheimer-Krankheit (syn. Morbus Alzheimer, Alzheimer) ist eine chronisch-voranschreitende degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie wurde erstmals im Jahr 1906 von Alois Alzheimer beschrieben, nachdem dieser bei der mikroskopischen Untersuchung des Gehirns einer verstorbenen Patientin charakteristische neuropathologische Veränderungen festgestellt hatte [2]. Die Alzheimer-Krankheit ist sowohl von der leichten kognitiven Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) als auch von der Demenz abzugrenzen. Das

Tab. 1: Definitionen der in diesem Weißbuch angewendeten Begrifflichkeiten.

Begriff	Definition
Demenz	Klinisches Syndrom infolge einer chronischen Erkrankung des Gehirns mit zunehmender Verschlechterung kognitiver, emotionaler und sozialer Fähigkeiten. Auslöser sind die Alzheimer-Krankheit, Erkrankungen des Gefäßsystems im Gehirn und andere Erkrankungen.
Alzheimer-Krankheit (Alzheimer's Disease, AD)	Chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch charakteristische biologische Veränderungen gekennzeichnet ist. Sie geht vorrangig mit Einschränkungen des Gedächtnisses einher und mündet im vorangeschrittenen Stadium in eine Demenz.
Alzheimer-Demenz	Stellt das umschriebene fortgeschrittene Stadium der Alzheimer-Krankheit dar, in dem die Betroffenen eine klinisch manifeste Demenz aufweisen.
Leichte kognitive Störung (MCI)	Klinisches Syndrom, das durch objektive kognitive Verschlechterungen bei noch erhaltener Alltagskompetenz gekennzeichnet ist. Es stellt das Vorstadium der Demenz dar, ist jedoch nicht zwingend mit dem Übergang in eine Demenz vergesellschaftet, sondern kann, je nach Ursache, gleichermaßen rückläufig zur normalen kognitiven Funktionalität sein.
Leichte kognitive Störung bei Alzheimer-Krankheit (MCI-AD)	Beschreibt das Stadium der ersten objektivierbaren klinischen Manifestation der Alzheimer-Krankheit. In diesem Stadium weisen die Betroffenen das klinische Syndrom einer MCI sowie die biologischen Veränderungen der Alzheimer-Krankheit auf. Dieses Stadium wird auch als Prodromalphase der Alzheimer-Krankheit beschrieben.
Frühe Alzheimer-Krankheit	Beschreibt die frühen klinischen Stadien der Alzheimer-Krankheit, insbesondere die Stadien MCI-AD und leichte Alzheimer-Demenz. Diese rücken angesichts jüngster diagnostischer und therapeutischer Forschungsergebnisse zunehmend in den Fokus der Versorgung.

Verständnis dieser beiden Begriffe ist rein symptomatisch.

Die MCI beschreibt die Symptomatik leichter kognitiver Einschränkungen, unabhängig von ihrer Ursache. Sie kann (genau wie die Demenz) durch verschiedene degenerative Erkrankungen verursacht werden, u. a. durch die Alzheimer-Krankheit (mehr zur Terminologie der MCI s. u.).

Die Bezeichnung Demenz dient als Sammelbegriff für manifeste kognitive und funktionelle Einbußen bei unterschiedlichen degenerativen und nicht-degenerativen Erkrankungen. Die Alzhei-

mer-Krankheit ist mit ca. 70 Prozent der Fälle die häufigste Ursache der Demenz [39].

Anders als die symptomatischen Beschreibungen MCI und Demenz bezeichnet der Begriff Alzheimer-Krankheit eine Krankheitsentität mit charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen, die in fortgeschrittenem Stadium zu einer Demenzsymptomatik führen kann. Dieses fortgeschrittene Stadium der manifesten Demenz bei Alzheimer-Krankheit wird heute in der Regel als Alzheimer-Demenz umschrieben.

Es besteht bis heute eine unzureichende Trennschärfe in der Benutzung der genannten syndromalen (Demenz, MCI) und ätiologischen – also Ursachen-orientierten (Alzheimer-Krankheit) – Begrifflichkeiten in der deutschen Fachliteratur.

Ein Grund für diese terminologischen Inkongruenzen dürfte die Weiterentwicklung des konzeptionellen Verständnisses der Alzheimer-Krankheit in den letzten Jahren sein. Die Alzheimer-Krankheit wird heute allgemein als Kontinuum verstanden. Dies fußt auf der Erkenntnis, dass die biologischen Prozesse der Erkrankung bereits Jahre bis Jahrzehnte vor Eintreten der ersten Symptome beginnen. Dieses Verständnis stellt eine Neukonzeption der Alzheimer-Krankheit dar. Während die bisherige Sichtweise die klinische Ausprägung als primäres Definitionskriterium heranzog, liegt der Fokus heutiger Definitionen der Erkrankung auf den biologischen Veränderungen, die in zunehmender Ausprägung die kognitive Symptomatik als klinische Manifestationen nach sich ziehen. In der Folge bedeutet dies auch, dass Menschen bereits im präsymptomatischen Stadium bzw. im Stadium der leichten kognitiven Einschränkungen (MCI) bei Vorliegen der charakteristischen biologischen Veränderungen als Betroffene der Alzheimer-Krankheit (MCI-AD) klassifiziert werden können.

Dieses moderne Verständnis der Alzheimer-Krankheit wurde von verschiedenen Autorinnen und Autoren sowie von Fachgesellschaften geprägt. Bis ins Jahr 2007 war die Alzheimer-Krankheit als Ursache einer Demenz nur durch eine Autopsie nach dem Tod eindeutig bestimmbar. Die erste Neufassung der Alz-

heimer-Definition erfolgte durch die International Working Group (IWG), einer internationalen Arbeitsgemeinschaft von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zum Thema Alzheimer-Krankheit, im Jahr 2007 [8]. Der Arbeitsgruppe gelang es, die Alzheimer-Diagnose von einer Autopsie-Untersuchung nach dem Tod zu entkoppeln, indem sie klinische und laborchemische Alzheimer-Kriterien für den Einsatz in der klinischen Forschung definierte. Dabei kommen u. a. sogenannte Biomarker zum Einsatz, mit denen eine Alzheimer-Demenz zu Lebzeiten nachgewiesen werden kann. Über Veränderungen bei diesen Biomarkern ist es somit auch in einem prädemenziellen Stadium, in dem noch keine oder nur leichte klinisch-kognitive Symptome aufgetreten sind, möglich, die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit zu stellen.

Seitdem wurde in verschiedenen Publikationen der IWG [9] sowie des amerikanischen National Institute on und der Alzheimer's Association (NIA-AA) [1, 22, 35] versucht, die Differenzierung der Alzheimer-Definition in prädemenzielle Stadien zu systematisieren und trennscharf zu klassifizieren, um sie für die Anwendung in der klinischen Forschung und anschließend in der Regelversorgung nutzbar zu machen. Die ursprünglich von der Arbeitsgruppe eingesetzten Kriterien umfassten eine Kombination aus klinischen und biologischen, d. h. biomarkerbasierten, Merkmalen. Anknüpfend an Weiterentwicklungen von biomarkerbezogenen Testverfahren wurde in der jüngsten NIA-AA-Publikation von 2018 eine Neuausrichtung der Alzheimer-Definition vorge stellt. Diese sieht eine rein biologische,

d. h. biomarkerbasierte, Definition der Alzheimer-Krankheit vor, in der die kognitiven und biochemischen Veränderungen in ein standardisiertes Rahmenkonzept eingebettet sind. Die kognitive Symptomatik wird in dieser Definition zwar als klinische Manifestation begriffen, aber nicht als definierend für die Alzheimer-Krankheit herangezogen [16]. Obwohl die Definitionskriterien vorrangig für den Einsatz in der klinischen Forschung vorgesehen sind, hat sich ihr Einsatz bereits in Teilen der Versorgung durchgesetzt,

insbesondere in akademischen Gedächtnisambulanzen (s. Kap. 5.4.3 „Memory-Kliniken“).

Im Gegensatz hierzu unterscheidet die ICD-10-Klassifikation (International Classification of Diseases) vier Formen der Alzheimer-Krankheit, abhängig von Eintrittszeitpunkt und klinischer Ausprägung der Erkrankung. Dabei ist die Definition der Erkrankung in der ICD-10-Klassifikation zwingend an eine Demenz gekoppelt, d. h. auf die fortgeschrittenen Stadien begrenzt (Tab. 2) [9].

Tab. 2: Definitionen der Alzheimer-Krankheit laut ICD-10.

Veröffentlicht durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), ehem. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).

ICD-10-Code	Definition laut BfArM Dienstsitz Köln (ehem. DIMDI)
	Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam, aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.
Foo.o / G3o.o	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2) Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr. Der Verlauf weist eine vergleichsweise rasche Verschlechterung auf, es bestehen deutliche und vielfältige Störungen der höheren kortikalen Funktionen. Inkl.: Alzheimer-Krankheit, Typ 2 Präsenile Demenz vom Alzheimer-Typ Primär degenerative Demenz vom Alzheimer-Typ, präseniler Beginn
Foo.1 / G3o.1	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1) Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn ab dem 65. Lebensjahr, meist in den späten 70er Jahren oder danach, mit langsamer Progredienz und mit Gedächtnisstörungen als Hauptmerkmal. Inkl.: Alzheimer-Krankheit, Typ 1 Primär degenerative Demenz vom Alzheimer-Typ, seniler Beginn Senile Demenz vom Alzheimer-Typ (SDAT)
Foo.2 / G3o.8	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form Atypische Demenz vom Alzheimer-Typ
Foo.9 / G3o.9	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet

Tab. 3: Definitionen der Alzheimer-Krankheit laut ICD-11 der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO).

ICD-11-Code	Definition laut WHO (aus dem Engl. übersetzt)*
	Die Demenz bei Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Form der Demenz. Der Beginn ist schleichend, wobei Gedächtnisstörungen typischerweise als erstes Beschwerdebild angegeben werden. Der charakteristische Verlauf ist ein langsamer, aber stetiger Rückgang eines früheren Niveaus kognitiver Funktionen mit Beeinträchtigungen in zusätzlichen kognitiven Bereichen (wie z. B. exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit, Sprache, soziale Wahrnehmung und Urteilsvermögen, psychomotorische Geschwindigkeit, visuell-perzeptive oder visuell-räumliche Fähigkeiten), die mit dem Fortschreiten der Krankheit auftreten. Eine Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit wird oft von mentalen und Verhaltenssymptomen wie depressiver Stimmung und Apathie in den Anfangsstadien der Krankheit begleitet und kann in späteren Stadien von psychotischen Symptomen, Reizbarkeit, Aggression, Verwirrtheit, Gang- und Mobilitätsstörungen und Krampfanfällen begleitet werden. Ein positiver Gentest, eine Familienanamnese und ein allmählicher kognitiver Abbau sind sehr suggestiv für eine Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit.
6D8o.o	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, bei der die Symptome vor dem 65. Lebensjahr auftreten. Sie ist relativ selten, macht weniger als 5 Prozent aller Fälle aus, und kann genetisch bedingt sein (autosomal-dominante Alzheimer-Krankheit). Die klinische Präsentation kann ähnlich wie bei Fällen mit späterem Beginn sein, aber ein signifikanter Anteil der Fälle zeigt atypische Symptome mit relativ wenigen schweren Gedächtnisdefiziten.
6D8o.1	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit, die sich im Alter von 65 Jahren oder darüber entwickelt. Dies ist das häufigste Muster, das mehr als 95 Prozent aller Fälle ausmacht.
6D8o.2	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form mit zerebrovaskulärer Erkrankung Demenz aufgrund von Alzheimer-Krankheit und gleichzeitiger zerebrovaskulärer Erkrankung.
6D8o.3	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form mit anderen, nicht-vaskulären Ätiologien Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit mit anderer begleitender Pathologie, ohne zerebrovaskuläre Erkrankung.
6D8o.Z	Demenz durch Alzheimer-Krankheit, Beginn unbekannt oder nicht spezifiziert „Nicht spezifizierte“ Restkategorie

* Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine deutsche Version publiziert.

Auch in der ab 2022 geltenden ICD-11-Klassifikation verbleibt der Fokus auf dem klinischen Manifestationsstadium der Demenz bei Alzheimer-Krankheit (Alzheimer-Demenz). Dies ist v. a. mit einer mangelnden Praktikabilität zu begründen, die eine Ausweitung der Klassifikation auf die frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit mit sich brächte. In vielen Ländern der Welt ist eine biomarkerbasierte Diagnostik zur prädemenziellen Abgrenzung einer Alzheimer-Krankheit aktuell noch nicht verfügbar. Zudem existieren für diese prädemenziellen Stadien bis heute keine Therapieansätze zur symptomatischen oder ursächlichen Behandlung der Erkrankung [18]. Stattdessen werden in der ICD-11-Klassifikation Mischformen der Demenz eingeführt, in denen die typischen mikroskopischen Alzheimer-Veränderungen wie auch charakteristische Veränderungen anderer Demenzformen anzutreffen sind (Tab. 3).

Im Diagnostic Statistical Manual-5 (DSM-5), einem psychiatrischen Klassifikationssystem der American Psychiatric Association, wird die Alzheimer-Krankheit gemeinsam mit weiteren ursächlichen Erkrankungen unter dem Begriff der neurokognitiven Störungen zusammengefasst. Die Klassifikation unterscheidet dabei zudem in milde und schwere neurokognitive Störungen. Ebenso wie die ICD-Klassifikation fokussiert das DSM-5 auf die klinisch-syndromale Ebene, lässt jedoch in Subtypisierungen eine ursächliche Einordnung als leichte bzw. schwere neurokognitive Störung aufgrund einer Alzheimer-Krankheit zu. Zudem legt sie durch die Kategorisierung leicht vs. schwer, die im Vergleich zur Vorversion

Tab. 4: Einteilung der Stadien der Alzheimer-Demenz nach Mini Mental State Examination (MMSE-Punktwert). Übernommen aus: S3-Leitlinie Demenzen, S. 48

Alzheimer-Stadium	MMSE-Punktwert
Leichte Alzheimer-Demenz	20–26 Punkte
Moderate bis mittelschwere Alzheimer-Demenz	10–19 Punkte
Schwere Alzheimer-Demenz	< 10 Punkte

DSM-4 (vor 2013) neu geschaffen wurde, einen weiteren Fokus auf leichte kognitive Veränderungen [32].

Die deutsche S3-Leitlinie „Demenzen“ legt ihren Empfehlungen von 2016 die Definition der ICD-10-Klassifikation zugrunde. Darüber hinaus wird auf die oben beschriebenen Kriterien für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit im Forschungskontext der NIA-AA und der IWG hingewiesen. Hinsichtlich der Schweregradeinteilung verweist die Leitlinie auf die Mini Mental State Examination (MMSE), einen etablierten klinischen neurokognitiven Kurztest, mit dem eine grobe Einteilung einer manifesten Demenz vorgenommen werden kann. Eine Alzheimer-spezifische Skala sowie eine Klassifikation, die das gesamte Kontinuum der Alzheimer-Krankheit umfasst, wird in der Leitlinie noch nicht berücksichtigt (Tab. 4) [6].

1.2.2 Leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI)

Die leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) beschreibt ein klinisches Syndrom, das mit objektivierbaren leichten kognitiven Einschränkungen bei im Wesentlichen erhaltener Alltagskompetenz einhergeht. Die Ursachen der MCI können vielfältig sein, ebenso wie ihr Verlauf. So kann sie beispielsweise infolge eines Traumas am Kopf oder als erste klinisch-objektivierbare Manifestation der Alzheimer-Krankheit in Erscheinung treten. Da die Alzheimer-Krankheit bei einer Vielzahl der Betroffenen als primäre Ursache zugrunde liegt, hat sich für diese MCI-Subpopulation der Terminus MCI bei Alzheimer-Krankheit (MCI-AD, „MCI due to Alzheimer’s Disease“, dt. Alzheimer-bedingte MCI) etabliert [1].

Unabhängig vom Kontext der Alzheimer-Krankheit wird der Begriff MCI im Allgemeinen genutzt, um einen Übergangszustand zwischen natürlichem, altersbedingten kognitiven Leistungsrückgang und manifester Demenz zu beschreiben. Auch wenn bis heute keine allgemeingültige Definition der MCI konsentiert wurde, hat der Terminus MCI dennoch breiten Eingang in den medizinischen Sprachgebrauch und die Versorgung gefunden. Allen bisherigen Definitionen gemein ist der weitgehende Erhalt der Alltagsfähigkeit bei subjektiver und objektivierbarer Beeinträchtigung der Erinnerungsfunktion und/oder anderer kognitiver Funktionen sowie der Aus-

schluss einer manifesten Demenzform. Trotz der uneinheitlichen Definition ist der Terminus MCI auf Basis der genannten Kriterien (subjektive und objektive kognitive Störung, Erhalt der Alltagsfähigkeit, Ausschluss einer Demenz) gut operationalisierbar und so wurde er in den vergangenen Jahren zunehmend in der klinischen Forschung und in der Regelversorgung zur Eingrenzung prädemenzieller kognitiver Einschränkungen eingesetzt [28].

Die MCI kann sich auf unterschiedliche kognitive Funktionen auswirken [29]. Aus diesem Grund wurden syndromale Subgruppen definiert, die Art und Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen berücksichtigen. Die Unterteilung in amnestische (die Erinnerungsfunktion betreffend, aMCI) und nicht-amnestische Formen (andere Funktionen betreffend, naMCI) sowie in Formen mit nur einer einzigen betroffenen Domäne (engl. single-domain) und mehreren betroffenen Domänen (engl. multiple-domain), wie z. B. Erinnerungsvermögen und Sprachvermögen, hat sich dabei als zweckmäßig für die nähere ätiologische und prognostische Charakterisierung erwiesen [27, 29, 40].

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) hat der MCI bereits seit 2004 in der ICD-10-Klassifikation einen eigenen Code zugeordnet (Tab. 5) [4]. Die Definition ist dabei syndromal, d. h. vorerst ohne Nennung einer kausalen Erkrankung. Die Verwendung ist jedoch nur in Kombination mit einer anderen organischen Erkrankung, z. B. Alzheimer-Krankheit, vorgesehen.

Tab. 5: MCI in der ICD-10-Klassifikation.

ICD-10-Code	Definition laut ICD-10, veröffentlicht durch das BfArM Dienstsitz Köln (ehem. DIMDI)*
F06.7	Leichte kognitive Störung Eine Störung, die charakterisiert ist durch Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und die verminderte Fähigkeit, sich längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Oft besteht ein Gefühl geistiger Ermüdung bei dem Versuch, Aufgaben zu lösen. Objektiv erfolgreiches Lernen wird subjektiv als schwierig empfunden. Keines dieser Symptome ist so schwerwiegend, dass die Diagnose einer Demenz (F00-F03) oder eines Delirs (F05.-) gestellt werden kann. Die Diagnose sollte nur in Verbindung mit einer körperlichen Krankheit gestellt und bei Vorliegen einer anderen psychischen oder Verhaltensstörung aus dem Abschnitt F10-F99 nicht verwendet werden. Diese Störung kann vor, während oder nach einer Vielzahl von zerebralen oder systemischen Infektionen oder anderen körperlichen Krankheiten auftreten. Der direkte Nachweis einer zerebralen Beteiligung ist aber nicht notwendig. Die Störung wird vom postenzephalitischen (F07.1) und vom postkontusionellen Syndrom (F07.2) durch ihre andere Ätiologie, die wenig variablen, insgesamt leichteren Symptome und die zumeist kürzere Dauer unterschieden.

* Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (ehem. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information)

Auch in der ab 2022 geltenden ICD-11-Klassifikation wird die MCI im Kontext der leichten neurokognitiven Störungen als klinisches Syndrom aufgeführt (Tab. 6). Eine ätiologische Eingrenzung entfällt mit ausdrücklichem Hinweis auf die Möglichkeit einer Diagnosestellung ohne erkennbare Ursache (sogenannte idiopathische Diagnose). Gleichzeitig wird dem Umstand Rechnung getragen, dass die MCI häufig in Kombination mit spezifischen anderen Erkrankungen auftritt, z. B. mit der Alzheimer-Krankheit [10]. Dadurch wird einerseits die MCI als eigenständige Diagnose ohne ätiologische Zuordnung gestärkt. Andererseits wird die Alzheimer-Krankheit im Prädemenzstadium als diagnostische Entität berücksichtigt, wie es in aktuellen Therapiestudien für pathologiespezifische

Eingriffe zur Demenzprävention üblich ist.

1.2.3 Inhaltliche Eingrenzung des Weißbuchs

Die Früherkennung kognitiver Einschränkungen und die Identifikation der zugrundeliegenden Ätiologie hat in der Diagnostik einen hohen Stellenwert, um durch frühzeitige und individualisierte Therapieentscheidungen die Lebensqualität der Betroffenen möglichst lange zu erhalten und eine Progredienz der Symptomatik zu verlangsamen, bestenfalls zu vermeiden. Der Fokus des vorliegenden Weißbuchs liegt daher auf frühen Erscheinungsformen kognitiver Beeinträchtigung im Verlauf des Alzheimer-Kontinuums (Abb. 1). Hierzu gehören die MCI bei Alzheimer-Krank-

Tab. 6: MCI in der ICD-11-Klassifikation.

IDC-11-Code	Definition laut WHO (aus dem Engl. übersetzt)*
6D71	Leichte neurokognitive Störung Eine leichte neurokognitive Störung ist gekennzeichnet durch das subjektive Empfinden eines Rückgangs kognitiver Funktionen gegenüber einem früheren Niveau, begleitet von objektiven Nachweisen einer Beeinträchtigung der Leistung in einem oder mehreren kognitiven Bereichen im Vergleich zu dem, was angesichts des Alters der Person und des allgemeinen Niveaus intellektueller Funktionen zu erwarten ist, und die nicht so schwerwiegend ist, dass sie die Unabhängigkeit der Person bei der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant beeinträchtigt. Die kognitive Beeinträchtigung ist nicht ausschließlich dem normalen Alterungsprozess zuzuschreiben. Die kognitive Beeinträchtigung kann auf eine zugrunde liegende Erkrankung des Nervensystems, ein Trauma, eine Infektion oder einen anderen Krankheitsprozess, der bestimmte Bereiche des Gehirns betrifft, oder auf die chronische Einnahme bestimmter Substanzen oder Medikamente zurückzuführen sein, oder die Ätiologie kann unbestimmt sein.

* Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine deutsche Version publiziert.

heit (MCI-AD) als erste objektivierbare klinische Manifestation der Erkrankung sowie die beginnende, noch leichte Form der Alzheimer-Demenz (leichte Alzheimer-Demenz). Das Vorläuferstadium der MCI, die subjektive kognitive Verschlech-

terung (Subjective Cognitive Decline, SCD), wird randständig thematisiert. Wo es erforderlich ist, werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede zur rein syndromalen MCI bzw. zu anderen MCI-Formen dargestellt und erläutert.

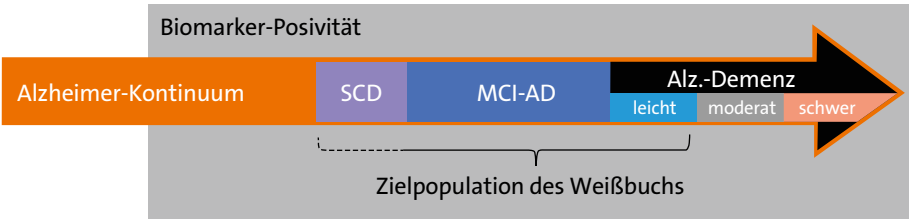


Abb. 1: Alzheimer-Kontinuum und Fokus des Weißbuchs innerhalb des Krankheitsverlaufs.

SCD: Subjective Cognitive Decline; MCI-AD: MCI bei Alzheimer-Krankheit; AD: Alzheimer's Disease (Quelle: inav, eigene Darstellung).

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

1.3.1 Ätiologie

Die Ätiologie der Alzheimer-Krankheit ist weitestgehend ungeklärt. Charakteristisch sind Ablagerungen von Amyloid- und Tau-Proteinen im Gehirn der Betroffenen (s. Kap. 1.3.2 „Pathophysiologie“). Wodurch die Ablagerungen hervorgerufen werden, ist bislang nicht abschließend geklärt. Es konnten diverse Risikofaktoren identifiziert werden, zu denen auch eine genetische Veranlagung zählt. Ebenso werden Veränderungen des Zellstoffwechsels als Ursache der Erkrankung diskutiert, jedoch bislang ohne eindeutigen Nachweis eines kausalen Zusammenhangs [31].

Die MCI als klinisches Syndrom kann neben der Alzheimer-Krankheit diverse Ursachen haben [5]. Mögliche organische Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen können Infektionen (z. B. Enzephalitiden), Traumata (z. B. Gehirnkontusionen), Vergiftungen (z. B. Missbrauch von Drogen oder Medikamenten) sowie andere simultan vorliegende Erkrankungen psychiatrischer Natur sein. Darüber hinaus können andere neurodegenerative Erkrankungen, die in fortgeschrittenem Stadium zu den nicht Alzheimer-bedingten Demenzen gezählt werden, allen voran die vaskuläre Demenz, die Lewy-Body-Demenz und die frontotemporale Demenz, in frühen Stadien in Form einer MCI erstmals in Erscheinung treten.

1.3.1.1 Risikofaktoren

Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit ist das Al-

ter. Die Prävalenz der Erkrankung steigt mit dem Alter konstant und signifikant an (s. Kap. 2 „Epidemiologie“). Studien haben zudem eine Reihe potenziell modifizierbarer Risikofaktoren identifiziert. Dazu gehören Risikofaktoren des Herz-Kreislauf-Systems (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht), psychosoziale Faktoren (Depression), soziokulturelle Faktoren (Bildungsgrad) und Lifestyle-Faktoren (Rauchen), denen ca. 30 Prozent der Alzheimer-Fälle zugeordnet werden [19].

Etwa 95 Prozent der Fälle sind der sporadischen Alzheimer-Krankheit zuzuordnen. Diese zeigt den typischen Verlauf mit Beginn der kognitiven Einschränkungen nach dem 60. Lebensjahr und einem langsamen Fortschreiten über mehrere Jahre oder Jahrzehnte. Der wichtigste genetische Risikofaktor für die sporadische Alzheimer-Krankheit ist das sogenannte ApoE-ε4-Allel auf dem ApoE-Gen (Allel bezeichnet eine Genvariante). Das zugehörige Apolipoprotein E beeinflusst den Fettstoffwechsel und spielt eine Rolle bei Gefäßverkalkung und der Ablagerung von Amyloiden im Gehirn. Es existieren drei relevante Allele des ApoE-Gens: ApoEε2, ApoEε3 und ApoEε4. Während das Vorliegen der Allele ApoEε2 und ApoEε3 eher mit einem verminderten Risiko für eine Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht wird, ist das ApoEε4-Allel mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Erkrankung assoziiert. Obwohl klare Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen des ApoEε4-Allels und den cha-

rakteristischen biologischen Alzheimer-Veränderungen nachgewiesen werden konnten, ist der genaue Pathomechanismus bis heute nicht geklärt [13].

Ca. fünf Prozent der Betroffenen entwickeln bereits vor dem 65. Lebensjahr die ersten klinischen Anzeichen einer Alzheimer-Demenz. Diese Form der Alzheimer-Krankheit wird auch präsenile Demenz vom Alzheimer-Typ genannt. Sie ist häufig durch einen frühen Demenzbeginn (i.d.R. vor dem 65. Lebensjahr) und ein deutlich rascheres Voranschreiten der Symptomatik gekennzeichnet. Insgesamt konnten bisher drei Gene identifiziert werden, die das Auftreten einer präsenilen Demenz vom Alzheimer-Typ prädeteminieren (Presenilin-1, Presenilin-2, Amyloid-Precursor-Protein). Etwa fünf bis zehn Prozent der Betroffenen der präsenilen Demenz vom Alzheimer-Typ (d. h. bis zu einem Prozent aller Alzheimer-Betroffenen) zeigen eine familiäre Häufung der beschriebenen Genmutationen. Diese Variante wird auch als familiäre oder autosomal-dominante Alzheimer-Krankheit bezeichnet [6].

1.3.2 Pathophysiologie

Die Alzheimer-Krankheit ist gekennzeichnet durch einige typische Veränderungen im zentralen Nervensystem der Betroffenen, die aufgrund ihrer charakteristischen Ausprägung die Definitionsgrundlage der Erkrankung bilden.

Das erste Charakteristikum stellen Ansammlungen des Amyloid-Proteins (syn. β -Amyloid) zwischen den Nervenzellen des Gehirns dar. Die eigentliche Funktion des Amyloids ist bislang unge-

klärt [34]. Die sogenannte Amyloid-Hypothese postuliert, dass im Verlauf eine Akkumulation von Amyloid-Eiweißen zu kleineren Proteinklumpen (sog. Oligomeren) und schließlich zu größeren Amyloid-Plaques (syn. Neuritische oder Senile Plaques) auftritt, welche die Nervenzellfunktion schädigt und der wesentliche Ausgangspunkt für die strukturellen Schäden im Gehirn und für die sich daraus entwickelnde Symptomatik der Alzheimer-Krankheit ist [14, 34]. Die Amyloid-Hypothese ist bis heute das am weitesten verbreitete Modell zur Krankheitsentstehung der Alzheimer-Krankheit [33]. Eine grafische Darstellung der Amyloid-Hypothese findet sich in Abbildung 2.

Während Amyloid-Plaques bei nahezu allen Alzheimer-Betroffenen nachgewiesen werden können, zeigen Studien auch, dass umgekehrt der Nachweis von β -Amyloid mit einem eingeschränkten Erinnerungsvermögen sowie mit einem erhöhten Risiko einhergeht, im Verlauf eine Alzheimer-Krankheit zu entwickeln [7, 10, 30]. Es können verschiedene Unterformen des β -Amyloids im Liquor nachgewiesen werden, von denen zwei ($A\beta_{42}$ und $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Ratio) für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit genutzt werden können (Näheres zu Amyloid-Biomarkern im Liquor s. Kap. 3.8.1 „Lumbalpunktion mit Liquoranalyse“). Vor diesem Hintergrund stellt das β -Amyloid einen der drei Differenzierungsmarker dar, der nach den NIA-AA-Kriterien von 2018 eine Alzheimer-Krankheit bereits im frühen Stadium der MCI von anderen MCI-Formen unterscheiden kann. Tatsächlich ist bislang nicht vollständig geklärt, ob die

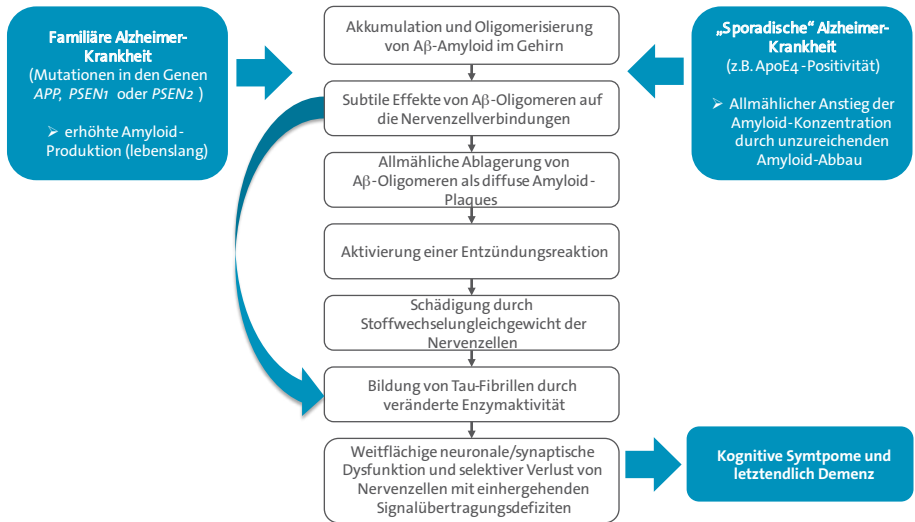


Abb. 2: Kaskadenartige Sequenz krankheitsverursachender Ereignisse in der Amyloid-Hypothese. Angepasst nach Selkoe & Hardy [33]. Aβ: Beta-Amyloid; ApoE4: Apolipoprotein E Typ 4; APP: Beta-Amyloid-Vorläuferprotein; PSEN: Präsenilin.

Amyloid-Ablagerungen selbst die Ursache der Erkrankung darstellen oder vielmehr das Resultat eines weiteren Prozesses in der Krankheitsentstehung sind.

Das zweite charakteristische Merkmal der Alzheimer-Krankheit ist die Ablagerung von Tau-Proteinen innerhalb der Nervenzellen des zentralen Nervensystems. Tau-Proteine regulieren im gesunden Zustand den Aufbau des Zellskeletts und sind als solche entscheidend am signalvermittelten Auf- und Abbau von neuronalen Netzwerken beteiligt. Bei Alzheimer-Erkrankten entstehen fehlerhafte Tau-Proteine, die ihre Funktionalität verlieren und sich zu faserartigen Strukturen zusammenlagern (sog. Neurofibrillenbündel oder Tangles) [12]. Die Tau-Konzentration im Liquor kann als Biomarker entweder als Gesamt-Tau oder als Phos-

pho-Tau (mit zusätzlicher Phosphoryl-Molekülgruppe an einer bestimmten Stelle des Proteins) gemessen werden. Die Konzentration von Gesamt-Tau steigt auch unabhängig von einer Alzheimer-Krankheit bei strukturellen Schäden des Gehirns aufgrund anderer Ursachen an, z. B. im Rahmen eines Schlaganfalls. Es existiert zudem eine Reihe weiterer neurodegenerativer Erkrankungen, deren neuropathologisches Korrelat die Ansammlung von Tau-Proteinen innerhalb der betroffenen Zellen ist. Diese werden auch Tauopathien genannt. Zu den Tauopathien gehören neben der Alzheimer-Krankheit u. a. die progressive supranukleäre Blickparese und die frontotemporale Demenz. Gesamt-Tau weist damit auf einen unspezifischen Nervenzellschaden hin. Phospho-Tau hingegen weist aus-

schließlich bei Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit konsistent deutlich erhöhte Konzentrationen auf. Für eine detailliertere Beschreibung der Biomarker s. Kap. 3 „Früherkennung und Diagnostik“.

Obwohl die Demenz im Allgemeinen in ihre vier häufigsten Subtypen, die Alzheimer-Demenz, die vaskuläre Demenz, die Lewy-Body-Demenz und die frontotemporale Demenz eingeteilt wird, sind meist mehrere neuropathologische Merk-

male unterschiedlicher Demenztypen gleichzeitig anzutreffen [17, 26]. Dieses Phänomen besteht bereits in früheren Stadien der einzelnen Erkrankungen, d. h. es können in frühen Alzheimer-Stadien Veränderungen nachgewiesen werden, die anderen Entstehungsformen der Demenz zugeordnet werden können, wie etwa Veränderungen der Gefäße (vaskuläre Demenz).

1.4 Symptomatik und Verlauf

1.4.1 Kognitive Symptomatik

Leitsymptom der frühen Alzheimer-Krankheit ist die kognitive Beeinträchtigung, insbesondere des Gedächtnisses [6]. Es besteht eine ausgeprägte Variabilität der Symptomatik. Zusätzlich können Symptome aufgrund ihres einschleichenden Charakters und durch die individuellen kognitiven Reserven der Betroffenen maskiert sein [31]. Als kognitive Reserve wird die Fähigkeit des Gehirns bezeichnet, schädliche Einflüsse zu bewältigen und seine Funktionalität zu erhalten. Diese wird durch kognitive Aktivitäten im Laufe eines Lebens beeinflusst [36].

Alzheimer-Betroffene berichten typischerweise von einer neu aufgetretenen Vergesslichkeit, die als Verschlechterung zum Normalzustand wahrgenommen wird. Darüber hinaus zeigen sich häufig Störungen der Aufmerksamkeit sowie eine eingeschränkte örtliche und zeitliche Orientierung. Studien haben jedoch gezeigt, dass auch Menschen mit rein subjektiven

kognitiven Einschränkungen ohne objektivierbare Test-Defizite ein erhöhtes Risiko haben, eine objektivierbare MCI und spätere Demenz zu entwickeln, insbesondere wenn eine Alzheimer-Krankheit der Symptomatik zugrunde liegt [23].

Im Vergleich zur eingeschränkten Wahrnehmung ihrer Defizite bei Betroffenen mit fortgeschrittener Alzheimer-Demenz stehen die Betroffenen bei MCI-AD oft unter einem erheblichen Leidensdruck. Im Laufe der Zeit kommt es häufig zu einem Rückgang des selbstempfundenen Leids, die Symptomatik wird deutlich stärker fremdberichtet als durch die Betroffenen selbst [37].

In der klinischen Betrachtung der MCI können zudem verschiedene MCI-Formen unterschieden werden. Während bei einigen MCI-Betroffenen nur das Erinnerungsvermögen eingeschränkt ist (single-domain aMCI), entwickeln andere auch in weiteren kognitiven Domänen Symptome. So können Aufmerksamkeit, Sprachvermögen (Benennung von Din-

gen, Flüssigkeit der Sprache etc.) und ausführende Funktionen (z. B. Problemlösung, Planung) eingeschränkt sein [1].

1.4.2 Nicht-kognitive Symptomatik

Neben der per definitionem zwangsläufig vorliegenden kognitiven Symptomatik können Menschen in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit eine Reihe sogenannter neuropsychiatrischer Symptome aufweisen. Hierzu gehören Teilnahmslosigkeit, Unruhe, Angstzustände, Erregbarkeit, Schlafstörungen, bedrückte Stimmung und Depression [11, 15, 25]. Das Spektrum der neuropsychiatrischen Symptome bei MCI-AD-Betroffenen ähnelt stark dem von Alzheimer-Demenz-Erkrankten, wobei bei Letzteren Häufigkeit und Schweregrad dieser Symptome höher ausfallen [20].

Das häufigste nicht-kognitive Symptom bei MCI-AD ist die Depression, die als Ursache oder auch als Folge der kognitiven Beeinträchtigung auftreten kann (s. Kap. 1.3.1.1 „Risikofaktoren“) [15]. Darüber hinaus sind Alzheimer-Betroffene bereits in den Frühstadien der Erkrankung in ihrer Aktivität und Motivation verlangsamt.

1.4.3 Krankheitsverlauf und Prognose

Mit Voranschreiten der MCI-AD nimmt die Intensität der Symptomatik zu und

breitet sich auf andere kognitive Funktionen aus. Im Stadium der manifesten Alzheimer-Demenz erreichen die Gedächtnisstörungen das biografische Gedächtnis, es kann zu zunehmender Desorientiertheit, Sprach- und Motorikstörungen sowie zu ausgedehnten psychiatrischen Symptomen wie Wahn und Halluzinationen kommen. Im Endstadium, gezeichnet durch völlige Pflegebedürftigkeit, kommt es zum Verlust der Sprache, zu Teilnahmslosigkeit und Inkontinenz [6].

Der Verlauf der MCI als klinisches Syndrom unabhängig von der Alzheimer-Krankheit ist hingegen äußerst heterogen. Einerseits konnten unterschiedliche Übergangshäufigkeiten zu verschiedenen Demenzformen beobachtet werden. Andererseits ist die MCI bei einem Teil der Betroffenen im Verlauf stabil oder teilweise, manchmal sogar vollständig reversibel. Dies ist insbesondere von klinischer Relevanz, da manche Ursachen der MCI kausal behandelbar sind (z. B. Vitamin-B12-Mangel).

In einer Metaanalyse von 41 Studien wurde eine zusammengefasste jährliche Übergangsrate von syndromaler MCI für Studien in Memory-Kliniken und anderen spezialisierten Umgebungen berechnet. Diese lag für die allgemeine Demenz bei 9,6 Prozent, für die Alzheimer-Demenz bei 8,1 Prozent sowie für vaskuläre Demenz bei 1,9 Prozent. Für nicht spezialisierte Populationsstudien lagen die jährlichen Übergangsraten bei 4,9 Prozent, 6,8 Prozent und 1,6 Prozent¹ [24].

¹ Die ungewöhnliche Einteilung der Demenzen in allgemeine Demenz, Alzheimer-Krankheit und vaskuläre Demenz und die nicht übereinstimmenden Verhältnisse der Demenztypen untereinander (8,1 % Alzheimer-Krankheit + 1,9 % vaskuläre Demenz > 9,6 % allgemeine Demenz) ist durch die Heterogenität der zugrunde liegenden Studien sowie durch variierende Darstellung der Ergebnisse in unterschiedlichen Demenztypen zu erklären.

Eine weitere Studie mit einer vergleichsweise kurzen Beobachtungszeit von zwei Jahren ergab eine kumulierte Zwei-Jahres-Übergangsrate zu allgemeiner Demenz von 7,4 Prozent, während 11,4 Prozent der MCI-Betroffenen eine persistierende MCI aufwiesen und 38,1 Prozent nach zwei Jahren keine kognitive Einschränkungen mehr zeigten. Dabei konvertierten vorrangig aMCI- (13,4 Prozent) und multiple-domain MCI-Betrof-

fene (14,3 Prozent) in eine manifeste Demenz, während naMCI-Betroffene nur zu einem sehr geringen Anteil (2,6 Prozent) eine Demenz entwickelten [21]. Weitere Studien zeigten Konversionsraten zur Alzheimer-Demenz aus dem Stadium der MCI-AD von 50 bis 61 Prozent innerhalb von drei Jahren [38] sowie aus dem Stadium der nicht-spezifizierten MCI von 25,8 Prozent innerhalb von 2,5 Jahren [3].

1.5 Referenzen

1. Albert MS, 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; 7(3): p. 270-279.
2. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zentralbl. Nervenhe. Psych.* 1907; 18: p. 177-179.
3. Boyle P, et al. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology* 2006; 67(3): p. 441-445.
4. Committee W.H.O.U.R. OFFICIAL UPDATES TO ICD-10, O. Ratified by WHO-FIC Network at the annual meeting in Cologne, Editor. 2004.
5. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology* 2003; 2(1): p. 15-21.
6. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (25.1. 2016). Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Im Internet: www.dgn.org/leitlinien (Stand: 21.5. 2016), 2016.
7. Diniz BS, Pinto JA Jr, Forlenza OV. Do CSF total tau, phosphorylated tau, and β -amyloid 42 help to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? A systematic review and meta-analysis of the literature. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2008; 9(3): p. 172-182.
8. Dubois B, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 2007; 6(8): p. 734-746.
9. Dubois B, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 2014; 13(6): p. 614-629.
10. Forsberg A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging* 2008; 29(10): p. 1456-1465.
11. Geda YE, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Archives of general psychiatry* 2008; 65(10): p. 1193-1198.
12. Grundke-Iqbal I, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986; 83(13): p. 4913-4917.
13. Guerreiro R, Hardy J. Genetics of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2014; 11(4): p. 732-737.

14. Haas C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology* 2007; 8(2): p. 101-112.
15. Hu M, et al. Neuropsychiatric symptoms as prognostic makers (sic!) for the elderly with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2020; 271:185-192.
16. Jack CR Jr, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(4): p. 535-562.
17. Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly—an update. *Journal of Alzheimer's disease* 2006; 9(s3): p. 61-70.
18. Jessen F, Frölich L. ICD-11: Neurokognitive Störungen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2018; 86(03): p. 172-177.
19. Luck T, Riedel-Heller S. Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland. *Der Nervenarzt* 2016; 87(11): p. 1194-1200.
20. Lyketsos CG, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *Jama* 2002; 288(12): p. 1475-1483.
21. Matthews FE, et al. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56(8): p. 1424-1433.
22. McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia 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; 7(3): p. 263-269.
23. Mitchell A, et al. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014; 130(6): p. 439-451.
24. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009; 119(4): p. 252-265.
25. Monastero R, et al. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease* 2009; 18(1): p. 11-30.
26. Neuropathology Group. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001; 357(9251): p. 169.
27. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine* 2004; 256(3): p. 183-194.
28. Petersen RC, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): p. 126-135.
29. Petersen RC, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology* 2001; 58(12): p. 1985-1992.
30. Pike KE, et al. β -amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130(11): p. 2837-2844.
31. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology* 2014; 88(4): p. 640-651.
32. Sachs-Ericsson N, Blazer DG. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. *Aging & mental health* 2015; 19(1): p. 2-12.
33. Selkoe, DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine* 2016; 8(6): p. 595-608.
34. Sengupta U, Nilson AN, Kaye R. The role of amyloid- β oligomers in toxicity, propagation, and immunotherapy. *EBioMedicine* 2016; 6: p. 42-49.
35. Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute

- on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 2011; 7(3): p. 280-292.
36. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47(10): p. 2015-2028.
37. Tabert MH, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 58(5): p. 758-764.
38. Vos SJ, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015; 138(5): p. 1327-1338.
39. Winblad B, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology* 2016; 15(5): p. 455-532.
40. Winblad B, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine* 2004; 256(3): p. 240-246.

2 Epidemiologie

Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß

2.1 Zusammenfassung

Stand Anfang 2021 leben ca. 1,6 Mio. Menschen mit Demenz in Deutschland, davon sind ca. zwei Drittel der klinischen Verdachtsdiagnose Alzheimer-Krankheit zuzuordnen. Die geschätzte jährliche Inzidenz der Demenz beläuft sich auf ca. 300.000 Fälle, von denen somit ca. 150.000 bis 240.000 auf die Alzheimer-Demenz entfallen. Die Abschätzung epidemiologischer Kennziffern für die frühen Formen der Alzheimer-Krankheit gestaltet sich schwierig, da die ICD-10-Kodierung die Unterscheidung in frühe (im Sinne von beginnender) und fortgeschrittene Alzheimer-Krankheit nicht abbildet und deutsche Demenzregister und jüngere Kohortenstudien fehlen. Daten zu MCI und Alzheimer-Demenz können aus deutschen bzw. ausländischen Kohortenstudien mit verhältnismäßig kleinen Stichprobengrößen deswegen nur näherungsweise hochgerechnet werden.

Einzelne deutsche epidemiologische Populationsstudien zwischen 1997 und 2014 beziffern die Prävalenz der MCI altersabhängig von 7,9 Prozent für Menschen zwischen 50 und 65 Jahren ansteigend auf 25,0 Prozent für die Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen. Anhand dieser Kennzahlen kann die Prävalenz der MCI für die deutsche Bevölkerung hochgerechnet werden. Dabei ergibt sich eine stark

altersabhängige Prävalenz von 3,6 bis 5,6 Mio. Betroffenen über 50 Jahre.

Ausgehend von Daten zum Vorliegen positiver Amyloid-Biomarker (Amyloid-Positivität) bei MCI-Betroffenen lässt sich zudem die Prävalenz der Alzheimer-bedingten MCI-Fälle (MCI-AD) abschätzen. In der Literatur finden sich Positivitätsraten von 30 Prozent bei 50- bis 60-Jährigen ansteigend bis ca. 70 Prozent bei über 90-jährigen MCI-Betroffenen. Rechnerisch ergäbe sich hieraus für Deutschland eine Gesamtprävalenz der MCI-AD von 1,7 bis 2,6 Mio. Betroffenen.

Kalkulationen und Hochrechnungen, v. a. zu MCI, müssen vorsichtig bewertet werden. Den eingesetzten Kalkulationswerten liegen unterschiedliche epidemiologische Studien mit teilweise abweichenden MCI- und Alzheimer-Definitionen und Erhebungsmethodiken zugrunde.

Unbestritten ist jedoch die allgemeine Dimension der epidemiologischen Krankheitslast von MCI und Demenzen. Angesichts von hohen Fallzahlen stellt der Formenkreis demenzieller Erkrankungen eine bedeutsame Herausforderung für das deutsche Gesundheitssystem dar, die zudem stetig wächst. Da das Alter als größter Risikofaktor für eine demenzielle Entwicklung gilt, wird vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung eine deutliche Zu-

nahme der Erkrankungszahlen erwartet. Bis 2050 leben voraussichtlich 2,3 bis 2,7 Mio. Demenz-Betroffene in Deutschland.

Laut WHO stellen Demenzen bereits jetzt die zweithäufigste Todesursache in Hoch-einkommensländern dar.

2.2 Allgemeines

Infobox Inzidenz, Prävalenz, Mortalität

Inzidenz bezeichnet die Anzahl der neu auftretenden Fälle einer Krankheit in einer definierten Bevölkerungsgruppe während eines bestimmten Zeitraums. Üblicherweise werden Inzidenzen als Anzahl der neuen Fälle im Verhältnis zur Anzahl der exponierten Personen im betrachteten Zeitraum angegeben. Mit der Inzidenz können zum Beispiel die Entwicklung und die Verbreitung einer Krankheit gemessen und analysiert werden. Inzidenzraten werden als neue Fälle pro 1.000 Personen pro Jahr berichtet, wobei vorausgesetzt wird, dass alle 1.000 Personen das ganze Jahr über dem Erkrankungsrisiko ausgesetzt waren.

Prävalenz bezeichnet die Anzahl der Erkrankten in einer definierten Bevölkerungsgruppe während eines bestimmten Zeitraums oder zu einem bestimmten Zeitpunkt. Wie schon bei der Inzidenz wird die Prävalenz oftmals im Verhältnis zur Gesamtbevölkerung berichtet. Die Prävalenz einer Krankheit in der Bevölkerung steigt mit jeder neuen Erkrankung und sinkt mit jedem genesenen oder verstorbenen Menschen. Die Prävalenzrate gibt analog der Inzidenzrate dabei die Anzahl der erkrankten Fälle an der unter Risiko stehenden Bevölkerungsgruppe pro Zeiteinheit an, z. B. die Anzahl Erkrankter pro 1.000 im Jahr 2016.

Mortalität bezeichnet die Sterblichkeit in einer definierten Bevölkerungsgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt oder in einem Zeitraum. Dabei kann entweder die gesamte Sterblichkeitsrate, die proportionale Sterblichkeitsrate oder es können die Todesfälle in einer Patientengruppe gemessen werden. Die gesamte Sterblichkeitsrate gibt alle Todesfälle, unabhängig von Krankheit, in der Gesamtbevölkerung an. Die proportionale Sterblichkeitsrate misst die Todesfälle einer bestimmten Erkrankung und setzt diesen Wert in Relation zur Gesamtbevölkerung. Die Anzahl der Todesfälle einer bestimmten Erkrankung im Verhältnis zur Anzahl der Erkrankten wird hingegen als Letalität bezeichnet.

Bei der Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen von MCI und frühen Alzheimer-Demenzen ist zu beachten, dass diesen verschiedene MCI-Definitionen, unterschiedliche neurokognitive Testpraktiken, Populationen, Zählweisen, Auswertungsmethoden und Zielsetzungen zugrunde liegen. Um diesen Unschärfen Rechnung zu tragen, wird überwie-

gend die Darstellung in Spannbreiten gewählt.

Mit dem wachsenden Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum mit frühzeitig auftretenden neuropathologischen Veränderungen im Gehirn der Betroffenen hat die biomarkerbasierte Diagnosestellung lange vor Manifestation einer Demenz an Relevanz gewonnen. Frühzeitige, den Krankheitsverlauf modi-

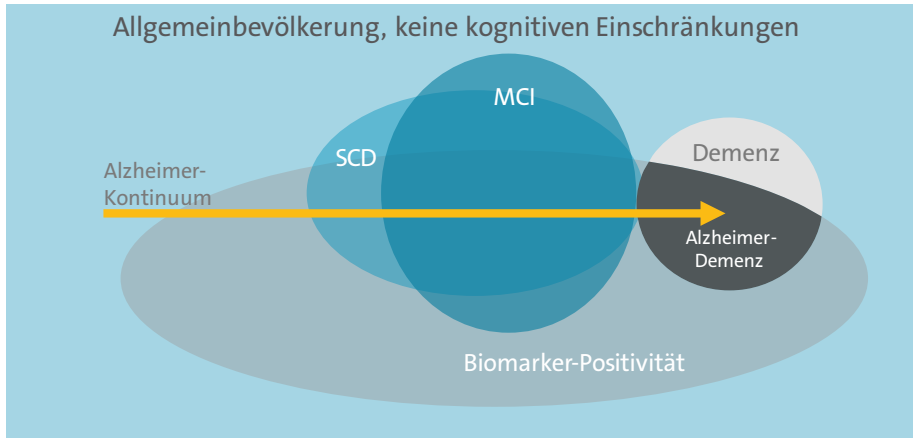


Abb. 3: Populationen und Überschneidungen klinischer und neuropathologischer Merkmale. SCD: subjektive kognitive Verschlechterung (Quelle: inav, eigene Darstellung).

fizierende Therapien im Sinne einer Disease Interception¹ („Krankheitsabwehr/-vermeidung“) rücken immer stärker in den Fokus der wissenschaftlichen und therapeutischen Diskussion [33]. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, den epidemiologischen Blick zu weiten und auch die Gruppe von Menschen zu betrachten, die positive Alzheimer-Biomarker zeigen, sowie deren Dynamik in verschiedenen Erkrankungsstadien. Abbildung 3 fasst die Populationen anhand ihrer klinischen und neuropathologischen Überschneidungen zusammen, die sich vom präsymptomatischen Stadium mit normaler kognitiver Leistung über die subjektiv empfundene Leistungseinschränkung, die

objektivierbare leichte kognitive Störung bis hin zur manifesten Alzheimer-Demenz entwickelt.

Die jüngere epidemiologische Forschung konzentriert sich zum überwiegenden Teil auf die MCI als prädemenzielles Syndrom sowie auf die allgemeine Demenz. Epidemiologische Studien zur subjektiven kognitiven Verschlechterung (Subjective Cognitive Decline, SCD) sind aufgrund der anhaltenden Diskussion um ihre Rolle im Alzheimer-Kontinuum vergleichsweise selten und nur schlecht vergleichbar. Aus diesem Grund wird die SCD als frühklinische Manifestation des Alzheimer-Kontinuums in diesem Kapitel nicht vertieft. Ebenso werden Kennzahlen

¹ Disease Interception bezeichnet die gezielte therapeutische Intervention noch vor der klinischen Manifestation bestimmter Erkrankungen. So sollen erkrankte Individuen im präsymptomatischen Stadium z. B. durch Biomarker identifiziert und der Krankheitsprozess durch therapeutisches Einschreiten aufgehalten werden. Die Disease Interception grenzt sich von der Prävention durch die hohe Selektivität ihrer Maßnahmen ab. Während Prävention für eine gesamte Population vorgesehen ist, werden Maßnahmen der Disease Interception nur auf Basis individueller Diagnosen oder abhängig vom individuellen Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf angeboten. (Jessen, Bug, 2019)

zur Epidemiologie der Alzheimer-Krankheit als Subtyp der Demenz selten und vorwiegend in älteren Studien berichtet. Analog finden sich in der Literatur Daten zur MCI als klinisches Syndrom ohne Differenzierung der zugrunde liegenden Ursachen, wie MCI-AD. Vor diesem Hintergrund versucht das vorliegende Kapitel einen Kompromiss zu finden, um die frühen Stadien des Alzheimer-Kontinuums epidemiologisch aufzuarbeiten. Dort, wo es möglich und sinnvoll ist, werden Hochrechnungen der entsprechenden Kennzahlen auf die deutsche Bevölkerung übertragen.

Der folgenden Darstellung der epidemiologischen Ergebnisse liegen sowohl deutsche als auch internationale Arbeiten zugrunde und somit ein großes Spektrum an Untersuchungen zur Identifikation inzidenter oder prävalenter MCI- und Demenz-Betroffener [49, 56]. Das Fehlen einheitlicher Standards zur Abgrenzung kognitiv eingeschränkter Individuen untereinander sowie zu Gesunden führt so zu variierenden Studienergebnissen und erschwert die Vergleichbarkeit der epidemiologischen Kennzahlen. Aus diesem Grund wird bereits seit Längerem eine Harmonisierung der Erfassung von MCI- und Demenz-Betroffenen gefordert [56].

2.3 Subjektive kognitive Verschlechterung (SCD)

Die multizentrische AgeCoDe-Studie (German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients), durchgeführt mit Hausarztpatientinnen und -patienten in sechs deutschen Städten in den Jahren 2003 bis 2012, diente der Untersuchung von Menschen mit kognitiven Einschränkungen und Demenz. In einer Unterauswertung wurden 971 Teilnehmende auf den Zusammenhang von SCD und Mortalität hin analysiert. Die Auswertung ergab eine Inzidenzrate der SCD von 32,6 pro 1.000 Personen pro Jahr. Ein Zusammenhang zwischen SCD-Inzidenz und Mortalität wurde nicht festgestellt [53].

Zur Prävalenz der SCD existiert eine Reihe an Studien mit stark variierenden SCD-Definitionen. In der deutschen LIFE-Adult-Studie, einer zwischen 2011 und 2014 im Großraum Leipzig durchgeführ-

ten Bevölkerungsstudie zur Untersuchung chronischer Erkrankungen, wurde die SCD unter 8.834 Teilnehmenden evaluiert. Es zeigte sich eine stabile Prävalenz von 51 bis 54 Prozent über alle betrachteten Altersklassen von 40 bis 79 Jahren hinweg. Von den SCD-Betroffenen äußerte knapp die Hälfte keine Bedenken hinsichtlich ihrer Einschränkungen, etwa 50 Prozent äußerten geringfügige Bedenken und ca. sechs Prozent starke Bedenken. Einflussfaktoren auf die Ausprägung der SCD, wie Geschlecht oder Bildungsgrad, konnten nicht nachgewiesen werden [38].

Eine abweichende Prävalenz ergab eine Zwischenauswertung von 1.198 Teilnehmenden der Heinz-Nixdorf-Studie, einer deutschen multizentrischen Studie zur Auswertung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Prävalenz der SCD lag in dem ausgewählten Subkol-

lektiv von Individuen im Alter von 45 bis 75 Jahren bei 24,4 Prozent [44]. Eine weitere Auswertung eines kleineren Subkollektivs der Heinz-Nixdorf-Studie von 807 Teilnehmenden im Alter von 18 bis 85 Jahren zeigte hinsichtlich einzelner kognitiver Domänen über alle Altersgruppen höhere Prävalenzen von 31,5 Prozent für die subjektive Wahrnehmung des Sprachvermögens und 65,9 Prozent für das subjektive Erinnerungsvermögen. Ein Zusammenhang zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektiven kognitiven Leistung war außer für das Erinnerungsvermögen nicht festzustellen [54].

Ansichts der unterschiedlichen Prävalenzen weisen die Autoren der genannten Studien auf variierende Erhebungskriterien für subjektive kognitive Defizite hin. So kann bei der Abfrage nach subjektiven Einschränkungen der Bezugsrahmen (subjektive Verschlechterung in Bezug auf das letzte halbe Jahr oder in Bezug auf die

letzten zwei Jahre) ein signifikant abweichendes Befragungsergebnis erzeugen.

Entsprechend der variierenden Definitionen und Erhebungskriterien zeigen auch europäische Studien stark divergierende Prävalenzen von neun Prozent bis über 50 Prozent [5, 26]. In einer Zusammentragung von Prävalenzdaten aus 16 internationalen Studien des sogenannten COSMIC-Konsortiums (Cohort Studies of Memory in an International Consortium) zu SCD wurden die Erhebungsinstrumente der einzelnen Studien über verschiedene qualitative und quantitative Verfahren angeglichen, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen. Dabei zeigten sich Prävalenzen von 23,1 bis 31,1 Prozent für Personen über 60 Jahre [52].

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass größere bevölkerungsbezogene Studien mit einheitlichen Erhebungsstandards notwendig sind, um epidemiologische Kennzahlen der SCD valide bestimmen zu können.

2.4 Inzidenz und Prävalenz der MCI

Inzidenz

In der bereits oben angeführten multizentrischen AgeCoDe-Studie wurden in den Jahren 2003 bis 2007 2.331 Hausarztpatientinnen und -patienten über 75 Jahre auf kognitive Einschränkungen untersucht. Als MCI-Definition wurden die zum Auswertungszeitpunkt gängigen Konsensuskriterien der International Working Group on MCI von 2004 zugrunde gelegt [58]. Die berichteten altersspezifischen Inzidenzraten lagen für die Altersgruppe 75 bis 79 Jahre bei 52,7

Neuerkrankungen pro 1.000 Personen pro Jahr mit ansteigender Tendenz auf 55,4 Fälle für die Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen und einem deutlichen Anstieg auf 94,0 Fälle pro 1.000 Personen pro Jahr für Menschen über 85 Jahre (Abb. 4). Weiterhin zeigte sich über alle Altersgruppen verteilt eine deutlich höhere Neuerkrankungsrate für die nicht-amnestische MCI (naMCI) mit 49,8 Fällen pro 1.000 Personen pro Jahr als für die amnestische MCI (aMCI, das Erinnerungsvermögen beeinträchtigende MCI) [41].

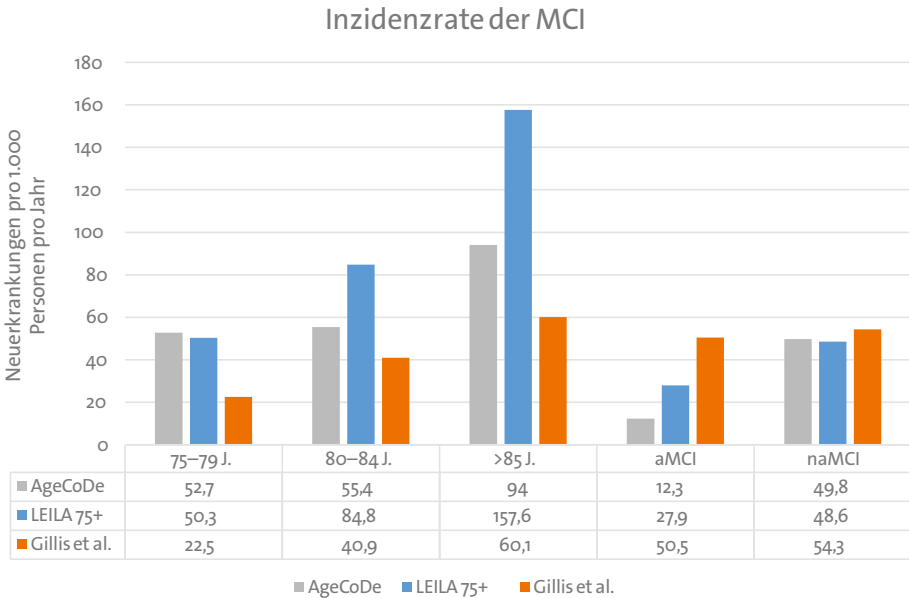


Abb. 4: Inzidenzraten der MCI in verschiedenen Studien.
Nach Altersgruppen in Neuerkrankungen pro 1.000 Personen pro Jahr; aMCI: amnestische MCI;
naMCI: nicht-amnestische MCI.

Aus der deutlich kleineren populationsbasierten Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+) wurden ebenfalls Inzidenzraten berichtet. In der Auswertung unter 519 Teilnehmenden der Studie aus den Jahren 1997 bis 2005 wurden dieselben Konsensuskriterien zur Definition der MCI angewandt wie in der AgeCoDe-Studie. Die Neuerkrankungen waren mit 50,3 pro 1.000 Personen pro Jahr in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre zunächst mit der AgeCoDe-Studie vergleichbar, stiegen dann jedoch deutlich steiler auf 84,8 Neuerkrankungen pro 1.000 Personen pro Jahr in der Altersgruppe der 80- bis 84-Jährigen und auf 157,6 Fälle in der Altersgruppe über 85 Jahre. Auch der Vergleich der MCI-Sub-

typen zeigte leichte Abweichungen. Während die naMCI-Neuerkrankungen mit 48,6 Fällen pro 1.000 Personen pro Jahr zur Vorstudie vergleichbar waren, lag die Inzidenzrate der aMCI mit 27,9 Fällen pro 1.000 Personen pro Jahr mehr als doppelt so hoch (Abb. 4) [40]. Die Abweichung zwischen den genannten deutschen Studien wird von den Autorinnen und Autoren zu einem Großteil auf den Unterschied der zugrunde liegenden Populationen zurückgeführt. Im Gegensatz zur AgeCoDe-Studie, die ausschließlich an Hausarztpatientinnen und -patienten durchgeführt wurde, erfolgte die Studie LEILA 75+ als populationsbasierte Studie, an der Menschen über 75 Jahre teil-

oder in Pflegeeinrichtungen lebten. Damit wurden auch Menschen erfasst, die ihre kognitiven Einschränkungen nicht bemerkt oder diesbezüglich keinen Arzt aufgesucht hatten.

Eine jüngere Metaanalyse von Gillis et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte sieben bevölkerungsbezogene Studien aus den USA und Europa mit Erhebungszeiträumen von 1987 bis 2009. In diese Analyse wurden auch die Ergebnisse der Studie LEILA 75+ miteinbezogen. Die Metaanalyse zeigt etwas geringere Neuerkrankungsraten. Laut des Analyseberichts betrugen die nach Altersgruppen geordneten Inzidenzraten für Menschen im Alter von 75 bis 79 Jahre 22,5 Fälle pro 1.000 Personen pro Jahr [21, 50]. Für die Altersgruppe von 80 bis 84 Jahren zeigte sich ein linearer Anstieg auf 40,9 Fälle

und für Menschen ab 85 Jahren auf 60,1 Fälle pro 1.000 Personen pro Jahr (Abb. 4). Insgesamt werden für aMCI-Fälle zu meist geringere Inzidenzwerte berichtet als für naMCI-Fälle. Die zugrunde liegenden Studien sind dabei ausgesprochen heterogen. Als wichtigster Grund für die ausgeprägte Heterogenität der berichteten MCI-Inzidenzraten wird von den Autorinnen und Autoren die Veränderbarkeit der kognitiven Einschränkungen im Verlauf der Studie selbst angegeben, die zu unterschiedlichen Messzeitpunkten die Definitionskriterien für MCI in unterschiedlichem Maß erfüllen können.

Prävalenz

Für den deutschen Raum liegen vier Studien vor, die Prävalenzangaben zur MCI berichten (Abb. 5, Tab. 7).

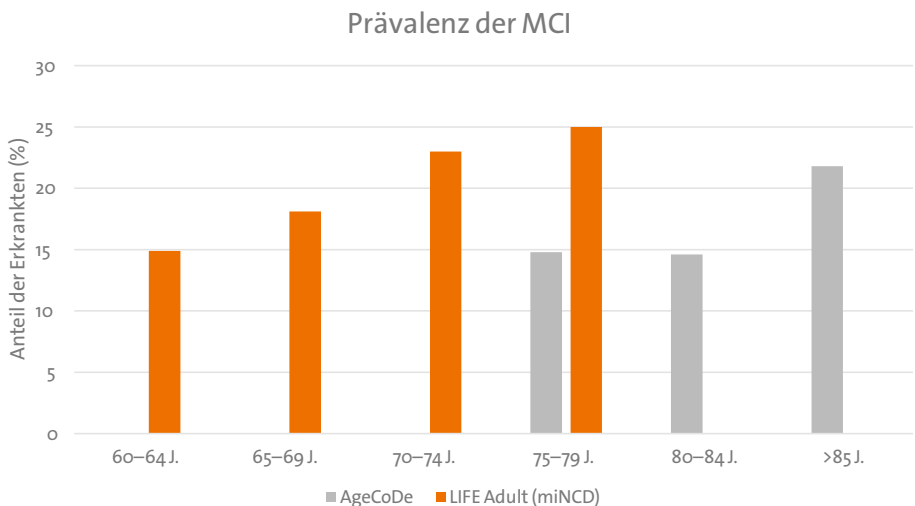


Abb. 5: Prävalenz der MCI in verschiedenen Studien.

Nach Altersgruppen in Prozent; miNCD: mild neurocognitive disorder. Aufgrund der altersbezogenen eingeschränkten Vergleichbarkeit einiger Studien wurden nicht alle deutschen Prävalenzstudien in der Abbildung berücksichtigt.

Tab. 7: Prävalenz der MCI gemäß deutschen Studien nach Altersklassen (nach Altersgruppen in Prozent, [95 %-KI])

Altersgruppe	AgeCoDe	LEILA 75+	Heinz-Nixdorf-Recall	LIFE Adult (miNCD)
60 bis 64 J.	-	-	7,9 (4,1–11,7)	14,9 (10,4–21,1)
65 bis 69 J.	-	-		18,1 (14,5–22,4)
70 bis 74 J.	-	-	8,5 (5,9–11,2)	23,0 (19,0–27,7)
75 bis 79 J.	14,8 (13,2–16,5)			25,0 (18,4–32,9)
80 bis 84 J.	14,6 (12,6–16,5)	19,3	-	-
> 85 J.	21,8 (17,1–26,4)		-	-

In der AgeCoDe-Studie betrug die Prävalenz der MCI 2004 bis 2007 unter Hausarztpatientinnen und -patienten in der Altersgruppe 75 bis 79 Jahre 14,8 Prozent mit konstantem Wert von 14,6 Prozent für die Altersgruppe 80 bis 84 Jahre und einem Anstieg auf 21,8 Prozent für Menschen über 85 Jahre [43].

Die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie stellt mit 4.814 Teilnehmenden die Studie mit der größten Analysepopulation der MCI-Prävalenz in Deutschland dar. In der eigentlich zur Untersuchung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufgesetzten Studie wurden über den Zeitraum 2000 bis 2008 zufällig ausgewählte Bürgerinnen und Bürger im Alter von 50 bis 80 Jahren über fünf Jahre begleitet und kognitiv getestet. Eine Auswertung aus dem Jahr 2010 ergab für die vergleichsweise junge Altersgruppe von 50 bis 65 Jahren eine Prävalenz von 7,9 Prozent. Die Erkrankungshäufigkeit in der Altersgruppe 66 bis 80 Jahre war mit 8,5 Prozent nicht wesentlich höher. MCI wurde anhand der bereits in den vorgenannten Studien eingesetzten Kriterien der International Working Group von 2004 definiert [17]. (Die Ergebnisse wurden aufgrund der einge-

schränkten altersbezogenen Vergleichbarkeit in Abb. 5 nicht berücksichtigt.)

Die LIFE-Adult-Studie wurde 2011 bis 2014 zur Untersuchung chronischer Erkrankungen an insgesamt 10.000 Teilnehmenden im Großraum Leipzig durchgeführt. 1.080 Probandinnen und Probanden über 60 Jahre wurden anhand kognitiver Tests bezüglich des Vorliegens kognitiver Einschränkungen untersucht. Abweichend zu den vorgenannten Studien wurden in der LIFE-Adult-Studie zur Definition der leichten kognitiven Einschränkung die Kriterien der DSM-5-Klassifikation (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) der American Psychiatric Association von 2013 zugrunde gelegt, die anstelle der MCI die Mild Neurocognitive Disorder (miNCD) beschreibt (zu Gemeinsamkeiten und Unterschieden der Definitionen s. Kap. 1.2 „Terminologie“). Unter den 1.080 Teilnehmenden wurde eine Prävalenz von 14,9 Prozent in der Altersgruppe 60 bis 64 Jahre beobachtet, die auf 25,0 Prozent für 75- bis 79-Jährige anstieg. Eine Auswertung nach bekannten diagnostischen Kriterien der International Working Group ergab eine diagnostische

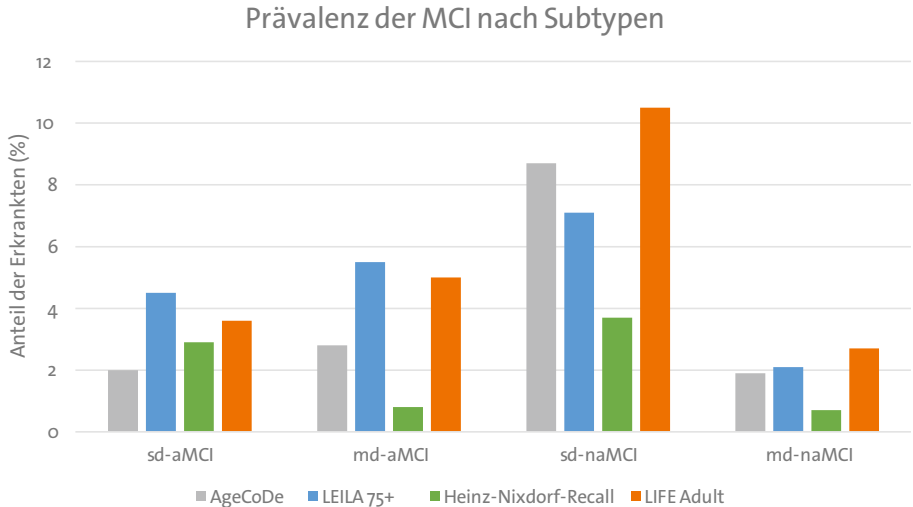


Abb. 6: Prävalenz der MCI nach Subtypen.

In Prozent; sd-aMCI: single domain amnestische MCI; md-amnestische MCI: multiple domain amnestische MCI; sd-naMCI: single domain non-amnestische MCI; md-naMCI: multiple domain non-amnestische MCI.

Überschneidung der miNCD mit der MCI von 98,6 Prozent [39].

Die Studie LEILA 75+ berichtet für die Jahre 1997 bis 2005 eine Prävalenz für die Altersgruppe von 75 bis 99 Jahren von 19,3 Prozent. Damit deckt sie sich grundsätzlich mit den Ergebnissen der AgeCoDe- und der LIFE-Adult-Studie [42]. (Die Ergebnisse wurden aufgrund der eingeschränkten altersbezogenen Vergleichbarkeit in Abbildung 5 nicht berücksichtigt.)

Im Vergleich der MCI-Subtypen aMCI und naMCI überwiegt in der Erkrankungshäufigkeit das Vorkommen der naMCI, wie entsprechende Subanalysen der vier deutschen Populationsstudien zeigen (Abb. 6). Auffällig ist die verhältnismäßig geringe Prävalenz der MCI in der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie im Vergleich zu den übrigen dargestellten Untersuchungen.

2.4.1 Vergleich mit internationalen Studien

Zur Plausibilitätsprüfung können die Ergebnisse der deutschen Prävalenzstudien den Ergebnissen der Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen europäischer oder internationaler Einzelstudien gegenübergestellt werden. Es existiert eine Reihe von Metaanalysen aus den vergangenen Jahren zur Ermittlung der Prävalenz der MCI. Auch in diesen steigen die Angaben zur Prävalenz mit dem Alter an. So berichtet die American Academy of Neurology (AAN) in einer Metaanalyse von Petersen et al. im Rahmen einer Leitlinien-Aktualisierung aus dem Jahr 2018 eine Prävalenz von 6,7 Prozent für die Altersgruppe 60 bis 64 Jahre, die auf 25,5 Prozent für die Altersgruppe 80 bis 84 Jahre ansteigen [50]. Eine andere Metaanalyse von Potashman

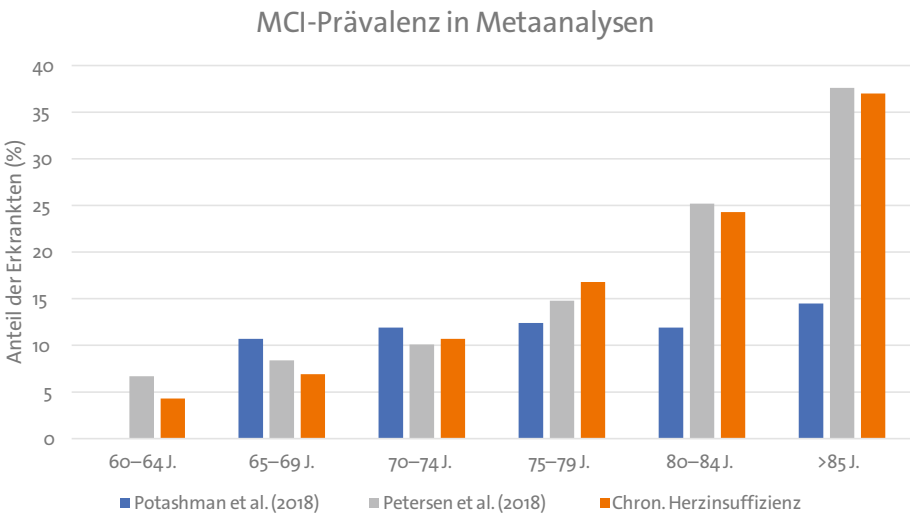


Abb. 7: MCI-Prävalenz in verschiedenen Metaanalysen und im Vergleich mit der chronischen Herzinsuffizienz. Nach Altersgruppen in Prozent.

et al. aus neun populationsbasierten Beobachtungsstudien kommt zu abweichenden Ergebnissen. In dieser Untersuchung ergab die errechnete Prävalenz für die Altersgruppe 65 bis 79 Jahre zunächst vergleichbare Werte [51]. Für Menschen über 80 Jahre lag der Anteil der erkrankten Bevölkerung jedoch deutlich niedriger mit

11,9 Prozent für die Altersgruppe 80 bis 84 Jahre (vs. 25,2 Prozent in der AAN-Metaanalyse) und 14,5 Prozent für die Altersgruppe über 85 Jahre (vs. 37,6 Prozent in der AAN-Metaanalyse). Dies liegt an der Anwendung restriktiverer Einschlusskriterien der berücksichtigten Studien, insbesondere hinsichtlich der klinischen Defini-

Tab. 8: Prävalenz der MCI gemäß internationaler Metaanalysen nach Altersklassen (nach Altersgruppen in Prozent, [95%-KI]).

Altersgruppe	Metaanalysen	
	Potashman et al.*	Petersen et al.**
60 bis 64 J.	-	6,7 (3,4–12,7)
65 bis 69 J.	10,7 (6,6–15,7)	8,4 (5,2–13,4)
70 bis 74 J.	11,9 (6,2–19,2)	10,1 (7,5–13,5)
75 bis 79 J.	12,4 (7,0–19,0)	14,8 (10,1–21,1)
80 bis 84 J.	11,9 (6,1–19,2)	25,2 (16,5–36,5)
> 85 J.	14,5 (7,1–23,9)	37,6 (28,1–48,0)

* Variabilitätskoeffizienten I₂ nicht verfügbar, ** I₂: 0–60 Prozent

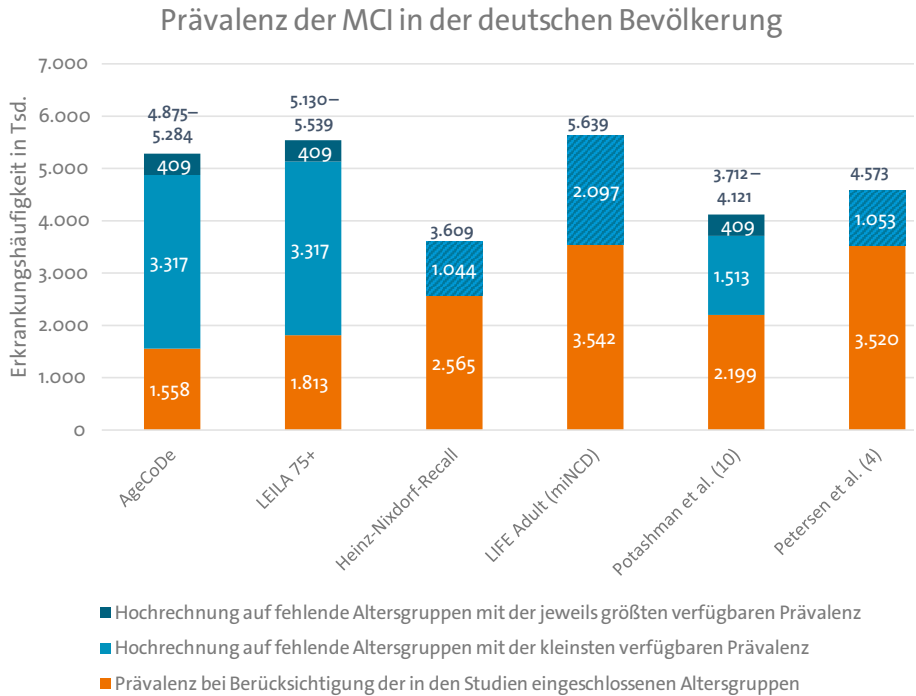


Abb. 8: Hochrechnung der MCI-Prävalenz in der deutschen Bevölkerung (> 50 J.) auf Basis der deutschen Bevölkerungsstudien. Die Summe der Hochrechnungen ist als Spanne über den Säulen angegeben.

tion der MCI, mit dem Ziel, die Variabilität der Analyseergebnisse zu reduzieren. In einer weiteren 2019 veröffentlichten Metaanalyse von 35 Einzelstudien wird die gepoolte Prävalenz ohne altersbezogene Stratifikation mit 17,3 Prozent angegeben [48]. Zusammenfassend stimmen die Ergebnisse der deutschen Populationsstudien mit den Größenordnungen der Metaanalysen überein. (Abb. 7, Tab. 8)

Ansichts der berichteten Prävalenzdaten reiht sich die MCI unabhängig von der Variabilität der Daten eindeutig in das Spektrum der Hochprävalenzerkrankungen ein. Sie ist von der Erkrankungshäufigkeit

in der Bevölkerung etwa vergleichbar mit der chronischen Herzinsuffizienz (Abb. 7) [34].

2.4.2 Hochrechnung: MCI in der deutschen Bevölkerung

Um für die deutsche Bevölkerung eine Aussage über die Anzahl der Betroffenen treffen zu können, wurden die in deutschen Bevölkerungsstudien ausgewiesenen Prävalenzen (Tab. 9) anhand der Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes extrapoliert (Abb. 8) [16]. Da die einzelnen Publikationen nicht alle Al-

Tab. 9: Prävalenz der MCI gemäß Literatur nach Altersklassen, in Tsd.

Altersgruppe	Bevölkerung	AgeCoDe	LEILA 75+	Heinz-Nixdorf-Recall	LIFE Adult (miNCD)	Potashman et al. [10]	Petersen et al. [4]
50–59 J.	13.331	-	-	1.513*	-	-	-
60–64 J.	5.829	-	-		869	-	391
65–69 J.	4.912	-	-	1.051	889	526	413
70–74 J.	3.978	-	-		915	473	402
75–79 J.	3.478	515	1.813		870	431	515
80–84 J.	3.416	499		-	-	407	861
> 85 J.	2.498	545		-	-	362	939
Summe	37.422	1.559	1.813	2.564	3.543	2.199	3.521

* Zur Kalkulation der Prävalenzspanne in der deutschen Bevölkerung wurde der Prävalenzwert aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie für die Altersgruppe 50 bis 64 Jahre im selben Verhältnis zur Bevölkerung auf die Altersgruppen 50 bis 59 Jahre und 60 bis 64 Jahre aufgeteilt. Der Wert für die Altersgruppe 50 – 65 Jahre wurde auf Basis einer Ausgangspopulation von nur n = 170 Personen ermittelt. Angesichts der großen Altersspanne und des großen Bevölkerungsanteils jüngerer Menschen in dieser Altersgruppe ist in der Hochrechnung von einer Überschätzung des Prävalenzwerts in der Altersgruppe 50 bis 59 Jahre auszugehen.

tersgruppen einschließen, aber dennoch die gesamte Bevölkerung über 50 Jahre berücksichtigt werden sollte, wurden Werte verschiedener Publikationen in einer Hochrechnung zusammengeführt: Für die Berechnung der Minimal-/Maxi-

malpopulation wurde für jede Altersgruppe der jeweils geringste bzw. größte Prävalenzwert aus den Studien identifiziert. Diese Werte ergaben in Summe eine breite Spanne von 3,6 bis 5,6 Mio. MCI-Betroffenen (Abb. 8).

2.5 Die Epidemiologie der Alzheimer-bedingten MCI (MCI-AD)

Die MCI als klinisches Syndrom kann verschiedene Ursachen haben. Eine davon ist die Alzheimer-Krankheit. Die auf die Alzheimer-Krankheit zurückzuführende MCI-Fraktion wird als MCI-AD bezeichnet (s. Kap. 1.2 „Terminologie“). Die frühzeitige Ursachenbestimmung bei Betroffenen mit MCI kann vor dem Hintergrund potenzieller neuer Therapiean-

sätze für MCI-AD-Betroffene eine hohe Relevanz haben (s. Kap. 4.4 „Neue Therapieansätze“). Da eine Abgrenzung anhand klinischer Kriterien nur geringe Vorhersagekraft hat, haben sich in den letzten Jahren Biomarker etabliert, mit deren Hilfe Alzheimer-assoziierte biologische Veränderungen bei MCI-Betroffenen mit zunehmender diagnostischer Si-

cherheit erkannt werden können. Um dieses Vorhersagepotential für die Betroffenen nutzbar zu machen, wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Studien durchgeführt. Diese untersuchen die Gruppe der Personen mit positiven Alzheimer-Biomarkern unter Menschen mit normaler Kognition, subjektiv empfundener kognitiver Verschlechterung (SCD) oder MCI. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Ziel der folgenden Abschnitte ist es, eine Einschätzung zu vermitteln, welcher Anteil der Betroffenen mit beginnenden kognitiven Störungen (SCD, MCI) auf die Alzheimer-Krankheit bzw. Alzheimer-assoziierte

biologische Veränderungen zurückzuführen ist.

Die Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Auswahl der eingesetzten Biomarker (meist Amyloid PET, CSF gesamt-Tau, CSF Phospho-Tau, CSF A β 42, s. Kap. 3 „Früherkennung und Diagnostik“), der zugehörigen Messmethoden (unterschiedliche PET-Tracer, CSF Analyse-Assays) und der Grenzwerte zur Beurteilung einer Biomarker-Positivität. Im Folgenden werden Übersichtsarbeiten dargestellt, die diese Unterschiede der zugrunde liegenden Studien in unterschiedlichem Maße berücksichtigen.

Tab. 10: Kalkulierte Prävalenz der MCI-AD mit Amyloid-Biomarker, in Tsd.

Altersgruppe	Bevölkerung in DE	Amyloid-Positivität nach Jansen et al. (2015)		Prävalenz MCI in DE		Prävalenz MCI-AD in DE	
		Kog. Gesunde	MCI	min.	max.	min.	max.
50–59 J.	13.331	12%	29%	1.053*	1.053*	309*	309*
60–64 J.	5.829	16%	37%	460	869	171	322
65–69 J.	4.912	20%	43%		889	179	380
70–74 J.	3.978	23 %	49 %	1051	915	165	446
75–79 J.	3.478	28 %	55 %		870	161	475
80–84 J.	3.416	33%	60%	499	499	301	301
85–89 J.		38%	66%				
90–95 J.	2.498			545	545	375	375
> 95 J.		44 %	72 %				
Summe	37.442			3.608	5.640	1.661	2.609

DE = Deutschland

* Wie in Kap. 2.2 „Prävalenz der MCI“ beschrieben, wurde zur Kalkulation der Prävalenzspanne in der deutschen Bevölkerung der Prävalenzwert aus der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie für die Altersgruppe 50 bis 64 Jahre im selben Verhältnis zur Bevölkerung auf die Altersgruppen 50 bis 59 Jahre und 60 bis 64 Jahre aufgeteilt. Dieses Vorgehen trägt zu einer Überschätzung der Prävalenzen in der Altersgruppe 50 – 59 Jahre bei.

Anzahl Amyloid-positiver Menschen ohne und mit MCI > 60 J. in Deutschland, in Tsd.

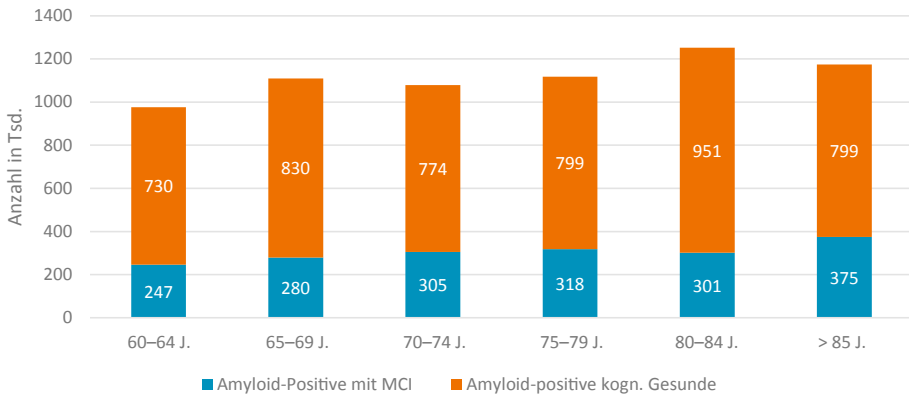


Abb. 9: Amyloid-Positivität in Deutschland, inkl. MCI-AD.
Eigene Berechnung basierend auf Tab. 10; angegeben sind die Durchschnittswerte aus der minimalen und maximalen Prävalenz ab 60 Jahre

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 wurde, basierend auf 55 Studien mit insgesamt 7.583 individuellen Personen-daten, die Prävalenz von β -Amyloid-Ablagerungen im Gehirn (ohne Berücksichtigung von Tau) bei Personen mit normaler Kognition, SCD und MCI untersucht [29]. Der Anteil mit Amyloid-Positivität betrug bei Probandinnen und Probanden mit normaler Kognition 10,4 Prozent in der jüngsten Testgruppe der 50-Jährigen und stieg auf 43,8 Prozent bei den 90-Jährigen an. Diese Zahlen waren bei Studien-Teilnehmenden mit diagnostizierter MCI (26,9 Prozent in der Altersgruppe 50 Jahre und 71,1 Prozent in der Altersgruppe 90 Jahre) bis auf wenige Werte deutlich erhöht. Darüber hinaus zeigte sich bei einigen Probandinnen und Probanden bereits vor dem 40. Lebensjahr eine Amyloid-Positivität.

Anknüpfend an die Hochrechnung der MCI-Prävalenz für die deutsche Bevölkerung in Tabelle 9 wurde anhand der deutschen Bevölkerungsstudien und der Daten zur Amyloid-Biomarker-Positivität die Prävalenz der MCI-AD und der kognitiv Gesunden mit Amyloid-Positivität errechnet (Tab. 10, Abb. 9). Demnach ergibt sich eine Spanne von 1,7 bis 2,6 Mio. MCI-AD Betroffene für Deutschland. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass Daten dieser Granularität nur für Amyloid-Biomarker vorliegen. Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit kann nach den NIA-AA-Forschungskriterien von 2018 jedoch erst bei Vorliegen positiver Amyloid- und Tau-Biomarker gestellt werden.

Unter Hinzunahme von Tau-basierten Biomarkern zeigen sich Zahlen vergleichbarer Größenordnung, wie eine

Metaanalyse aus dem Jahr 2019 berichtet. Dabei wurden 6.602 Probandinnen und Probanden aus 36 Studien eingeschlossen, in denen die vorliegende Amyloid-Pathologie mit oder ohne Tau-Pathologie mittels der o. g. Biomarker (Amyloid PET, CSF gesamt-Tau, CSF Phospho-Tau, CSF A β 42) analysiert wurden [47]. Positive Alzheimer-Marker im Sinne einer präklinischen Alzheimer-Krankheit lagen in 22 bis 23 Prozent der Studienteilnehmenden ohne kognitive Beeinträchtigung oder mit subjektiver kognitiver Symptomatik vor (16,5 Prozent mit 53 Jahren und 53 Prozent mit 86 Jahren). In der kognitiv gesunden Bevölkerung in Deutschland würden sich daraus 7,0 bis 7,6 Mio. Betroffene mit positiven Alzheimer-Biomarkern ergeben. Eine andere Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen Alzheimer-Pathologie und kognitivem Status zu untersuchen, besteht in der regelmäßigen neuropsychologischen Testung zu Lebzeiten, gefolgt von einer neuropathologischen Autopsie-Untersuchung des Gehirns nach dem Tod der Probandinnen und Probanden. Auch hierzu existiert eine Reihe an Studien, von denen 17 im Rahmen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2020 ausgewertet wurden [3]. Der Anteil von Menschen mit klinischer Demenz an den post mortem untersuchten biomarkerpositiven (Amyloid und/oder Tau) Teilnehmenden betrug dabei 52 bis 84 Prozent, abhängig von den diesen Studien zugrunde liegenden Definitions- und Diagnosekriterien.

Umgekehrt entwickelten 36 bis 48 Prozent der Probandinnen und Probanden mit eindeutigen Alzheimer-spezi-

fischen neuropathologischen Veränderungen im Verlauf ihres Lebens keine Demenz. Die Autorinnen und Autoren der Studie führen für dieses paradox anmutende Ergebnis verschiedene Erklärungen an. Einerseits könnten diese Betroffenen zur biomarkerpositiven Gruppe ohne klinische Manifestationen gehören, die verstarben, bevor sie eine kognitive Symptomatik entwickelten. Dies, so die Autorinnen und Autoren, unterstreicht die Rolle der kognitiven Reserve (syn. kognitive Resilienz), die von genetischen, edukativen, Lebensstil- und Umweltfaktoren abhängt und den Eintritt der klinischen Symptomatik verzögern könnte. Weiterhin, so das Verfassersteam der Metaanalyse, liegen bei einem signifikanten Anteil an Demenz-Betroffenen verschiedene Alzheimer-typische und nicht-typische (z. B. Gefäßveränderungen) biologische Veränderungen gleichzeitig vor. Bei einem Teil der mit Alzheimer-Demenz diagnostizierten Patientinnen und Patienten könnte die klinische Demenzsymptomatik auf die nicht Alzheimer-assozierten Veränderungen zurückzuführen sein. Drittens wird auch immer wieder diskutiert, ob es sich bei den Alzheimer-typischen biologischen Veränderungen um die kausale Ursache der Demenz handelt (s. Kap. 1.3.2 „Pathophysiologie“).

In der Konsequenz erscheint das Vorliegen molekularer Veränderungen damit als notwendige, aber nicht als hinreichende Bedingung für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz (s. Kap. 3.8 „Fokus Biomarker“).

2.6 Inzidenz und Prävalenz der Alzheimer-Demenz

Während epidemiologische Kennzahlen der Demenz im Allgemeinen gut erforscht sind, werden spezifische Daten zur Demenz, der eine Alzheimer-Krankheit zugrunde liegt, deutlich seltener berichtet. Dies liegt vorrangig an der sich über die vergangenen Jahrzehnte wandelnden Alzheimer-Definition. Zunächst war die Alzheimer-Demenz ausschließlich nach dem Tod durch Autopsie bestimmbar, später konnte eine Diagnosestellung über klinische Kriterien erfolgen, heute besteht die Möglichkeit der Biomarker-basierten Diagnostik. Diese Entwicklung zog gleichzeitig Herausforderungen für epidemiologische Studien nach sich. Die berichteten epidemiologischen Daten zur Alzheimer-Demenz wurden zumeist auf Basis klinischer Verdachtsdiagnosen erhoben, eine Diagnose-sicherung der Alzheimer-Krankheit via Autopsie bzw. Biomarker-Diagnostik erfolgte in der Regel nicht. Der so berichtete Anteil der klinisch auf die Alzheimer-Krankheit zurückzuführenden Demenzen liegt in entsprechenden Studien bei ca. zwei Drittel (54 bis 84 Prozent) [28, 37]. Weiterhin stellt die Unterscheidung der manifesten Stadien mild, moderat und schwer bei Alzheimer-Demenz eine besondere Herausforderung dar, u. a. da diese Kategorisierung in den einschlägigen Kodierungskatalogen (wie dem ICD-10-Katalog) nicht vorgesehen ist. Eine Ausdifferenzierung der einzelnen Demenzstadien findet trotz der zunehmenden Fokussierung auf frühe Demenzstadien in klinischen Arzneimittelstudien nur sehr eingeschränkt statt.

Vor diesem Hintergrund werden im Folgenden die vorhandenen epidemiologischen Studien zur Ableitung der Größenordnung der Alzheimer-Demenz als letztes Stadium des Alzheimer-Kontinuums genutzt.

2.6.1 Inzidenz

Zur Inzidenz der Alzheimer-Demenz in Deutschland liegen keine Daten aus bevölkerungsbezogenen Studien vor. Derartige Studien wurden um die 2000er-Jahre vereinzelt in Großbritannien, den USA oder anderen europäischen Staaten durchgeführt. Die Definition der Alzheimer-Krankheit wurde dabei meist von der DSM-3/4-Klassifikation abgeleitet, der Vorgängerversion der DSM-5. Zwei dieser Studien und eine Metaanalyse sind exemplarisch in Abbildung 10 dargestellt [18, 36].

Eine weitere große Multicenterstudie sowie eine Metaanalyse bestätigen die Größenordnung der abgebildeten Zahlen (Tab. 11) [45, 55].

Eine Alternative zur konventionellen Beobachtungsstudie ist die Berechnung der erwarteten Fälle mit Alzheimer-Demenz anteilig an allen inzidenten Demenzfällen. Der Anteil an Alzheimer-Demenz kann z. B. aus Autopsiestudien abgeleitet werden. Dabei wird das zentrale Nervensystem nach dem Tod von Demenz-Betroffenen neuropathologisch untersucht. Die Alzheimer-typischen Veränderungen (Senile Plaques aus β -Amyloid und Alzheimer-Fibrillen aus Tau-Protein) und Veränderungen anderer Demenzsub-

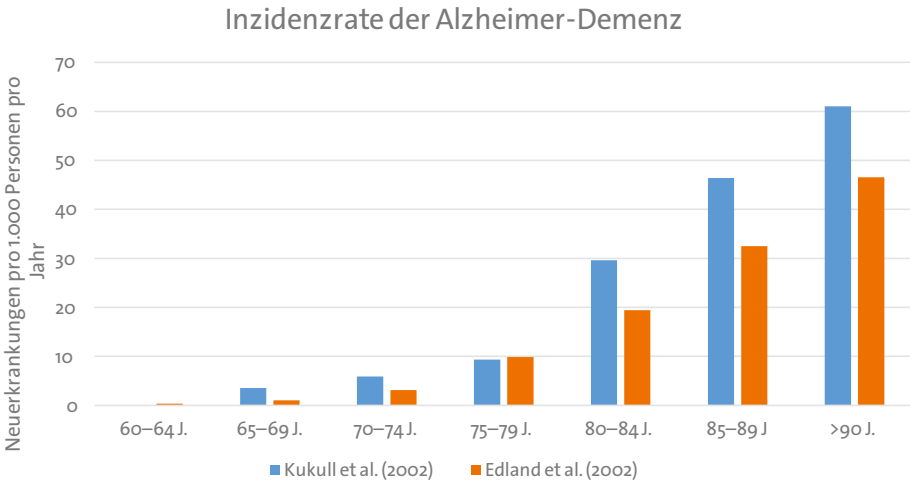


Abb. 10: Inzidenzraten der Alzheimer-Demenz in verschiedenen Studien (nach Altersgruppe in Promille).

typen können dabei unter dem Mikroskop identifiziert und die Fälle den einzelnen Subtypen zugeordnet werden. Diverse Autopsiestudien zeigen, dass ca. 40 bis 80 Prozent der Demenzfälle auf die Alzheimer-Krankheit zurückzuführen sind [12, 30, 31]. Im Vergleich zu den klinisch

identifizierbaren Alzheimer-Demenz-Fällen ohne Autopsie (ca. 54 – 84 %, s. o.) ist dieser Wert etwas geringer. Hinsichtlich der allgemeinen Demenz beziffert die Deutsche Alzheimer Gesellschaft die jährliche Anzahl an Demenz-Neuerkrankungen auf 300.000 Fälle in

Tab. 11: Inzidenzraten der Alzheimer-Demenz in verschiedenen Studien, pro 1.000 Personen pro Jahr.

Altersgruppe	Kukull et al. (2002)	Edland et al. (2002)	Slot et al. (2019)	Niu et al. (2017)
60 bis 64 J.	-	0,37	2	-
65 bis 69 J.	3,53	1,03		3,43
70 bis 74 J.	5,88	3,15	4	
75 bis 79 J.	9,36	9,89		25
80 bis 84 J.	29,63	19,44	35,74	
85 bis 89 J.	46,38	32,49		62
> 90 J.	61,01	46,56		

Deutschland [6]. Die näherungsweise Kalkulation der Fälle von Alzheimer-Demenz ergäbe damit ca. 180.000 bis 240.000 Fälle pro Jahr.

2.6.2 Prävalenz

Auch zur Prävalenz der Alzheimer-Demenz liegen keine Daten aus deutschen Bevölkerungsstudien vor. Analog zum Vorgehen bei der Inzidenz kann jedoch auch für die Kennzahlen der Prävalenz der relative Anteil der Alzheimer-Betroffenen an prävalenten Demenzfällen näherungsweise ermittelt werden. Die jüngsten Angaben zur Bevölkerungsprävalenz der allgemeinen Demenz stammen aus dem *Dementia in Europe Yearbook 2019* der Alzheimer Europe Gesellschaft. Dieses fasst die Ergebnisse aus 16 populationsbasierten Studien zusammen. Die mittlere Demenzprävalenz wird für Menschen über 65 Jahre

mit 8,6 Prozent angegeben, wobei sich die Häufigkeit in der altersbezogenen Darstellung ab dem 60. Lebensjahr alle fünf Jahre etwa verdoppelt [1]. Die entsprechende Prävalenz der Alzheimer-Betroffenen läge damit bei 5,2 bis 6,9 Prozent für die Bevölkerung über 65 Jahre.

Dass die Alzheimer-Demenz bei über 65-jährigen von Demenz Betroffenen ca. 40 bzw. 54 bis 84 Prozent der Fälle ausmacht, zeigen auch länger zurückliegende Metaanalysen klinischer Studien (ohne Autopsie) zur Alzheimer-Prävalenz aus Europa und Nordamerika. Dabei wird von einer durchschnittlichen Bevölkerungsprävalenz der Alzheimer-Krankheit bei über 65-Jährigen von 2,3 bis 6,2 Prozent ausgegangen [28, 37]. Jüngere Metaanalysen aus Asien berichten vergleichbare Daten mit Demenzprävalenz von 4,03 Prozent in der Gesamtbevölkerung und einem Alzheimer-Anteil von

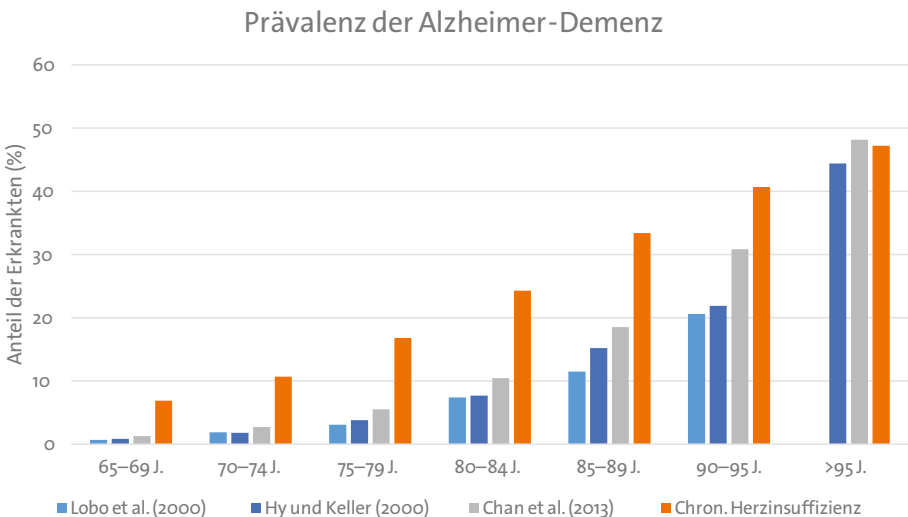


Abb. 11: Prävalenz der Alzheimer-Demenz in verschiedenen Studien (nach Altersgruppe in Prozent).

Tab. 12: Prävalenz der Alzheimer-Demenz nach Altersgruppen in unterschiedlichen Metaanalysen (Angaben in Prozent).

Altersgruppe	Lobo et al. (2000) [27]		Hy und Keller (2000) [28]		Kim et al. (2014) [39]	Chan et al. (2013) [38]
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	beide Geschlechter	beide Geschlechter
65 bis 69 J.	0,7	0,6	1	0,7	1,2	1,27
70 bis 74 J.	2,3	1,5	2,1	1,5	2,3	2,73
75 bis 79 J.	4,3	1,8	4,5	3,1	7,3	5,52
80 bis 84 J.	8,4	6,3	9	6,4	12,5	10,44
85 bis 89 J.	14,2	8,8	17,4	12,8	28,7	18,54
90 bis 95 J.	23,6	17,6	31	23,7		30,86
> 95 J.	-	-	48,9	39,8		48,19

60,5 Prozent [14] oder Demenzprävalenz von 9,2 Prozent bei über 65-Jährigen und einem Alzheimer-Anteil von 62,0 Prozent (Abb. 11, Tab. 12) [35]. Der Anteil der vaskulären Demenzen beläuft sich hingegen auf 20 bis 30 Prozent.

Insgesamt zeigt sich mit fortschreiten dem Alter eine deutlich ansteigende Prävalenz der Alzheimer-Demenz, die in hohem Lebensalter etwa mit dem Auftreten der Herzinsuffizienz vergleichbar ist (Abb. 11, Tab. 12).

2.6.3 Die leichte Alzheimer-Demenz

Da die leichte Alzheimer-Demenz als Initialstadium der dreistufigen Alzheimer-Demenz zu werten ist, entspricht ihre Inzidenz der Inzidenz der Alzheimer-Demenz. Voraussetzung dafür ist, dass die Betroffenen rechtzeitig, d. h. bereits im leichten Stadium, die Demenzdiagnose erhalten.

Zur Bestimmung der Prävalenz der leichten Alzheimer-Demenz wäre es erforderlich, von Alzheimer-Demenz Betroffene anhand von Schweregradeinteilungen (z. B. Mini Mental State Examination [MMSE] gem. S3-Leitlinie Demenzen) stadiengerecht zu unterteilen. In einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2003 erfolgte eine Stadieneinteilung anhand des MMSE (s. Kap. 3 „Früherkennung und Diagnostik“). Der Anteil der leichten Alzheimer-Demenz ($\text{MMSE} \geq 18$) wurde mit 48 Prozent angegeben [26]. Eine türkische Studie aus dem Jahr 2008 nutzte die Clinical Dementia Rating Scale (CDR) zur Stadieneinteilung. Diese ergab einen Anteil sehr leichter bis leichter Alzheimer-Demenz von 65 Prozent [23]. Eine darüber hinausgehende Differenzierung inklusive altersabhängiger Stratifikation erfolgte in epidemiologischen Studien zur Alzheimer-Krankheit bislang nicht.

In einer näherungsweisen Hochrechnung wurden die genannten Prävalenzen

zur Alzheimer-Demenz und der Anteil leichter Demenzformen analog zur MCI auf die deutsche Bevölkerung extrapoliert.

Die Berechnung ergab eine Prävalenz der leichten Alzheimer-Demenz von 450.000 bis 600.000 Betroffenen in Deutschland.

2.7 Kodierprävalenz in der ambulanten Versorgung

Neben populationsbasierten Feldstudien wurden epidemiologische Daten zur MCI und Demenz für den ambulanten Sektor in den vergangenen Jahren vereinzelt auch mittels Sekundärdaten der kassenärztlichen Vereinigungen ermittelt [7–9]. Diese basieren auf vertragsärztlichen Abrechnungsdaten und decken nur den Anteil der gesetzlich versicherten ambulanten Arztaufsuchenden ab. Dokumentierte Diagnosen sind für Auswertungen im Forschungskontext mit Limitationen behaftet. Weitere Auswertungen der Abrechnungsdaten sind in Kap. 5.4 „Ambulante Versorgung“ im Detail beschrieben.

Die Anzahl im Rahmen der ärztlichen Dokumentation inzident und/oder prävalent kodierter MCI-Betroffener weicht dabei stark von den in populationsbasierten Epidemiologiestudien erhobenen Daten nach unten ab (s. Kap. 5.4.1 „Hausärztliche Versorgung“). Eine Studie aus dem Jahr 2019 ergab zwischen 2007 und 2017 trotz Vervielfachung der absolut kodierten Fallzahlen eine MCI-Prävalenz von 0,22 Prozent (2007) und 0,5 Prozent (2017) in neuropsychiatrischen Facharztpraxen sowie von 0,02 Prozent (2007) und 0,08 Prozent (2017) in Hausarztpraxen (Tab. 13) [9]. Eine andere Studie weist eine höhere MCI-Prävalenz von 0,42 Prozent für das Jahr 2016 aus [10]. Auch die jüngste Publikation dieser Art aus dem Jahr 2021 zeigt eine leicht ansteigende

MCI-Prävalenz von 0,19 Prozent (2015) auf 0,21 Prozent (2019) [7]. Die Abweichungen der Prävalenz zwischen den Studien ergeben sich aus den unterschiedlichen zugrunde liegenden Grundgesamtheiten. Trotz der leichten Zunahme kodierter MCI-Erkrankungen bleiben diese hinter der Verschlüsselung von Demenzerkrankungen zurück. Im Bereich der Demenzen konnte zwischen 2007 und 2017 ein Anstieg kodierter Demenzerkrankungen von 4,1 Prozent auf 5,2 Prozent in neuropsychiatrischen Facharztpraxen und von 1,03 Prozent auf 1,2 Prozent in Hausarztpraxen festgestellt werden [9].

Ausgehend von einer erwarteten Demenzprävalenz von ca. 2%, bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung, und knapp 9% bei den über 65-Jährigen (Dementia Year Book) nähert sich die kodierte Prävalenz für die Demenz dieser Größenordnung in Teilen an. Für die MCI ist eine große Lücke zwischen kodierter und erwarteter Prävalenz festzustellen. Die Abweichung nach unten hat unterschiedliche Gründe: Zum einen suchen viele MCI-Betroffene trotz zunehmender kognitiver Einschränkung keinen Arzt auf [2]. Zum anderen ist auch die Dokumentationsqualität mit Einschränkungen behaftet, so ist sie z. B. von abrechnungsspezifischen Faktoren und unzureichender allgemeiner Sensibilität für die Erkrankung innerhalb der Ärzteschaft beeinflusst [10].

Tab. 13: Kodierte Prävalenz von MCI und Demenz auf Basis ambulanter Sekundärdaten.

Studie	Datenquelle		Beobachtungs- zeitraum	Grundgesamtheit
Bohlken, Kostev (2019)	Disease Analyzer Datenbank (IQVIA)		2007 bis 2017	0,9 – 1,0 Mio. Haus- und 111 – 118 Tsd. FA-Patienten
	Hausarztpraxen		Neuropsychiatrische Facharztpraxen	
	MCI	Demenz	MCI	Demenz
	2007	162 (0,02 %)	9.465 (1,03 %)	345 (0,22 %) 4.572 (4,10 %)
	2017	818 (0,08 %)	12.607 (1,20 %)	588 (0,50 %) 6.099 (5,15 %)
Studie	Datenquelle		Beobachtungs- zeitraum	Grundgesamtheit
Bohlken et al. (2019a)	Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V (Zi)		2016 bis 2017	Ca. 38 Mio. GKV-Patienten > 40 J.
	MCI		Demenz	
	2009	50.760 (0,13 %)	1.014.381 (2,52 %)	
	2016	166.919 (0,42 %)	1.416.319 (3,55 %)	
Studie	Datenquelle		Beobachtungs- zeitraum	Grundgesamtheit
Bohlken et al. (2021)	Disease Analyzer Datenbank (IQVIA)		2015 bis 2019	Ca. 2,0 Mio. Haus- u. FA-Patienten
	MCI		Demenz	
	2015	3.744 (0,19 %)	42.858 (2,18 %)	
	2019	4.385 (0,21 %)	42.351 (2,07 %)	

FA = Facharzt; Zi = Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung

2.8 Mortalität (Sterblichkeit)

Angeichts der bedeutsamen Dimension der Inzidenz und Prävalenz der frühen Alzheimer-Krankheit kann die Betrachtung der Mortalität dabei helfen, die gesellschaftlichen Auswirkungen der Erkrankung zu bewerten. Während die Mortalität der MCI nur vereinzelt unter-

sucht wurde, zeigt sich bei der Demenz eine deutlich erhöhte Sterblichkeit gegenüber der Normalbevölkerung. Die neuropathologischen Veränderungen führen dabei nur in den seltensten Fällen und in weit fortgeschrittenen Stadien der Demenz zum Tod. Stattdessen stellen die un-

mittelbaren Folgen der langsam voranschreitenden Morbidität die weitaus häufigeren sekundären Todesursachen dar.

2.8.1 MCI

Eine Auswertung an 1.045 Teilnehmenden der Studie LEILA75+ (s. o.) ergab nur für eine Subgruppe von MCI-Betroffenen mit vergleichsweise schweren kognitiven Einschränkungen innerhalb des MCI-Spektrums eine erhöhte Sterblichkeit, während für die Mehrheit der MCI-Betroffenen keine erhöhte Sterblichkeit vorlag [22]. Diverse Populationsstudien mit mehreren tausend Teilnehmenden aus Spanien, Korea und den USA ermittelten hingegen eine 1,2- bis 2,03-fach erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung [4, 15, 27, 46, 57]. Die Sterblichkeit für Menschen mit MCI lag dort bei 38,4 Prozent (vs. 17,3 Prozent in der Allgemeinbevölkerung) in der Altersgruppe über 65 Jahre [57]. Die Verteilung der Sterblichkeit unter den verschiedenen Subtypen ist dabei nicht eindeutig. Die Auswertungen ergaben für Menschen mit aMCI 5-Jahres-Mortalitätszahlen von 15,8 bis 36 Prozent und von 13,1 bis 43 Prozent für Menschen mit naMCI (vs. 11,2 bis 17,3 Prozent Normalbevölkerung) [15, 57].

Die Todesursachen von Menschen mit MCI unterscheiden sich nur geringfügig von denjenigen der Normalbevölkerung [15]. Dabei sind Krebs- und kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigsten Todesursachen. Der auf die MCI zurückzuführende Anteil der Todesfälle unter den Betroffenen beträgt 10,7 Prozent für die

Altersgruppe 65 bis 74 Jahre und steigt auf 24,2 Prozent für Menschen mit MCI über 85 Jahre. Das zeigt eine Regressionsanalyse unter 7.315 Teilnehmenden aus dem Jahr 2018, in der die Analyseergebnisse für Alter, Geschlecht, Bildungsgrad, Nikotin- und Alkoholabusus, chronische Vorerkrankungen, Depression und Gefäßstatus adjustiert wurden [4].

2.8.2 Alzheimer-Demenz

Statistiken aus Europa und den USA zeigen, dass die Mortalität bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit im Allgemeinen höher ist als in der restlichen Bevölkerung. Laut WHO stellen Demenzerkrankungen weltweit inzwischen die zweithäufigste Todesursache in Industrienationen dar [59].

Die auf deutsche Sterberegisterdaten zurückgreifende Statistik der WHO berichtet für das Jahr 2019 von einer demenzbezogenen Sterberate von 61,3 pro 100.000 Personen. Die statistische Behörde der EU Eurostat bezifferte die altersstandardisierte Sterberate bedingt durch allgemeine Demenz in Deutschland für das Jahr 2017 auf 57,25 pro 100.000 Personen (0,57 pro 1.000 Personen) [19]. Die allgemeine Sterberate in Deutschland lag für das Jahr 2017 bei 1.026 pro 100.000 Personen (10,26 pro 1.000 Personen) [20]. Damit wären etwa 5,7 Prozent aller Sterbefälle auf Demenzen zurückzuführen. Bei einem Anteil der Alzheimer-Krankheit von 40 bzw. 54 bis 84 Prozent (je nachdem, ob klinische Studie oder Autopsiestudie) an allen Demenzerkrankungen entspräche dies etwa 2,8 bis 4,7 Prozent aller Sterbefälle, die

Tab.14: Demenz- und Alzheimer-Demenz-bedingte Sterbefälle in Deutschland (nach Zahlen für das Jahr 2017).

Altersgruppe	Bevölkerung in Tsd.	Allgemeine Sterberate pro 1.000	Allgemeine Sterbefälle in Tsd.	Demenz-bedingte Sterbefälle in Tsd.	Alzheimer-Demenz-bedingte Sterbefälle in Tsd.*	
					Min.	Max.
50 bis 59 J.	13.331	3,41	45,47	2,59	1,30	2,07
60 bis 64 J.	5.829	9,12	53,18	3,03	1,52	2,43
65 bis 69 J.	4.912	13,79	67,76	3,86	1,93	3,09
70 bis 74 J.	3.978	20,93	83,26	4,75	2,37	3,80
75 bis 79 J.	3.478	32,99	114,73	6,54	3,27	5,23
80 bis 84 J.	3.416	58,93	201,29	11,47	5,74	9,18
85 bis 89 J.	2.498	177,38	443,10	25,26	12,63	20,21
90 bis 95 J.						
> 95 J.						
Summe	37.442		1.009	58	29	46

* Die Spanne ergibt sich aus der Berücksichtigung von 50- bzw. 80-prozentigem Anteil der Alzheimer-Demenz an den demenzbedingten Sterbefällen.

auf die Alzheimer-Demenz zurückzuführen wären. Diese belaufen sich auf 29.000 bis 46.000 Sterbefälle in Deutschland (für 2017, Tab. 14).

Die genannten Daten für Deutschland beruhen auf offiziellen Todesursachenstatistiken, die sich auf von Ärztinnen und Ärzten ausgestellte Todesbescheinigungen berufen, auf denen die Todesursache anhand einer Kausalkette nachvollziehbar dokumentiert werden muss. Aufgrund hoher Fehleranfälligkeit, u. a. durch Fehlerquoten in der Dokumentation der Todesursache von knapp 13 Prozent, sind diese jedoch nur eingeschränkt valide [61]. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass es sich um Todesfälle handelt, die durch Demenz bzw. Alzhei-

mer-Demenz bedingt sind. Diese schließen keine Todesfälle von Demenz-Betroffenen durch andere Ursachen ein.

Das mediane Überleben nach Diagnosestellung von Menschen mit Alzheimer-Demenz liegt bei fünf Jahren, wie eine andere Registerstudie aus Schweden an ca. 15.000 Alzheimer-Betroffenen zeigt [24]. Risikofaktoren für ein frühes Versterben sind neben höherem Alter, männlichem Geschlecht und erhöhter Komorbidität stärkere kognitive Einschränkungen bei Diagnosestellung, vermehrte Arzneimiteleinnahe und das Leben als alleinstehende Person [60].

Häufigste Todesursachen bei Menschen mit Alzheimer-Demenz sind bronchopulmonale Infektionen, gefolgt von

kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit. Das zeigten diverse Autopsiestudien, in denen der Grund für das Versterben ein-

deutig nachvollzogen werden kann. Krebserkrankungen hingegen stellen nur selten die Todesursache von Demenz-Betroffenen dar [11, 13].

2.9 Entwicklung und Prognose der Erkrankungszahlen

Im Gegensatz zu Hochrechnungen zur Demenz liegen Prognosen für die MCI-Population in der deutschen oder europäischen Bevölkerung nicht vor. Es existieren für die Vorhersage der Betroffenen-zahlen bis ins Jahr 2060 unterschiedliche Szenarien. Die Prognosen basieren dabei auf demografischen Veränderungen (Älterwerden der deutschen Bevölkerung) sowie auf der Entwicklung der Demenzprävalenz (abnehmend oder gleichblei-

bend). Die Voraussagen für das Jahr 2060 bewegen sich im Ergebnis zwischen 1,8 Mio. Demenz-Betroffenen im Falle eines moderaten Anstiegs der Lebenserwartung und einer jährlichen Reduzierung der Prävalenz um ein Prozent und 2,9 Mio. Demenz-Betroffenen im Falle einer vergleichsweise starken Verschiebung des Bevölkerungsalters und einer gleich bleibenden Prävalenz [6, 32].

2.10 Referenzen

1. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019 – Estimating the prevalence of dementia in Europe; ISBN 978-99959-995-9-9; abgerufen am 15.05.2020 unter: <https://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>.
2. Anstey KJ, et al. Characterizing mild cognitive disorders in the young-old over 8 years: prevalence, estimated incidence, stability of diagnosis, and impact on IADLs. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 9(6): p. 640-648.
3. Azarpazhooh MR, et al. A third of community-dwelling elderly with intermediate and high level of Alzheimer's neuropathologic changes are not demented: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2020; 58: p. 101002.
4. Bae JB, et al. Impact of mild cognitive impairment on mortality and cause of death in the elderly. *Journal of Alzheimer's disease* 2018; 64(2): p. 607-616.
5. Begum A, et al. Subjective cognitive complaints across the adult life span: a 14-year analysis of trends and associations using the 1993, 2000 and 2007 English Psychiatric Morbidity Surveys. *Psychological Medicine* 2014; 44(9): p. 1977-1987.
6. Bickel H. Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Online verfügbar unter: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (13.10.2020), 2020.
7. Bohlken J, et al. Trends in Dementia and Mild Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in German General and Specialist Practices Between 2015 and 2019. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 2021.
8. Bohlken J, Kostev K. Diagnostic behavior for mild cognitive impairment in general and neuropsychiatric practices in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019. 68(3): p. 925-930.

9. Bohlken J, Kostev K. Coded prevalence of mild cognitive impairment in general and neuropsychiatrists practices in Germany between 2007 and 2017. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 67(4): p. 1313-1318.
10. Bohlken J, von Stillfried D, Schulz M. Prävalenz von leichten kognitiven Störungen und Demenzen in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland 2009–2016. *Psychiatrische Praxis* 2020. 47(01): p. 16-21.
11. Brunnström H, Englund E. Cause of death in patients with dementia disorders. *European journal of neurology* 2009; 16(4): p. 488-492.
12. Brunnström H, et al. Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Archives of gerontology and geriatrics* 2009; 49(1): p. 146-149.
13. Burns A, et al. Cause of death in Alzheimer's disease. *Age and Ageing* 1990; 19(5): p. 341-344.
14. Chan KY, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. *The Lancet* 2013; 381(9882): p. 2016-2023.
15. Contador I, et al. Cause of death in mild cognitive impairment: a prospective study (NEDICES). *European journal of neurology* 2014; 21(2): p. 253-e9.
16. DESTATIS – Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung. Abgerufen am 20.01.2021 unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#?y=2020&v=2>.
17. Dlugaj M, et al. Prevalence of mild cognitive impairment and its subtypes in the Heinz Nixdorf Recall study cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2010; 30(4): p. 362-373.
18. Edland SD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence rates do not vary by sex in Rochester. Minn. *Archives of neurology* 2002; 59(10): p. 1589-1593.
19. Eurostat. Causes of death – standardised death rate by NUTS 2 region of residence, 2017. Eurostat – statistical office of the European Union, 21/10/2020
20. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. Jahr: 2018, Region: Deutschland, Alter: Alle Altersgruppen, Geschlecht: Insgesamt, Nationalität: Alle Nationalitäten, Art der Standardisierung: Standardbevölkerung „Deutschland 2011“. Abgerufen am 22.01.2021 unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=24043095&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
21. Gillis C, et al. The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2019; 11: p. 248-256.
22. Guehne U, et al. Mortality in individuals with mild cognitive impairment. *Neuroepidemiology* 2007; 29(3-4): p. 226-234.
23. Gurvit H, et al. The prevalence of dementia in an urban Turkish population. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 2008. 23(1): p. 67-76.
24. Haaksma, ML, et al. Survival time tool to guide care planning in people with dementia. *Neurology* 2020; 94(5): p. e538-e548.
25. Hebert LE, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Archives of neurology* 2003; 60(8): p. 1119-1122.
26. Holmen J, et al. Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway. *BMC Psychology* 2013; 1(1): p. 19.
27. Hunderfund A, et al. Mortality in amnesic mild cognitive impairment: a prospective community study. *Neurology* 2006; 67(10): p. 1764-1768.

28. Hy LX, Keller DM. Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology* 2000; 55(2): p. 198-204.
29. Jansen WJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama* 2015; 313(19): p. 1924-1938.
30. Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly – an update. *Journal of Alzheimer's disease* 2006; 9(s3): p. 61-70.
31. Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta neuropathologica* 2010; 119(4): p. 421-433.
32. Jessen F. Handbuch Alzheimer-Krankheit: Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Versorgung – Prävention. Walter de Gruyter GmbH & Co KG. 2018
33. Jessen F, Bug C. Disease Interception – Implikationen einer frühen Diagnose und Krankheitsunterbrechung für Medizin und Gesellschaft. Schriftenreihe Monitor Versorgungsforschung, 2019.
34. Kaduszkiewicz H, et al. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. *Versorgungs-Report* 2013; 14: p. 209-229.
35. Kim YJ, et al. Prevalence and trends of dementia in Korea: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Korean medical science* 2014; 29(7): p. 903-912.
36. Kukull WA, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Archives of neurology* 2002; 59(11): p. 1737-1746.
37. Lobo A, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000; 54(5): p. S4.
38. Luck T, et al. Memory-related subjective cognitive symptoms in the adult population: prevalence and associated factors – results of the LIFE-Adult-Study. *BMC psychology* 2018; 6(1): p. 23.
39. Luck T, et al. Prevalence of DSM-5 mild neurocognitive disorder in dementia-free older adults: results of the population-based LIFE-adult-study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2017; 25(4): p. 328-339.
40. Luck T, et al. Mild cognitive impairment: incidence and risk factors: results of the Leipzig longitudinal study of the aged. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; 58(10): p. 1903-1910.
41. Luck T, et al. Risk factors for incident mild cognitive impairment—results from the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010; 121(4): p. 260-272.
42. Luck T, et al. Mild cognitive impairment and development of dementia. *Psychiatrische Praxis* 2008; 35(7): p. 331-336.
43. Luck T, et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007; 24(4): p. 307-316.
44. Müller-Gerards D, et al. Subjective cognitive decline, APOE ε4, and incident mild cognitive impairment in men and women. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2019; 11: p. 221-230.
45. Niu H, et al. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)* 2017; 32(8): p. 523-532.
46. Park JE, et al. Mortality rates and predictors in community-dwelling elderly individuals with cognitive impairment: an eight-year follow-up after initial assessment. *International psychogeriatrics* 2014; 26(8): p. 1295.
47. Parnetti L, et al. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's research & therapy* 2019; 11(1): p. 7.
48. Pessoa RMP, et al. Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: a systematic review and meta-analysis. *Archives*

- of Clinical Psychiatry (São Paulo) 2019; 46(3): p. 72-79.
49. Petersen RC. Challenges of epidemiological studies of mild cognitive impairment. 2004, LWW.
 50. Petersen RC, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): p. 126-135.
 51. Potashman M, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Data Synthesis. In: *Value in Health*. Elsevier Science 2018.
 52. Röhr S, et al. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alzheimer's research & therapy* 2020; 12(1): p. 1-14.
 53. Röhr S, et al. Incident subjective cognitive decline does not predict mortality in the elderly –results from the longitudinal German study on ageing, cognition, and dementia (AgeCoDe). *PloS one* 2016; 11(1): p. e0147050.
 54. Schütz H, et al. Prevalence and psychosocial correlates of subjectively perceived decline in five cognitive domains: Results from a population-based cohort study in Germany. *International journal of geriatric psychiatry* 2020; 35(10): p. 1219-1227.
 55. Slot RE, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2019; 15(3): p. 465-476.
 56. Then FS, et al. Erfassung leichter kognitiver Störungen und demenzieller Erkrankungen in epidemiologischen Studien. *Psychiatrische Praxis* 2013; 40(04): p. 183-191.
 57. Vassilaki M, et al. Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex, and lifestyle factors: the Mayo clinic study of aging. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 45(4): p. 1237-1245.
 58. Winblad B, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine* 2004; 256(3): p. 240-246.
 59. World Health Organization – Global health estimates: leading causes of death 2019, World Health Organization, Geneva. Abgerufen am 22.06.2021 unter: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
 60. Xie J, Brayne C, Matthews FE. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ* 2008; 336(7638): p. 258-262.
 61. Zack F, et al. Fehler bei der Ausstellung der Todesbescheinigung. *Rechtsmedizin* 2017; 27(6): p. 516-527.

3 Früherkennung und Diagnostik

Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß, Prof. Dr. med. Christine von Arnim

3.1 Zusammenfassung

Die S3-Leitlinie Demenzen fordert die frühzeitige syndromale und ätiologische (ursächliche) Diagnostik von Demenzerkrankungen. Für MCI sind solche Empfehlungen in der Stand Anfang 2021 gültigen Version von 2016 nur eingeschränkt enthalten. Eine Aktualisierung der deutschen S3-Leitlinie Demenzen wird für das Jahr 2021 erwartet.

Nach allgemeinen Diagnosemaßnahmen wie einer ausführlichen Anamnese und einer neurologischen Untersuchung folgt im diagnostischen Ablauf kognitiver Störungen zunächst die syndromale Diagnostik mittels neuropsychologischer Testung. Die neuropsychologische Testung dient der Objektivierung der kognitiven Störungen und der Abgrenzung zur „normalen“ Altersvergesslichkeit sowie zur leichten Demenz. Hierfür sind aufwendige fragebogenbasierte Testverfahren erforderlich. Kurztests sind für MCI zu unempfindlich und dienen primär der Erfassung einer Demenz. Ein psychopathologischer Untersuchungsbefund kann zusätzlich psychiatrische Begleiterkrankungen und Begleitsymptomatik identifizieren.

Es folgen eine ätiologische Diagnostik mittels laborchemischer Testung des Bluts, eine Bildgebung mittels MRT oder CT sowie die Untersuchung auf Biomarker, entweder durch Positronen-Emissi-

ons-Tomographie (PET) oder Liquoruntersuchung. Die Bildgebung mittels MRT/CT sowie die Untersuchung des Bluts haben v. a. differenzialdiagnostischen Wert zum Ausschluss sekundärer, nicht-neurodegenerativer Ursachen der kognitiven Einschränkung. Zudem kann über das Blut eine genetische Testung auf die (frühe) familiäre Alzheimer-Krankheit erfolgen. Bei weiterbestehendem Verdacht auf eine Alzheimer-Krankheit können Biomarker-Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose eingesetzt werden. Während eine PET-Untersuchung die Ablagerung von Beta-Amyloid im Gehirn darstellen kann, wird im Liquor laborchemisch die Konzentration von Amyloid-(A β 1-42, A β 1-40) und Tau-Proteinen (Gesamt-Tau, Phospho-Tau) gemessen. Die deutsche S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik empfiehlt den Einsatz von Liquor-Biomarkern zur (Differenzial-)Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen und zur Positivdiagnostik der Alzheimer-Krankheit. Bereits in fortgeschrittener Entwicklung befindliche Blut-Biomarker-Tests könnten die Frühdetektion der Alzheimer-Pathologie in weniger spezialisierten Versorgungssettings, z. B. in Hausarztpraxen, bereits in wenigen Jahren ermöglichen. Die Bestimmung von Biomarkern im Stadium der MCI ermöglicht bereits heutzutage eine

Risikoabschätzung für das zukünftige Auftreten einer manifesten Alzheimer-Demenz. Aufgrund der drohenden psychischen Belastung sowie der derzeit limitierten therapeutischen Möglichkeiten in frühen Alzheimer-Stadien sollte die Bio-

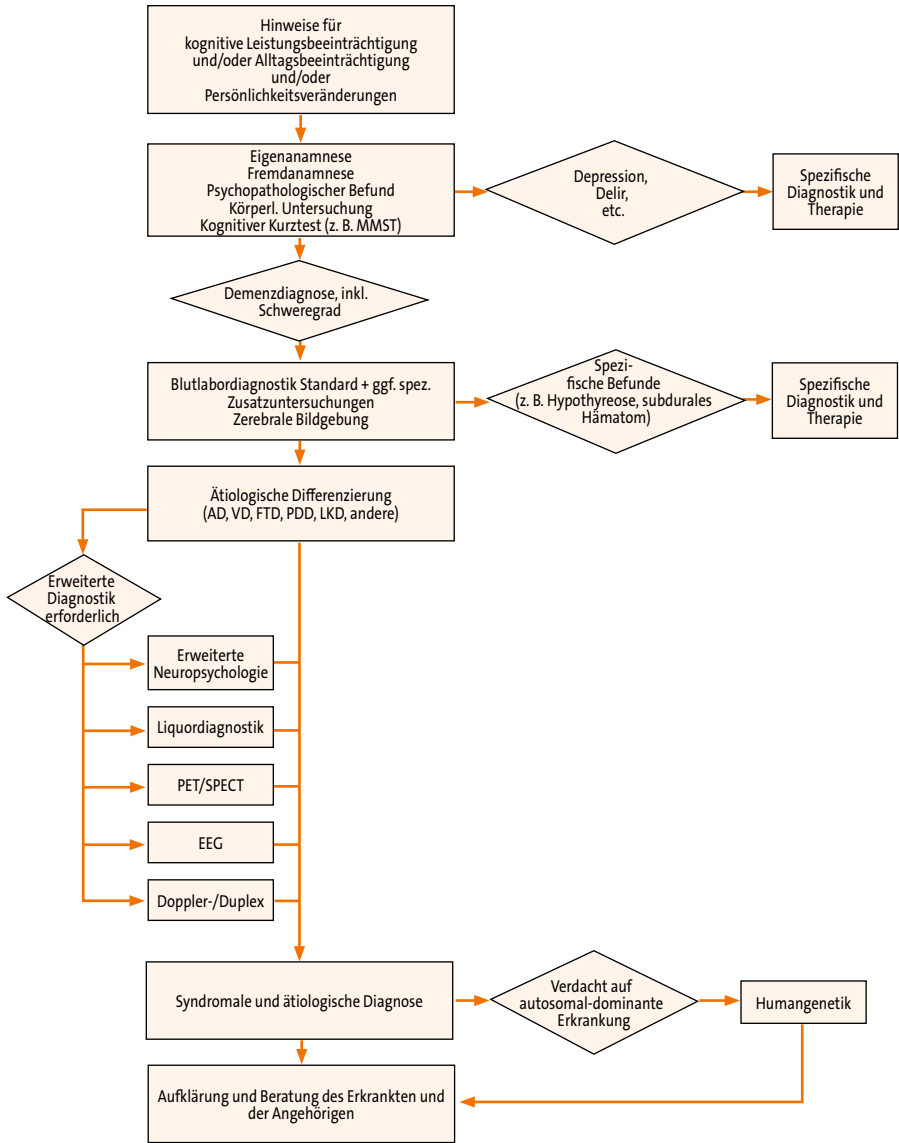
marker-Diagnostik allerdings nur als „Shared Decision“ nach umfassender Beratung der Betroffenen und Angehörigen zu Möglichkeiten und Grenzen der Biomarker-Bestimmung durchgeführt werden.

3.2 Einführung und Übersicht

Angesichts der Erkenntnis, dass neuropathologische Merkmale der Alzheimer-Krankheit bereits 15 bis 20 Jahre vor Eintreten der ersten Symptome nachweisbar sind und der Krankheitsverlauf als Kontinuum voranschreitet, nimmt die Früherkennung der Erkrankung einen zunehmenden Stellenwert ein. Oft zeigt sich als Erstmanifestation eine kognitive Beeinträchtigung im Sinne einer rein subjektiven (SCD) oder objektivierbaren (MCI) kognitiven Einschränkung. Da die MCI zunächst eine klinisch-syndromale Diagnose darstellt, die auch durch andere Erkrankungen verursacht werden kann, ist sie zu unspezifisch, um Rückschlüsse auf zugrunde liegende pathologische Veränderungen im Gehirn zuzulassen. Darüber hinaus zeigt sich die MCI in einem Teil der Fälle stabil oder sogar rückläufig. Gerade in diesem Stadium ist daher eine Abgrenzung möglicher Krankheitsursachen zur frühzeitigen Identifikation einer Alzheimer-Krankheit oder einer anderen Demenzart elementar. Während für die Alzheimer-Krankheit in diesem Stadium bislang keine Therapie zur Verfügung steht, sind mögliche andere zugrunde liegende Erkrankungen (z. B. Depression, Tumoren, Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen) oder Substanzeffekte (wie Medika-

mente oder Suchtmittel) behandelbar. Vor diesem Hintergrund fokussiert sich die Diagnostik bei Menschen mit kognitiven Einschränkungen auf die Suche nach den Ursachen der kognitiven Symptomatik. So kann Betroffenen je nach Krankheitsursache frühzeitig eine zielgerichtete Therapie angeboten werden.

In der diagnostischen Vorgehensweise kommt zunächst eine syndromale Diagnostik in Form von neuropsychologischen Testverfahren zur Objektivierung kognitiver Defizite sowie zur Abgrenzung zur SCD und zur leichten Alzheimer-Demenz zum Einsatz. Alle weiteren laborchemischen und bildgebenden Maßnahmen dienen der beschriebenen Suche nach möglichen Ursachen (sog. ätiologische Diagnostik, Alzheimer-Krankheit vs. andere Ursachen). Eine besondere Rolle nehmen dabei sogenannte Biomarker ein, die aus dem Liquor (= Nervenflüssigkeit) bestimmt werden können und auf neuropathologische, für bestimmte Erkrankungen typische Veränderungen hinweisen. Vor dem Hintergrund einer therapeutischen Relevanz spricht sich die deutsche S3-Leitlinie für eine frühzeitige syndromale und ätiologische Diagnostik von Demenzerkrankungen aus [1]. Abbildung 12 zeigt eine Übersicht des von der S3-



AD: Alzheimer-Demenz; VD: vaskuläre Demenz; FTD: frontotemporale Demenz;
PDD: Parkinson-Disease-Demenz; LKD: Lewy-Körperchen-Demenz

Abb. 12: Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses bei kognitiven Einschränkungen bis zu Demenz gem. S3-Leitlinie Demenzen (mod. nach [7]).

Leitlinie empfohlenen diagnostischen Algorithmus bei kognitiven Einschränkungen.

Die Eignung diagnostischer Maßnahmen in den verschiedenen Stadien der Alzheimer-Krankheit wurde in den vergangenen Jahren von diversen Leitlinien aufgearbeitet und diskutiert. Die inhaltliche Darstellung in diesem Kapitel konzentriert sich daher vorwiegend auf die Leitlinieninhalte und deren divergierende Empfehlungen in Bezug auf Diagnostika bei der frühen Alzheimer-Krankheit (d. h.

MCI-AD und leichte Alzheimer-Demenz) sowie auf die aktuelle Evidenzlage (Stand Anfang 2021) zu den jeweiligen Maßnahmen. Daneben werden Hintergrund und Funktionalität der Maßnahmen erläutert.

Der aktuellen Debatte um die Relevanz von Biomarkern in der Diagnostik zur frühzeitigen Selektion einer präklinischen „At-Risk“-Population und der Vorhersage einer Alzheimer-Demenz wird durch das Unterkapitel 3.8 „Fokus Biomarker“ Rechnung getragen.

3.3 Anamnese und neurologische Untersuchung

Die Anamnese als strukturierte Erfassung medizinisch relevanter Information ist elementarer Bestandteil jeder medizinischen Basisdiagnostik und liefert erste Hinweise auf die Entstehungsgeschichte der Beschwerden. Die deutsche S3-Leitlinie Demenzen empfiehlt neben einer ausführlichen Eigenanamnese auch das Einholen von Informationen zu Erkrankungen der näheren Verwandtschaft (Familienanamnese), zum sozialen Umfeld der Betroffenen (soziale Anamnese) sowie eine Befragung von Angehörigen (Fremdanamnese) zur Einschätzung von Risikofaktoren und Bewältigungspotenzial hinsichtlich der Erkrankung [7].

Ein weiterer Standard der neuropsychiatrischen Basisdiagnostik ist die Erhebung eines körperlichen sowie eines psychopathologischen Untersuchungsbe-

funds. In der körperlichen Untersuchung werden augenscheinliche Anhaltspunkte für das Vorliegen ursächlicher neurologischer Erkrankungen ermittelt. Der psychopathologische Befund umfasst die standardisierte Erhebung der psychiatrischen Symptome in einem strukturierten Gespräch mit Interview-Charakter. In diesem Gespräch können in Bezug auf eine vorliegende (frühe) Demenzerkrankung psychiatrische Begleitscheinungen oder Differenzialdiagnosen, wie Depression oder Delir, erfasst oder ggf. auch als Ursache der kognitiven Symptomatik ausdifferenziert werden. Darüber hinaus existieren Erfassungsinstrumente zur genauen Identifikation und Schweregradbeurteilung von psychischen Verhaltens- und Affektsymptomen bei Demenz-Betroffenen.

3.4 Neuropsychologische Befundung

Die kognitive Beeinträchtigung als Erstmanifestation einer Demenzerkrankung kann in frühen Stadien bzw. im Stadium der MCI nur leicht ausgeprägt sein und unterschiedliche kognitive Domänen betreffen. Um eine unklare kognitive Veränderung in diesem Stadium zu charakterisieren, werden standardisierte neuropsychologische Testverfahren eingesetzt, mit denen die kognitive Funktion der Betroffenen detailliert geprüft werden kann und die Fragen und Aufgaben beinhalten, die auf verschiedene Domänen abzielen.

3.4.1 Testinstrumente

Es existiert eine Vielzahl von Tests für unterschiedliche diagnostische Fragestellungen, wie beispielsweise globale Testung, Testung einzelner Domänen oder kognitiver Funktionen (z. B. Motorik, Sprache, Rechtschreibung), Testung auf bestimmte Demenzformen sowie Testung für leichte und schwere Formen der kognitiven Einschränkung. Da die einzelnen Demenzformen häufig spezifische Störungsmuster aufweisen (z. B. verzögerte Gedächtnisleistung bei Alzheimer-Demenz oder eingeschränkte Aufmerksamkeit und Sehfähigkeit bzw. optische Halluzinationen bei Lewy-Body-Demenz), können diese mit dafür ausgerichteten Testverfahren abgegrenzt werden.

Kurztests im Rahmen der Basisdiagnostik, wie die Mini-Mental State-Examination (MMSE), der DemTect-Test und der Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD), werden lediglich zur orientierenden Ein-

schätzung kognitiver Störungen empfohlen [46]. Insbesondere der MMSE ist ein etablierter Test in der Regelversorgung, der innerhalb von 10 bis 15 Minuten anhand von elf Aufgaben die kognitiven Funktionen Orientierung, Aufmerksamkeit, Merk- und Erinnerungsvermögen, Rechnen, Sprache, Buchstabieren, Schreiben und Zeichnen abfragt. Wichtig ist es, bei nur leichter Beeinträchtigung einen entsprechend sensitiven Test zu verwenden und den individuellen Hintergrund (Bildung, Alter etc.) zu beachten. Mit dem „Montreal Cognitive Assessment“ (auch MoCA-Test) lassen sich z. B. kognitive Beeinträchtigungen relativ früh feststellen. Um ein möglichst umfangreiches Bild der kognitiven Leistungsfähigkeit zu erhalten, ist die Durchführung einer ausführlichen neuropsychologischen Testbatterie erforderlich. Darüber hinaus kommen Tests zur Untersuchung auf neuropsychiatrische Symptome und zur Prüfung der Alltagskompetenz zum Einsatz, um Betroffene einer zielgerichteten Therapie zuführen zu können. Neben diesen beiden Aspekten wird in der deutschen S3-Leitlinie Demenzen zudem die Erfassung der Belastung pflegender Bezugspersonen empfohlen [7].

Die gängigsten Testinstrumente zur Differenzialdiagnostik der Alzheimer-Krankheit sind die Testbatterie „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ (CERAD), die „Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive Subscale“ (ADAS-cog), das „Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt-

(oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10“ (SIDAM) sowie die „Clinical Dementia Rating Scale“ (CDR). Insbesondere die CERAD-Batterie zeichnet sich dadurch aus, dass sie auch frühe Stadien der Alzheimer-bedingten kognitiven Beeinträchtigung, die MCI, bei der Klassifizierung berücksichtigt [27, 28]. Zur Erfassung psychiatrischer Symptomatik bei Alzheimer-Krankheit, wie Depression, Agitiertheit (Unruhe) oder affektiven Symptomen, existiert zusätzlich eine Reihe an Beurteilungsinstrumenten, wie das „Neuropsychiatrische Inventar“ (NPI) [6] oder die „Behavioural Pathology in Alzheimer’s Disease Rating Scale“ (BEHAVE-AD-Skala) [36]. Um zu prüfen, ob eine Einschränkung der Alltagsaktivitäten vorliegt, stehen ebenfalls diverse Testinstrumente zur Verfügung. Hier seien exemplarisch der „Barthel-Index“ [24] und die „Alzheimer’s Disease Functional Assessment and Change Scale“ (AD-FACS) [11] genannt. Eine Evaluation der Angehörigen-Belastung kann mittels „Caregiver-Burden-Scale“ erfolgen [9].

3.4.2 Neuropsychologische Testdiagnostik in frühen Alzheimer-Stadien

Für eine Quantifizierung der Beeinträchtigung einzelner kognitiver Domänen, die Detektion von leichten kognitiven Einschränkungen im Sinne einer MCI bzw. MCI-AD oder in diagnostisch unklaren Situationen wird von der Durchführung von Kurztests abgeraten, da diese dafür keine ausreichende Testgüte auf-

weisen. Stattdessen empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie Demenzen die Durchführung von Tests, die sich am neuropsychologischen Symptomprofil der einzelnen Demenzformen orientieren und konkrete kognitive Domänen abfragen, wie z. B. Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit und sogenannte Exekutivfunktionen (der unmittelbaren Handlung vorausgehende Funktionen, wie Zielsetzung und Planung einer Handlung) [7]. Je geringfügiger eine Person bezüglich der kognitiven Symptome und im Alltag beeinträchtigt ist, umso komplexer ist oft die Abgrenzung einer MCI zur nicht-krankhaften altersbedingten Vergesslichkeit. Die MCI wird definiert durch objektivierbare Beeinträchtigung in mindestens einer kognitiven Domäne, ohne dass dies bereits zu Beeinträchtigungen im Alltag führt. Ein exakter Cut-off (Grenzwert) für die einzelnen Testverfahren hinsichtlich des Übergangs von einem normalen altersbedingten Leistungsrückgang zur formalen Auffälligkeit wurde bislang für die Diagnostik in der Regelversorgung nicht konsentiert. Dies führt zu unterschiedlichen Auslegungen des Konzepts der MCI in klinischen Studien und damit zu uneinheitlichen Ergebnissen in wissenschaftlichen Untersuchungen, wie in Kap. 2 „Epidemiologie“ dargestellt. In den meisten Studien wird eine Abweichung von 1 bis 1,5 Standardabweichungen unterhalb des vergleichsgruppenspezifischen Mittelwerts in der neuropsychologischen Testung als MCI bewertet. Obwohl die fehlende Vereinheitlichung eine Einschränkung der Vergleichbarkeit in Studien darstellt, wird vermutet, dass

dies eher die allgemeine Akzeptanz des MCI-Konzepts bestärkt hat, da die unterliegende Unschärfe einen zweckmäßi-

gen Einsatz für verschiedene Zielsetzungen im Kontext wissenschaftlicher Forschung erlaubt [19].

3.5 Laborchemische Diagnostik

Die laborchemische Untersuchung des Bluts wird im Falle kognitiver Beschwerden vorrangig als Ausschlussdiagnostik zur Identifikation nicht-demenzieller Ursachen eingesetzt. Diese sind zahlreich und äußern sich in Veränderungen entsprechender Laborparameter. Die Empfehlungen deutscher und internationaler Leitlinien überschneiden sich weitestgehend in der Empfehlung der zu bestimmenden Laborparameter. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt eine Differenzierung der Labordiagnostik in Basisparameter und Parameter für unklare Situationen (Tab. 15) [7]:

Zusätzlich zur blutbasierten Labordiagnostik kann eine Untersuchung des Liquors im Labor erfolgen. Dabei können allgemeine, krankheitsunspezifische Veränderungen im Liquor untersucht werden, wie z. B. die Zellzahl oder der Ei-

weißgehalt des Liquors, die auf eine allgemeine krankhafte Veränderung hinweisen. Darüber hinaus kann eine Analyse liquorbasierter Biomarker durchgeführt werden. So können Biomarker aus dem Liquor bestimmt werden, die im Falle einer Alzheimer-Krankheit auf pathologische Prozesse im zentralen Nervensystem hinweisen (s. Kap. 3.8 „Fokus Biomarker“).

Neben der altersabhängigen Form der Alzheimer-Krankheit, die über 95 Prozent der Fälle ausmacht, kann eine Mutation auf bestimmten Genen eine familiäre Alzheimer-Krankheit (FAD, s. Kap. 1 „Krankheitsbild“) mit frühem Beginn (i. d. R. vor dem 65. Lebensjahr) verursachen. Es sind bislang drei Gene identifiziert worden, deren Mutationen mit einer 100-prozentigen Wahrscheinlichkeit mit einer FAD einhergehen (Präsenilin 1, Präsenilin 2, Amyloid beta Precursor Pro-

Tab. 15: Empfohlene Laboruntersuchungen nach der deutschen S3-Leitlinie Demenzen.

Indikation	Laborwert
Basisdiagnostik	Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Thrombozytenzählung, Leukozytenzählung), Nüchtern-Blutzucker, Elektrolyte (Na, K, Ca), TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, γ -GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12
In klinisch unklaren Situationen	Differenzialblutbild, Bestimmung des Säurebasenhaushalts und Blutgasanalyse, Drogen-Screening, Lues-Serologie, HIV-Serologie, Konzentrationsmessungen von Phosphat, HbA1c, Homocystein, fT3, fT4, SD-Antikörper, Kortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B6, Borrelien-Serologie, Blei, Quecksilber, Kupfer, Folsäure, Urinuntersuchungen

tein) [43]. Bei Verdacht auf eine über ein einzelnes Gen vererbte Demenzerkrankung (z. B. bei früh beginnender Demenz in Verbindung mit einer richtungsweisenden Familienanamnese) soll entsprechend der S3-Leitlinie eine genetische Beratung angeboten werden. Im Rahmen dieses Angebots soll darauf hingewiesen werden, dass sich aus der molekulargenetischen Diagnostik keine kausale Therapie oder Prävention der klinischen Manifestation ergibt und das Wissen um eine

genetisch vorprogrammierte Demenz Implikationen für die Betroffenen und die Angehörigen hat. Die isolierte Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps als genetischer Risikofaktor, dessen Vorliegen zu einem geringeren Grad mit dem Auftreten einer Alzheimer-Krankheit assoziiert ist (s. Kap. 1.3.1.1 „Risikofaktoren“), wird aufgrund mangelnder diagnostischer Trennschärfe und Vorhersagekraft im Rahmen der Diagnostik nicht empfohlen.

3.6 Bildgebende Verfahren

Bei der Demenzdiagnostik gehören bildgebende Verfahren zum Goldstandard. Dabei stehen vorrangig zwei Zielsetzungen im Vordergrund. Einerseits lassen sich dadurch nicht-degenerative Ursachen der Demenz aufdecken. Hierzu gehören potenziell therapierbare Ursachen, wie Tumoren, Blutungen oder eine krankhafte Erweiterung der flüssigkeitsgefüllten Liquorräume des Gehirns, der sogenannte Hydrozephalus. Diese lassen sich bereits mit einer konventionellen Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelgabe abgrenzen. Aufgrund der etwas höheren Sensitivität und der fehlenden Strahlenbelastung empfehlen die deutsche S3-Leitlinie und andere internationale Leitlinien primär die Durchführung einer MRT [7].

Andererseits kann eine diagnostische Bildgebung potenziell zur Abgrenzung zwischen den einzelnen Demenzformen beitragen. Die Datenlage ist dabei für verschiedene bildgebende Verfahren unter-

schiedlich gut. Zudem wird die sogenannte Positronen-Emissions-Tomographie (PET) – eine weitere bildgebende Untersuchung – im weiteren Sinne bereits als Biomarker verstanden, da sie Hinweise auf spezifische strukturelle Veränderungen oder auf biochemische Prozesse des zentralen Nervensystems liefern kann. Die PET-Untersuchung sowie die Wertigkeit dieser bildgebenden Untersuchungen im Zusammenspiel mit anderen Markern wird in Kap. 3.8 „Fokus Biomarker“ adressiert.

3.6.1 Magnet-Resonanztomographie (MRT)

In der sogenannten strukturellen Bildgebung wird die anatomische Struktur des Gehirns mittels MRT auf Abweichungen vom Normalbefund untersucht. Menschen mit Alzheimer-Krankheit zeigen in der MRT einen Gewebeschwund (sogenannte Atrophie oder Neurodegeneration) im Hippocampus und anderen Re-

Infobox MRT

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (auch Kernspintomographie, MRT oder MR) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung menschlichen Gewebes. Es beruht nicht auf Röntgenstrahlung wie das konventionelle Röntgen oder die Computertomographie (CT), sondern auf der Erzeugung starker Magnetfelder und der Reaktion der Körperatome auf die Magnetfelder. Die MRT eignet sich v. a. zur Darstellung von Weichteilgewebe, da sie flüssigkeitsreiche Gewebearten (reich an Wasserstoffatomen) besser darstellen kann als flüssigkeitsarme, wie beispielsweise Knochen. Da das menschliche Gehirn einen großen Flüssigkeitsanteil hat, lassen sich in der MRT Gewebeveränderungen wie großflächige Zellschäden (Neurodegeneration), Tumoren, Blutungen etc. gut darstellen. Genau wie bei der CT ist eine Darstellung in Schnittbildern mit ähnlicher Auflösung möglich. Durch den Verzicht auf Röntgenstrahlen ist der Körper während der Untersuchung keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Bei Menschen mit Metallimplantaten, wie z. B. Herzschrittmacher, Stents oder Zahnimplantaten, ist aufgrund des starken Magnetfelds jedoch erhöhte Vorsicht geboten. Generell werden bei MRTs seltener intravenöse Kontrastmittel benötigt. Bei bestimmten Fragestellungen kann jedoch die Applikation spezieller kontrastierender Flüssigkeiten erforderlich sein, um die Weichteilarten besser voneinander abgrenzen zu können.

gionen. Die MRT ist damit ein Verfahren zur Darstellung des dritten Biomarkers der Alzheimer-Krankheit neben Amyloid und Tau: der Neurodegeneration. Da eine Neurodegeneration im Gehirn verschiedene, auch Alzheimer-unabhängige, Ursachen haben kann, ist das Verfahren nicht ausreichend spezifisch zur alleinigen Diagnosestellung der Alzheimer-Krankheit. Auch eine Differenzierung zwischen verschiedenen Demenzformen mittels MRT-basierter Visualisierung des Gewebeschwunds wird in den neuesten US-amerikanischen Leitlinien zur Alzheimer-Krankheit und zur MCI nur in Zusammenschau mit anderen Biomarkern akzeptiert [26, 35]. Die alleinige Befundung der Alzheimer-Krankheit mittels MRT wird hingegen weitgehend abgelehnt. Obwohl inzwischen mehrere Bewertungsskalen in der Bildanalytik zur objektiven Quantifizierung des Gewebeschwunds publiziert wurden, ist die Testgüte einer alleinigen MRT-Untersuchung zur Diffe-

renzierung zwischen Demenzformen nicht ausreichend [7].

Ähnliches gilt für den Einsatz einer MRT bei Menschen mit MCI. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass der neuronale Gewebeschwund bereits im Stadium der MCI mittels MRT sichtbar sein kann [8]. Die Visualisierung dieser Neurodegeneration mittels MRT ist nicht hinreichend für die Diagnose einer MCI-AD, da diese v. a. durch das Vorliegen von Amyloid definiert wird (s. Kap. 3.8.3 „Biomarker in frühen Alzheimer-Stadien“). Sie unterstützt jedoch die Vorhersage des kognitiven Abbaus bzw. einer Demenzentwicklung, da sie den Untergang von Nervenzellen unabhängig von seiner Ursache detektiert [23]. Es existieren unterschiedliche Skalen, um verschiedene Ausprägungsgrade von Atrophiemustern auf den Schnittbildern standardisiert zu bewerten [10, 38]. Diese gehen jedoch mit unterschiedlicher Testgüte einher. Aufgrund der großen verbleibenden Un-

sicherheiten wird die MRT nur als ergänzende Diagnostik bei MCI-Betroffenen eingesetzt.

Im Gegensatz dazu wird der Einsatz der MRT im Sinne eines Screenings im klinischen Alltag für die Identifikation neurodegenerativer Erkrankungen bzw. präklinischer Alzheimer-Demenzen ohne Hinweis auf eine klinische Erstmanifestation in allen Leitlinien klar abgelehnt. Dies liegt zum einen an ihrer beschriebenen diagnostischen Unschärfe sowie ihrem unverhältnismäßig großen Aufwand und zum anderen daran, dass aus der Gewissheit über eine bevorstehende Zukunft mit Alzheimer-Krankheit ohne vorliegende Behandlungsoption im präklinischen

Stadium bislang keinerlei therapeutische Konsequenz abgeleitet werden kann.

Insgesamt unterliegt die Bildgebung mittels MRT mit zunehmendem technischen Fortschritt derzeit einem intensiven Wandel hin zu einer immer verlässlicheren Diagnosestellung. Dabei kommen neben einer immer weiter entwickelten Technik zunehmend komplexere Verfahren zur computerbasierten Mustererkennung zum Einsatz, die maschinelles Lernen beinhalten. Inwiefern die MRT bei MCI- oder MCI-AD-Betroffenen zur genauen Vorhersage einer (Alzheimer-)Demenz beitragen kann, ist bislang nicht vollständig geklärt.

3.7 Elektrophysiologische Verfahren

3.7.1 Elektroenzephalogramm

Das Elektroenzephalogramm (EEG) misst die elektrische Aktivität des Gehirns mittels Ableitung von Potentialschwankungen über auf den Kopf aufgelegte Elektroden. Das EEG gehört zur Routinediagnostik in der Neurologie und kommt insbesondere bei der Epilepsie und der Schlafmedizin zum Einsatz. Eine Vielzahl von Studien hat eine ausgeprägte

Variabilität in der diagnostischen Genauigkeit des EEG bei Demenzerkrankungen festgestellt [18]. Aus diesem Grund wird der Methode in den deutschen S3-Leitlinien Demenz lediglich eine unterstützende Funktion bei der Abgrenzung zwischen neurodegenerativen und nicht-degenerativen Erkrankungen eingeräumt, sie wird jedoch nicht zur Differenzialdiagnostik der einzelnen Demenzformen eingesetzt [7].

3.8 Fokus: Biomarker

3.8.1 Lumbalpunktion mit Liquoranalyse

Bei der Lumbalpunktion (syn. Liquorpunktion) wird eine Nadel in den Rückenmarkskanal unterhalb des Rückenmarks auf Höhe der Lendenwirbelsäule eingeführt und aus dem Kanal eine Nervenwasserprobe (Liquor) entnommen. Diese wird anschließend laborchemisch untersucht. Für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit stehen verschiedene Biomarker zur Verfügung, die das Vorhandensein der charakteristischen neuropathologischen Alzheimer-Merkmale β -Amyloid und Tau anzeigen (zu den biologischen Grundlagen der charakteristischen Merkmale s. Kap. 1 „Krankheitsbild“).

β -Amyloid lagert sich bei der Alzheimer-Krankheit im zentralen Nervensystem der Betroffenen als sogenannte Amyloid-Plaques ab [25]. Die genaue Funktion des Proteins ist nicht bekannt. Es können verschiedene Unterformen des β -Amyloids im Liquor nachgewiesen werden, die sich in ihrer Länge und Konformation unterscheiden. Das β -Amyloid 1-42 ($A\beta_{42}$, da aus 42 Aminosäuren bestehend) korreliert mit der Ablagerung seniler Plaques aus unterschiedlichen β -Amyloid-Proteinen. Seine Konzentration als freischwimmendes Protein im Liquor sinkt bei Bildung von Plaques ab. Man nimmt an, dass es sich in den Amyloid-Plaques anreichert und dort gebunden bleibt. Im Gegensatz dazu kommt der alleinigen Bestimmung des β -Amyloid 1-40 ($A\beta_{40}$, da aus 40 Aminosäuren bestehend)

keine diagnostische Bedeutung zu. Stattdessen korreliert es mit der Gesamtkonzentration von β -Amyloid im Liquor. Da diese auch bei gesunden Menschen schwankt, kann es bei der alleinigen Bestimmung von $A\beta_{42}$ zu spontanen Veränderungen kommen, die keinen Krankheitswert haben. Die kombinierte Bestimmung beider Parameter kann so die Veränderungen von $A\beta_{42}$ zu allgemeinen Amyloid-Schwankungen mittels $A\beta_{40}$ ins Verhältnis setzen ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Ratio) [22]. Es wurde gezeigt, dass die Bestimmung der $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ -Ratio daher in der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit der alleinigen Bestimmung der $A\beta_{42}$ -Konzentration überlegen sein kann [48].

Das Tau-Protein bildet im Krankheitsverlauf Proteinkonglomerate, sogenannte Alzheimer-Fibrillen, die innerhalb von Nervenzellen auftreten [12]. Die Tau-Konzentration im Liquor kann als Biomarker entweder als Gesamt-Tau oder als Phospho-Tau (mit zusätzlicher Phosphoryl-Molekülgruppe an einer bestimmten Stelle des Proteins) gemessen werden. Ersteres kann neben der Alzheimer-Krankheit auch bei anderen Krankheiten, den sogenannten Tauopathien oder der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, auftreten [33]. Phospho-Tau hingegen ist spezifischer für die Alzheimer-Krankheit [3].

Bei der Diagnostik der Alzheimer-Demenz empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie Demenzen zur Differenzierung zwischen neurodegenerativen und anderen Demenzursachen die kombinierte Bestimmung von $A\beta_{42}$, Gesamt-Tau und Phos-

pho-Tau [7]. Darüber hinaus empfiehlt die deutsche S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik den Einsatz der Liquor-Biomarker $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, Gesamt-Tau und Phospho-Tau bei Verdacht zur Positivdiagnostik der Alzheimer-Krankheit [42]. Zur Biomarker-Bestimmung in frühen Alzheimer-Stadien s. Kap. 3.8.3 „Biomarker in frühen Alzheimer-Stadien“.

3.8.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Es existiert eine Reihe von PET-Untersuchungen, in denen mit entsprechenden Tracern unterschiedliche Stoffwechselvorgänge sichtbar gemacht werden können. Aufgrund der Möglichkeit zur Visualisierung bestimmter krankheitsspezifischer Vorgänge bzw. charakteristischer molekularer Veränderungen werden diese bildgebenden Verfahren auch als Biomarker bezeichnet.

Die Amyloid-PET ermöglicht die Sichtbarmachung von Amyloid-Ablagerungen im Nervensystem. Als einer der

ersten Marker wird für diese Untersuchung das sogenannte $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ -Radiopharmakon (Pittsburgh Compound B) als Tracer verwendet. Diese Art der Tracer kann jedoch aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit nicht an allen PET-Zentren eingesetzt werden. Alternativ stehen inzwischen auch andere an Fluor gekoppelte Präparate mit längerer Halbwertszeit zur Verfügung (Florbetaben, Flutemetamol und Florbetapir). Studien konnten zeigen, dass die Amyloid-PET mit den genannten Tracern eine zufriedenstellende Testgüte für die Detektion von Amyloid-Ablagerungen aufweist und sich als Methode gut für die Darstellung der Ablagerungen eignet. Allerdings kann ein Nachweis von Amyloid nicht mit der Diagnose einer Alzheimer-Krankheit gleichgesetzt werden. Ein negatives Untersuchungsergebnis kann so zwar die Diagnose Alzheimer-Krankheit mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen, andere Demenzursachen jedoch nicht. Bei positivem Nachweis von Amyloid mittels PET muss berücksichtigt werden, dass die Amyloid-Positivität allein kein hinreichendes Cha-

Infobox PET

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ebenfalls ein bildgebendes Verfahren, das im Gegensatz zur MRT und zur CT nicht das Gewebe, sondern die dort stattfindenden Stoffwechselvorgänge darstellt. Dabei bedient es sich schwach radioaktiver Substanzen, die gekoppelt an molekulare Transportstoffe (sogenannte Tracer), z. B. an Zuckermoleküle (u. a. FDG, die sogenannte Fluor-Desoxy-Glucose), in den Körper eingebracht werden. Der Abbau des Transportstoffs sorgt für die Ansammlung der radioaktiven Substanz an Stellen mit hohem Stoffwechselumsatz im Körper, z. B. in Tumoren. Die von der radioaktiven Substanz ausgehende Strahlung kann dann mit einem Scan-Gerät detektiert werden. Bei der Bildgebung des Gehirns im Kontext der Alzheimer-Krankheit wird das Prinzip umgekehrt: Hirnareale mit reduziertem Zuckerstoffwechsel haben eine eingeschränkte Funktion. Diese sind bei der Alzheimer-Krankheit meist in einem bestimmten Muster verteilt. Die radioaktiven Substanzen werden nach kurzer Zeit wieder ausgeschieden, sodass die Strahlenbelastung der Untersuchung als vergleichsweise gering gilt.

rakteristikum für die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit darstellt. Wie in Kap. 2.5 „Die Epidemiologie der Alzheimer-bedingten MCI (MCI-AD)“ beschrieben, zeigt ein signifikanter Teil der Bevölkerung mit zunehmendem Alter Amyloid-Ablagerungen, ohne kognitive Einschränkungen zu entwickeln. Umgekehrt kann Amyloid-Positivität der Entwicklung einer Demenz bis ca. 15 Jahre vorausgehen. Überdies liegt bei Demenz-Betroffenen oft mehr als eine einzelne pathologische Veränderung im Gehirn vor. Amyloid-Ablagerungen treten dann als Nebenerscheinung bei anderen neurologischen Erkrankungen auf, wie z. B. Lewy-Body-Demenz oder Gefäßerkrankungen des Gehirns. Bei Vorliegen von Amyloid-Positivität bei kognitiv beeinträchtigten Personen kann somit nicht zwingend die Alzheimer-Krankheit als Auslöser der kognitiven Symptomatik identifiziert werden. Menschen mit Alzheimer-Frühsymptomen wie der MCI haben zwar ein erhöhtes Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, für eine genaue Vorhersage der Krankheitsentwicklung, inklusive der Zeit bis zur Entwicklung der manifesten Alzheimer-Krankheit, reicht die Aussagekraft bislang jedoch nicht aus. Aufgrund dieser verbleibenden Unsicherheiten wird die Amyloid-PET von deutschen Leitlinien nur als ergänzende Diagnostik empfohlen [7].

Eine Bildgebung zur Darstellung der Tau-Fibrillen ist bislang nur experimentell verfügbar. Für einzelne Tracer konnte eine Korrelation mit den intrazellulär vorliegenden Tau-Proteinen nachgewiesen werden. Dennoch ergibt sich aus der alleinigen Visualisierung des Taus eine ähnliche

Problematik wie bei der Amyloid-PET. Tau-Fibrillen sind zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit. Sie treten auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen auf, den sogenannten Tauopathien, die nicht mit der Alzheimer-Krankheit verwandt sind. Vor diesem Hintergrund wird die Tau-Bildgebung in der PET-Untersuchung in den Leitlinien nicht berücksichtigt.

Die [^{18}F]-FDG-PET (Fluordesoxyglucose) hingegen ist ein etabliertes Verfahren zur Darstellung des Glukosestoffwechsels (Zuckerstoffwechsel) im zentralen Nervensystem. Eine Störung dieser Stoffwechselvorgänge zeigt den Schwund von Nervenzellen, die sogenannte Neurodegeneration, mit großer Zuverlässigkeit an [5]. Als drittes neuropathologisches Merkmal der Alzheimer-Krankheit kann die Detektion der Neurodegeneration somit Hinweise für die Diagnosestellung liefern. Während Veränderungen des Glukosestoffwechsels analog zum Amyloid und Tau bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten können, sind für viele dieser Erkrankungen charakteristische Degenerationsmuster beschrieben, die Rückschlüsse auf mögliche Ursachen der Stoffwechselstörungen zulassen. Diese sind jedoch auch mit Unsicherheit behaftet. Einerseits können unterschiedliche Erkrankungen ähnliche Störungsmuster verursachen, andererseits kann dieselbe Erkrankung auch in unterschiedlichen Störungsmustern resultieren [32]. Der Wert der FDG-PET wird daher eher in der differenzialdiagnostischen Ursachenabklärung kognitiver Defizite gesehen, insbesondere hinsichtlich der sogenann-

ten frontotemporalen Demenz, einer v. a. durch Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen geprägten Demenzform. Ungeachtet der organisatorischen Komplexität und des finanziellen Aufwands der PET kann die höchste diagnostische Güte nur durch den Einsatz verschiedener PET-Verfahren (Amyloid- und FDG-PET) erreicht werden.

3.8.3 Biomarker in frühen Alzheimer-Stadien

In Übereinstimmung mit dem Verständnis der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum konnte gezeigt werden, dass die charakteristischen neuropathologischen Veränderungen der Erkrankung bereits lange vor Eintreten der ersten Symptome beginnen und in einer zeitlichen Abfolge auftreten [14]. So beginnt der Krankheitsprozess in der asymptomatischen Phase

mit der Ablagerung von β -Amyloid. Erst im Verlauf treten vermehrt Alzheimer-Fibrillen aus Tau-Protein und neurodegenerative Veränderungen mit Verlust von Zellverknüpfungen (Synapsen) auf, die deutlich stärker mit kognitiven Veränderungen korrelieren als Amyloid-Plaques allein [41]. Abgeleitet von der zeitlichen Sequenz der Abnormalitäten wurde 2010 ein Modell dynamischer Biomarker-Veränderungen im Krankheitsverlauf vorgeschlagen, das heute allgemein als sogenanntes Kaskadenmodell für Biomarker der Alzheimer-Krankheit anerkannt wird (Abb. 13) [16, 17].

Auf dieser Basis wurden im Jahr 2011 von der NIA-AA drei Leitfäden für den Forschungskontext vorgeschlagen, die der Standardisierung und Vereinheitlichung der Definitionen einer präklinischen asymptomatischen Phase [32] sowie der klinischen symptomatischen Phasen MCI

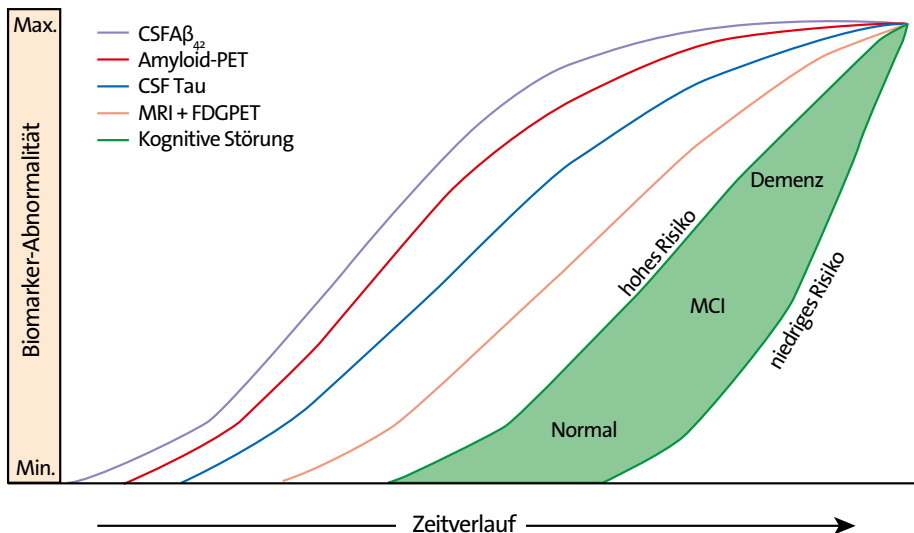


Abb. 13: Modell dynamischer Biomarker (nach Jack Jr. et al. [16]). CSF: Cerebrospinal Fluid (= Liquor)-

[1] und manifesten Alzheimer-Demenz [12] dienen und Vorschläge zur Diagnosestellung einer Alzheimer-Krankheit unabhängig vom Erkrankungsstadium im Kontext klinischer Studien machen. Diese wurden 2018 an das Konzept des Alzheimer-Kontinuums angepasst und vereinheitlicht [15]. Das 2018 von der NIA-AA veröffentlichte Forschungs-Framework nähert sich einer ausschließlich biomarkerbasierten Diagnosestellung der Alzheimer-Krankheit an, indem jedem Erkrankungsstadium spezifische Biomarker-Konstellationen zugeordnet werden. Die Biomarker werden dabei in Amyloid-Marker (A), Tau-Marker (T) und Marker für Neurodegeneration (N) eingeteilt (Tab. 16). Das Vorliegen von Biomarkern in den jeweiligen Gruppen (A, T, N) kann

Tab. 16: Biomarker-Gruppen bei der Diagnostik der Alzheimer-Krankheit (nach Jack Jr. et al. [15]).

Biomarker-Gruppe	Messverfahren
A	A β ₄₂ oder A β ₄₂ /A β ₄₀ -Ratio im Liquor, Amyloid-PET
T	Phosphoryliertes Tau im Liquor, Tau-PET
N	Strukturelle MRT, FDG-PET, Gesamt-Tau im Liquor

mittels verschiedener laborchemischer oder bildgebender Verfahren nachgewiesen werden.

Aus den sich ergebenden spezifischen Konstellationen aus positiven (+) und negativen (–) Biomarkern kombiniert mit

Tab. 17: Nomenklatur der Biomarker-Konstellationen für die Diagnostik der Alzheimer-Krankheit (nach Jack Jr. et al. [15]).

AT(N)-Profil	Kognitiver Status		
	kognitiv normal	MCI	Demenz
A–T–(N)–	Normale Biomarker ohne kognitive Einbußen	Normale Biomarker mit MCI	Normale Biomarker mit Demenz
A+T–(N)–	Präklinische Alzheimer-Pathologie	Alzheimer-Pathologie mit MCI	Alzheimer-Pathologie mit Demenz
A+T+(N)–	Präklinische Alzheimer-Krankheit	Alzheimer-Krankheit im MCI-Stadium (Prodromale Alzheimer)	Alzheimer-Krankheit mit Demenz
A+T+(N)+			
A+T–(N)+	Alzheimer-Pathologie und begleitende mutmaßlich nicht Alzheimer-assoziierte Pathologie ohne kognitive Einbußen	Alzheimer-Pathologie und begleitende mutmaßlich nicht Alzheimer-assoziierte Pathologie mit MCI	Alzheimer-Pathologie und begleitende mutmaßlich nicht Alzheimer-assoziierte Pathologie mit Demenz
A–T+(N)–	Nicht Alzheimer-assoziierte Pathologie ohne kognitive Einbußen	Nicht Alzheimer-assoziierte Pathologie mit MCI	Nicht Alzheimer-assoziierte Pathologie mit Demenz
A–T–(N)+			
A–T+(N)+			

dem klinischen Status leiten die Autorinnen und Autoren des Rahmenprogramms eine Nomenklatur zur Definition der Alzheimer-Krankheit und ihrer klinischen Stadien ab. Zentral ist dabei, dass die Alzheimer-Krankheit über das kombinierte Vorliegen einer Amyloid- und Tau-Positivität (A+T+) definiert wird (Tab. 17).

Auch wenn es zunächst nur für den Einsatz im Forschungskontext vorgesehen ist, stellt das Rahmenprogramm der NIA-AA ein Novum dar. Die biomarkerbasierten Definitionskriterien werden erstmals auch auf präklinische Stadien der Alzheimer-Krankheit angewandt. Es handelt sich somit um den Versuch, eine kognitive Beeinträchtigung anhand des Vorliegens oder Fehlens von Amyloid-, Tau- und Neurodegenerations-Biomarkern bereits in frühklinischen (MCI) und sogar präklinischen, d. h. asymptomatischen Stadien als Alzheimer-Krankheit (bzw. als MCI-AD) zu klassifizieren. Angesichts zukünftiger krankheitsmodifizierender Alzheimer-Medikamente hat die frühzeitige Einstufung eine hohe klinische Relevanz, da die Betroffenen

erstmalig kategorisiert und einer spezifischen Therapie zugeführt werden könnten.

Von klinischer Bedeutung ist zudem der Einfluss, den die Bestimmung von Biomarkern zur patientenindividuellen Risikoeinschätzung hat. Ausgehend von größeren Bevölkerungsstudien [45] kann bei MCI-Betroffenen die Übergangswahrscheinlichkeit in eine Alzheimer-Demenz auf Basis von Biomarkern differenziert bestimmt werden [44]. Das patientenindividuelle Risiko für eine Alzheimer-Demenz ist dabei abhängig von der vorliegenden Biomarker-Konstellation (Tab. 18).

Diese Vorhersagemöglichkeit kann vielfältige Implikationen auf das klinische Management und das psychische Wohlbefinden der Betroffenen haben. Studien zeigen, dass das Vorliegen von Biomarker-Ergebnissen bei einem signifikanten Anteil der MCI-Betroffenen (7 bis 60 Prozent) zu einer Änderung der Diagnose führt [37]. Da die Alzheimer-Krankheit derzeit und auf absehbare Zeit nicht heilbar ist, können die Informationen über das individuelle Biomarkerprofil und die

Tab. 18: Demenzprädiktion im MCI-Stadium anhand von Liquor-Biomarkerprofilen (mod. nach [37] und [45]).

Amyloid-Marker*	pTau- und/oder tTau-Marker*	Risiko für eine Alzheimer-Demenz innerhalb von 3 Jahren in %	Risiko für eine Alzheimer-Demenz innerhalb von 5 Jahren in %
Nicht pathologisch	Nicht pathologisch	Ca. 5	Ca. 10
Pathologisch	Pathologisch	Ca. 60	Ca. 90
Pathologisch	Nicht pathologisch	Ca. 20	Ca. 45
Nicht pathologisch	Pathologisch	Ca. 25	Ca. 50

* Die Normwerte für die Biomarker richten sich nach den lokalen Laborvorgaben.

damit einhergehende Demenzprognose zudem erhebliche Folgen für die psychische Gesundheit haben und mit bedeutenden Entscheidungen zur Lebensplanung einhergehen. Aufgrund dessen empfiehlt die S3-Leitlinie Demenzen eine Biomarkeruntersuchung bei MCI nur nach vorhergehender umfassender Aufklärung zu Risiken, Möglichkeiten und Grenzen der Biomarkerdiagnostik durch eine Expertin bzw. einen Experten [7].

Trotz der vielversprechenden Aussichten sehen die aktuell noch gültige deutsche S3-Leitlinie Demenzen von 2016 sowie die jüngsten Leitlinien der AAN von 2018 den Einsatz von Biomarkern bei MCI-Betroffenen zur Voraussage des Alzheimer-Risikos nur im Rahmen klinischer Studien vor, nicht jedoch für den Klinikalltag [7, 35]. Inzwischen konnte jedoch gezeigt werden, dass das NIA-AA-Biomarker-Modell eine vergleichsweise gute Validität besitzt [44]. Anknüpfend an die zunehmend prominente Rolle von Biomarkern in der MCI-Diagnostik haben verschiedene Arbeitsgruppen in den letzten Jahren versucht, klare Handlungsempfehlungen zum angemessenen Einsatz von Biomarkern für verschiedene patientenindividuelle Befundkonstellationen zu erarbeiten [13, 39]. Zuletzt haben die Konsensusempfehlungen verschiedener italienischer Fachgesellschaften im Jahr 2020 erstmals einen biomarkerbasierten diagnostischen Handlungsalgorithmus für die ätiologische Differenzialdiagnostik bei MCI-Betroffenen formuliert [4]. Eine Aktualisierung der deutschen S3-Leitlinie Demenzen wird für das Jahr 2021 erwartet.

Obwohl die Bestimmung und Interpretation der Biomarker in frühen Alz-

heimer-Stadien gemäß NIA-AA-Kriterien explizit für den Einsatz in klinischen Studien intendiert war, werden sie z. T. auch bereits in der klinischen Routine deutscher Memory-Kliniken angewandt, wie Kap. 5.4 „Ambulante Versorgung“ zeigt. Angesichts der Fülle an Therapieansätzen, die sich in unterschiedlichen Phasen der Entwicklung befinden und medikamentös in molekulare Mechanismen des Alzheimer-Krankheitsverlaufs eingreifen, ist diese Entwicklung nicht nur den Memory-Kliniken vorbehalten. Für alle an der Demenzversorgung beteiligten Akteure könnte es in den nächsten Jahren zunehmend notwendig werden, Menschen mit beginnenden kognitiven Einschränkungen gezielt hinsichtlich ihrer Biomarker-Positivität zu klassifizieren, um sie einer selektiven Therapie zuführen zu können.

Die Identifikation einer „At risk“-Population unter kognitiv gesunden bzw. asymptomatischen, aber biomarkerpositiven Personen wird kontrovers diskutiert [2]. Eine Identifikation biomarkerpositiver kognitiv Gesunder würde die Leistungserbringer in der Regelversorgung vor diverse Herausforderungen stellen. So ist u. a. die Zuverlässigkeit, mit der Biomarker die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei (noch) kognitiv Gesunden vorhersagen, bislang nicht umfassend geklärt. Der optimale Zeitpunkt zur Bestimmung der Biomarker sowie das Intervall bis zum Einsetzen der ersten kognitiven Symptome bleiben Gegenstand weiterer Forschung.

3.8.4 Blutbasierte Biomarker

Angesichts der Ressourcen-Intensität konventioneller Biomarker-Messmethoden mittels Lumbalpunktionen oder PET-Bildgebung gab es in den vergangenen Jahren vermehrt Anstrengungen zur Entwicklung von Bluttests, die bisherige Diagnosemethoden unterstützen sollen und insbesondere bei der Risikostratifizierung größerer Bevölkerungsgruppen eingesetzt werden könnten. Dabei haben sich neben den bekannten Zielstrukturen β -Amyloid und Phospho-Tau auch sogenannte Neurofilament-Leichtketten im Blut als vielversprechend erwiesen. Während β -Amyloide, die elementar an der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit beteiligt sind, bereits als etablierte Biomarker im Liquor zum Einsatz kommen, konnte gezeigt werden, dass auch im Blut bereits in frühen präsymptomatischen Alzheimer-Stadien Konzentrationsverschiebungen bestimmter β -Amyloide nachzuweisen sind (Veränderung β -Amyloid-Peptid-Quotient) [20, 31]. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass auch der Anteil fehlgefalteter β -Amyloid-Proteine in der sogenannten β -Faltblattkonformation im Blut zunimmt [29, 30]. Zudem reichern sich im Blut bestimmte Phospho-Tau-Proteine an, die ebenfalls ein pathologisches Hauptmerkmal der Alzheimer-Krankheit darstellen. Zuletzt konnte für die Bestimmung der Konzentration einzelner Phospho-Tau-Proteine eine ähnliche Perfor-

mance in Bluttests nachgewiesen werden wie für die Tau-Marker im Liquor [34]. Trotz dieser erfolgversprechenden Entwicklungen stehen bisher Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit und zur Optimierung der eingesetzten Testverfahren aus [49].

Darüber hinaus zeigt sich in präklinischen Stadien der Alzheimer-Krankheit auch die Konzentration von sogenannten Neurofilament-Leichtketten im Blut erhöht [47]. Neurofilament-Leichtketten sind im gesunden Zustand Teil des Zellskeletts von Nervenzellen und werden bei Zerstörung der Zellen in das umliegende Gewebe freigesetzt. Damit ist ein im Blut gemessener Anstieg der Neurofilamentkonzentration ein sensibler Marker für eine Schädigung von Nervenzellen des zentralen Nervensystems, dieser zeigt jedoch auch für andere Ursachen der Zelldegeneration einen starken Ausschlag (z. B. im Rahmen der Multiplen Sklerose) und hat aufgrund der unzureichenden Spezifität nur eingeschränkte Aussagekraft hinsichtlich einer Alzheimer-Krankheit [21].

Stand Anfang 2021 hat bislang kein blutbasierter Biomarker eine Zulassung der amerikanischen oder deutschen Zulassungsbehörden erhalten. Angesichts der vielversprechenden Forschungsergebnisse könnten derzeit in fortgeschrittener Entwicklung befindliche Blut-Biomarker-Tests bereits in wenigen Jahren die Frühdetektion der Alzheimer-Pathologie auf Hausarztebene ermöglichen.

3.9 Referenzen

1. Albert MS, 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; 7(3): p. 270-279.
2. Ashford MT, et al. The search for a convenient procedure to detect one of the earliest signs of Alzheimer's disease: A systematic review of the prediction of brain amyloid status. *Alzheimer's & Dementia* 2021; 17(5):866-887
3. Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2010; 6(3): p. 131-144.
4. Boccardi M, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *European journal of neurology* 2020; 27(3): p. 475-483.
5. Bohnen NI, et al. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53(1): p. 59-71.
6. Cummings JL, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44(12): p. 2308-2308.
7. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (25.1. 2016). Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Im Internet: www.dgn.org/leitlinien (Stand: 21.5. 2016), 2016.
8. Du A, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001; 71(4): p. 441-447.
9. Elmstahl S, Malmberg B, Annerstedt L. Caregiver's burden of patients 3 years after stroke assessed by a novel caregiver burden scale. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 1996; 77(2): p. 177-182.
10. Fazekas F, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American journal of roentgenology* 1987; 149(2): p. 351-356.
11. Galasko D, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. *Alzheimer disease and associated disorders* 1997.
12. Grundke-Iqbal I, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986; 83(13): p. 4913-4917.
13. Herukka SK, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia* 2017; 13(3): p. 285-295.
14. Ingelsson M, et al. Early A β accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 2004; 62(6): p. 925-931.
15. Jack Jr CR, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(4): p. 535-562.
16. Jack Jr CR, et al. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet neurology* 2013; 12(2): p. 207.
17. Jack Jr CR, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology* 2010; 9(1): p. 119-128.
18. Jeong J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical neurophysiology* 2004; 115(7): p. 1490-1505.
19. Jessen F. Handbuch Alzheimer-Krankheit: Grundlagen–Diagnostik–Therapie–Versorgung–Prävention. Walter de Gruyter GmbH & Co KG 2018.
20. Kaneko N, et al. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proceedings of the Japan Academy (Series B)* 2014; 90(9): p. 353-364.

21. Khalil M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology* 2018; 14(10): p. 577-589.
22. Lewczuk P, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF $A\beta_{42}$, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio and total tau. *Neurobiology of aging* 2004; 25(3): p. 273-281.
23. Li JQ, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2016; 87(5): p. 476-484.
24. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index: a simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Maryland state medical journal* 1965.
25. Masters CL, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1985; 82(12): p. 4245-4249.
26. McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia 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; 7(3): p. 263-269.
27. Mirra SS, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41(4): p. 479-479.
28. Morris JC, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989.
29. Nabers A, et al. Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease. *EMBO molecular medicine* 2018; 10(5): p. e8763.
30. Nabers A, et al. Amyloid- β -secondary structure distribution in cerebrospinal fluid and blood measured by an immuno-infrared-sensor: A biomarker candidate for Alzheimer's disease. *Analytical chemistry* 2016; 88(5): p. 2755-2762.
31. Nakamura A, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018; 554(7691): p. 249-254.
32. Nestor P, et al. The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003; 74(11): p. 1521-1529.
33. Otto M, et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroscience letters* 1997; 225(3): p. 210-212.
34. Palmqvist S, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA* 2020; 324(8): p. 772-781.
35. Petersen RC, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): p. 126-135.
36. Reisberg B, et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *The Journal of clinical psychiatry* 1987.
37. Rostamzadeh A, Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Demenzprädi-ktion bei Patienten mit leichter kognitiver Störung. *Der Nervenarzt* 2020; p. 1-10.
38. Scheltens P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1992; 55(10): p. 967-972.
39. Shaw LM, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(11): p. 1505-1521.
40. Sperling RA, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work-

- groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 2011; 7(3): p. 280-292.
41. Terry RD, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1991; 30(4): p. 572-580.
42. Tumani H, et al. S1-Leitlinie: Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. *DGNeurologie* 2019; 2(6): p. 456-480.
43. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine* 2016; 18(5): p. 421-430.
44. van Maurik IS, et al. Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *The Lancet Neurology* 2019; 18(11): p. 1034-1044.
45. Vos SJ, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage. *Brain* 2015; 138(5): p. 1327-1338.
46. Waldemar G, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *European Journal of Neurology* 2007; 14(1): p. e1-e26.
47. Weston PS, et al. Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease: a marker of early neurodegeneration. *Neurology* 2017; 89(21): p. 2167-2175.
48. Wiltfang J, et al. Amyloid β peptide ratio 42/40 but not $A\beta_{42}$ correlates with phospho-Tau in patients with low-and high-CSF $A\beta_{40}$ load. *Journal of neurochemistry*, 2007. 101(4): p. 1053-1059.
49. Zetterberg H. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease — An update. *Journal of neuroscience methods* 2019; 319: p. 2-6.

4 Therapie

Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß, Prof. Dr. med. Frank Jessen

4.1 Zusammenfassung

Für MCI und MCI-AD existiert derzeit noch keine zugelassene oder durch Leitlinien empfohlene medikamentöse Therapie. Für Alzheimer-Demenz empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz von symptomatisch wirkenden Antidementiva (Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantin). Zudem empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz diverser nicht-medikamentöser Maßnahmen bei Alzheimer-Demenz. Dazu gehören kognitive Stimulation und körperliche Aktivität, ergotherapeutische Verfahren und Angehörigenarbeit. Zudem wird die Behandlung von neuropsychiatrischen Begleitsymptomen und -erkrankungen empfohlen. Im Bereich der MCI stehen medikamentöse Therapieansätze im Fokus intensiver Forschungsbemühungen. Stand Anfang 2021 befinden sich 126 Präparate in der klinischen Prüfung, davon 28 in Phase III der klinischen Testung. Vielversprechende Ansätze bei MCI-AD sind sogenannte krankheitsmodifizierende Arzneimittel, die darauf abzielen, das Voranschreiten des kognitiven Abbaus im Prä-Demenz-Stadium zu verzögern. Die in der Entwicklung am weitesten fortgeschrittenen Präparate basieren auf Antikörpern gegen β -Amyloid, die Amyloid-Ablagerungen im Gehirn bereits in Prä-Demenz-Stadien der Alzheimer-Krankheit eliminieren sollen. Die erste vorläufige Zulassung eines entsprechenden Präparats, unter der Aufla-

ge weitere Studien durchzuführen, erfolgte in den USA im Juni 2021, weitere könnten im Zeitraum 2022 bis 2025 folgen. Frühe Studien ohne positive Effekte zu einer solchen Antikörpertherapie legen nahe, dass für eine erfolgreiche Behandlung eine Frühdiagnostik und ein Therapiebeginn vor Eintritt einer Demenz erforderlich ist, da der biologische Schaden im Gehirn ansonsten bereits zu weit fortgeschritten ist.

Neben medikamentösen Therapieansätzen gewinnen auch nicht-medikamentöse Ansätze mit präventiven Zielsetzungen in der Forschung zunehmend an Bedeutung. Hierzu gehört einerseits die primärpräventive Reduktion von Risikofaktoren (Therapie von Risikorerkrankungen wie Hypertonie oder Diabetes), die bereits im Stadium der kognitiven Gesundheit beginnt. Andererseits können für Betroffene mit beginnenden kognitiven Einschränkungen (SCD, MCI) sekundärpräventive Interventionen erfolgen, die beispielsweise Lifestyle-Interventionen umfassen. Einzelne größere Studien konnten einen positiven Effekt auf die kognitive Entwicklung durch multimodale Ansätze feststellen, in denen verschiedene nicht-medikamentöse Maßnahmen kombiniert wurden, wie etwa kognitives und körperliches Training, Ernährungsumstellung und weitere Maßnahmen. Andere Studien zeigten für diesen Therapieansatz jedoch keine Effekte.

4.2 Allgemeines

Die Therapie der Alzheimer-Krankheit hat sich in den letzten 20 Jahren kaum verändert. Im Zentrum steht die medikamentöse symptomatische Behandlung der Erkrankung im Stadium der Demenz, kombiniert mit der Behandlung potenzieller Begleitphänomene, wie etwa neuropsychiatrischer Symptome (Depression, Halluzinationen etc.). Eine ursächliche Behandlung der molekularen Veränderungen im zentralen Nervensystem der Betroffenen oder Ansätze zur Prävention dieser Veränderungen in Prä-Demenz-Stadien existieren bislang nicht.

Der Schwerpunkt dieses Kapitels liegt auf der Eignung existierender Therapeutika zur Behandlung früher Stadien der Erkrankung, nicht jedoch der fortgeschritte-

nen Alzheimer-Demenz. Zur Evaluation neuartiger Arzneimittel wird ein Überblick über entsprechende Targets und vorhandene Präparate in unterschiedlichen Phasen klinischer Zulassungsstudien gegeben. Betrachtet werden insbesondere neuartige Therapieansätze zur Beeinflussung des Therapieverlaufs, d. h. sogenannte krankheitsmodifizierende Ansätze. Darüber hinaus werden auch nicht-medikamentöse Ansätze vergleichend dargestellt und erörtert. Bereits heute konzentriert sich die Forschung vorwiegend auf die frühen Alzheimer-Stadien. Dabei werden medikamentöse und nicht-medikamentöse Ansätze evaluiert, jeweils mit unterschiedlichem Erfolg.

4.3 Bereits zugelassene Alzheimer-Therapeutika und ihre Evidenz für frühe Alzheimer-Stadien

4.3.1 Medikamentöse Therapie: Antidementiva und andere Therapeutika

Die medikamentöse Therapie der Alzheimer-Krankheit basiert auf den beiden Wirkstoffgruppen Acetylcholinesterase-Hemmer und NMDA-Rezeptor-Antagonisten, die von der deutschen S3-Leitlinie Demenzen und anderen internationalen Alzheimer-Leitlinien für unterschiedliche Stadien der manifesten Alzheimer-Demenz empfohlen werden. Mit Zulassung des jüngsten Präparats im Jahr 2002 stehen aus den beiden Wirk-

stoffgruppen lediglich vier Präparate zur Demenzbehandlung zur Verfügung. Die Beurteilung des Schweregrads der Erkrankung richtet sich dabei neben der Berücksichtigung des gesamten klinischen Bilds nach der Mini-Mental-State-Examination (MMSE), einem Kurztest zur Einordnung der kognitiven Beeinträchtigung bei Alzheimer-Krankheit. Dieser ist in der klinischen Praxis als Routinetest etabliert und findet breite Anwendung. Dabei werden zehn Aufgaben zur Testung verschiedener kognitiver Domänen durchgeführt. Der entscheidende Vorteil des Tests liegt in seiner

Kürze und der Abdeckung unterschiedlicher kognitiver Domänen [59]. Neben den hier dargestellten Leitlinienempfehlungen gilt sowohl für die Alzheimer-Demenz als auch für frühzeitige Erkrankungsstadien, dass die Therapie mit den Betroffenen und Angehörigen im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (Shared Decision Making) geplant und durchgeführt werden sollte.

4.3.1.1 Acetylcholinesterase-Hemmer

Acetylcholin ist ein wichtiger Botenstoff des zentralen Nervensystems für Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse. Der Begriff Acetylcholinesterase (AChE) bezeichnet ein Enzym des Körpers, das den Botenstoff Acetylcholin in den Synapsen des zentralen Nervensystems in zwei neurochemisch inaktive Bestandteile aufspaltet. Durch die Hemmung des Enzyms über AChE-Hemmer wird dieser Abbau von Acetylcholin im Gehirn verzögert und damit das für die Erkrankung typische Acetylcholin-Defizit teilweise kompensiert. Hierdurch wird eine temporäre Stabilisierung der Kognition von ca. sechs bis zwölf Monaten erreicht. Dann kommt es im Regelfall zu einer zeitlich versetzten Verschlechterung der Kognition. Sollte in dieser Phase die Medikation beendet werden, verschlechtert sich die Erkrankung zügig auf das Niveau eines Betroffenen, der nie eine Medikation erhalten hat. Daher handelt es sich bei der Medikation mit AChE-Hemmern um eine Langzeittherapie. In Deutschland sind aus der Gruppe der AChE-Hemmer Rivastigmin, Galantamin und Donepezil für die Therapie der

leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Sie werden von der S3-Leitlinie Demenzen in verschiedenen Darreichungsformen für diese Indikation empfohlen. Darüber hinaus wird eine Behandlung mit dem Wirkstoff Donepezil für das Stadium der schweren Alzheimer-Demenz aufgrund vorliegender Wirksamkeitsnachweise empfohlen, obwohl für diese Indikation in Europa keine Zulassung des Medikaments vorliegt (sogenannter Off-label-Gebrauch) [16]. Die Evidenz der Empfehlungen stützt sich auf große Metaanalysen, die einen Nutzen der Präparate für die leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz aufzeigen [3, 4]. Eine Wirksamkeit der AChE-Hemmer bei MCI wurde vielfach untersucht, überwiegend mit negativem Ergebnis [9, 50, 52, 54]. Gleichzeitig besteht das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, insbesondere auf den Magen-Darm-Trakt [54]. Randomisierte klinische Studien zur Wirksamkeit von AChE-Hemmern bei MCI mit Biomarker-Hinweisen für die Alzheimer-Krankheit (MCI-AD) liegen nicht vor. Die Frage, ob AChE-Hemmer in der Prä-Demenz-Phase der Alzheimer-Krankheit wirksam sind, kann daher zum aktuellen Zeitpunkt nicht beantwortet werden. Da für eine Wirksamkeit der AChE-Hemmer bei der leichten Alzheimer-Demenz allerdings positive Evidenz vorliegt und der Übergang von MCI zur leichten Demenz bei der Alzheimer-Krankheit fließend ist, wird in der klinischen Praxis bei MCI-AD jedoch häufig eine Behandlung mit AChE-Hemmern eingeleitet, auch wenn hierfür keine explizite Zulassung besteht [4].

4.3.1.2 NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor ist an bestimmten botenstoffspezifischen Synapsen des zentralen Nervensystems lokalisiert. Er spielt beim molekularen Mechanismus für unser Gedächtnis eine zentrale Rolle. NMDA-Rezeptor-Antagonisten verhindern die Anlagerung des Botenstoffes Glutamat an den Rezeptor und unterbinden damit eine bestimmte Wirkungskette an den Synapsen. Für die Alzheimer-Krankheit ist Memantin als einziger Vertreter dieser Wirkstoffgruppe zugelassen. Die Zulassung erstreckt sich dabei nur auf die Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz. Entsprechend empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie Demenzen den Einsatz von Memantin nur bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz im Ergebnis einer Analyse zahlreicher Reviews und Metaanalysen [16]. Die Anwendung bei Menschen mit milder Alzheimer-Demenz wird hingegen nicht empfohlen, da hierfür keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte [18, 41, 55]. Eine Empfehlung für den Einsatz von Memantin bei Prä-Demenz-Alzheimer-Stadien existiert nicht.

4.3.1.3 Ginkgo biloba und andere medikamentöse Therapeutika

Ginkgo biloba wird aus den Blättern des Ginkgo-Baums gewonnen und medizinisch nutzbar gemacht. Auf dem deutschen Markt ist das Extrakt Ginkgo biloba EGb 761 erhältlich. Der Wirkmechanismus ist wahrscheinlich vielfältig. Die Evidenz für eine Wirksamkeit für Patien-

tinnen und Patienten mit einer Alzheimer-Krankheit ist nicht eindeutig. Verschiedene Metaanalysen mit heterogener Studienbasis sehen jedoch einen möglichen positiven Effekt des Medikaments auf den kognitiven Verlauf oder auf die Alltagskompetenz bei Menschen mit Alzheimer- und vaskulärer Demenz und Verhaltenssymptomen [7, 30]. Aus diesem Grund wird die Einnahme von der deutschen S3-Leitlinie Demenzen für die leichte bis mittelgradige Alzheimer-Demenz mit Verhaltenssymptomen als mögliche Therapieoption genannt [16]. Metaanalysen und systematische Reviews zu MCI verweisen auf substanzielle Unterschiede der Studiendesigns und der teilweise geringen methodischen Qualität existierender Studien [57, 64, 67]. Die S3-Leitlinie Demenzen beschreibt vor diesem Hintergrund, dass es keine Evidenz für eine Therapie mit Ginkgo biloba bei MCI gibt.

Für weitere Wirkstoffe, die in der Vergangenheit auf ihre Wirksamkeit bei Alzheimer-Demenz oder MCI getestet wurden, wie Vitamin E oder nicht-steroidale Antirheumatika (eine Gruppe nicht-opioider Schmerzmittel), gibt es keinen Nachweis eines positiven Effektes auf den Krankheitsverlauf oder die Lebensqualität der Betroffenen [21, 28].

4.3.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Bei der Alzheimer-Demenz hat die nicht-medikamentöse Therapie in der ganzheitlichen Behandlung der Betroffenen einen hohen Stellenwert. Vor allem kognitives und körperliches Training, Ergo-

therapie und Angehörigenarbeit stehen dabei im Fokus bisheriger Interventionsstudien.

4.3.2.1 Kognitive Interventionen

Der Begriff kognitive Intervention bezeichnet eine Vielzahl an Einzelmaßnahmen. Üblicherweise werden diese in kognitive Stimulation (Gruppenarbeit, Spiele, Diskussionsrunden etc.), kognitives Training (gezieltes Aufmerksamkeits- und Gedächtnistraining) und kognitive Rehabilitation (umfassendere Maßnahmen zur Steigerung der Alltagskompetenz) unterteilt. Für die Behandlung der Alzheimer-Demenz wird insbesondere der Einsatz von kognitiver Stimulation bei Patientinnen und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenzsymptomatik empfohlen [16]. Auch für Betroffene in frühen Prä-Demenz-Stadien existieren Hinweise, dass kognitive Interventionen, insbesondere kognitives Training, einen potenziellen Nutzen haben könnten [36, 56]. Tatsächlich bewertet jedoch die American Academy of Neurology (AAN) in ihrer MCI-Leitlinie aus dem Jahr 2018 die Evidenz für die bislang getesteten Interventionsmaßnahmen als nicht ausreichend für eine eindeutige Empfehlung [49].

4.3.2.2 Körperliches Training

Im Gegensatz zu kognitiven Interventionen wird regelmäßiges körperliches Training sowohl für Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz als auch für MCI-Betroffene empfohlen [16, 49]. Die deutsche S3-Leitlinie Demenzen weist darauf hin, dass dies eine allgemeine Empfehlung ist und kein ausreichender Nach-

weis für eine konkrete körperliche Intervention vorliegt. Auch die MCI-Leitlinie der AAN merkt an, dass die berücksichtigten Studien eine Empfehlung nur für ein Trainingsintervall von mindestens sechs Monaten und nur mit geringer bis mittlerer statistischer Sicherheit zulassen. Dabei liegt der Nutzen einerseits in der Verbesserung der kognitiven Funktion, andererseits in einer gestärkten Alltagskompetenz sowie reduzierten neuropsychiatrischen Begleitsymptomen [49].

4.3.2.3 Ergotherapie

Ergotherapie als wichtiger Bestandteil der Behandlung vieler chronisch-voranschreitender Erkrankungen wird auch bei der Alzheimer-Demenz im leichten und mittelschweren Stadium empfohlen. Dabei wird ausdrücklich auf die Einbeziehung von nahestehenden Personen hingewiesen [16]. Eine explizite Empfehlung für Ergotherapie bei MCI wird weder in der deutschen noch in der US-amerikanischen AAN-Leitlinie ausgesprochen. Es liegen nur wenige Studien zur Ergotherapie bei MCI vor. Diese umfassen eine große Bandbreite an Maßnahmen oder binden ergotherapeutische Maßnahmen in eine multimodale oder häusliche Intervention ein, sodass der isolierte Effekt der Ergotherapie auf die kognitive Entwicklung nicht eindeutig beschrieben werden kann [40].

4.3.2.4 Angehörigenarbeit

Angehörigenarbeit kann entweder durch die Einbeziehung von Angehörigen und Bezugspersonen in bestehende nicht-medikamentöse Therapieverfahren oder durch gezielte Vorbereitung und Training

von Angehörigen zur Unterstützung der Betroffenen erfolgen. Die Einbeziehung (pflegender) Angehöriger wird von der deutschen S3-Leitlinie Demenzen für ergotherapeutische Verfahren zum Erhalt der Alltagsfunktion empfohlen. Das gezielte Training von Angehörigen sowie von Pflegepersonen zum Umgang mit Demenz-Erkrankten wird generell empfohlen, da es Hinweise auf positive Effekte sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesundheit der pflegenden Angehörigen gibt [16].

4.3.2.5 Weitere Maßnahmen

Für die Behandlung der Alzheimer-Demenz werden in der deutschen S3-Leitlinie Demenzen weitere Maßnahmen auf unterschiedlich starker Evidenzbasis empfohlen. Hierzu gehören Musiktherapie und andere sensorische Verfahren, wie Aromatherapie (Einsatz von Geruchsstoffen) und multisensorische Ansätze [16]. Nachweise, dass diese Maßnahmen auch bei MCI wirksam sind, existieren bislang nicht.

4.3.3 Bewertung der Evidenz für die vorhandenen therapeutischen Ansätze

Mit der Entwicklung der Alzheimer-Definition hin zu einem biologischen, biomarkerbasierten Konzept können heute geeignete Teilnehmende für klinische Studien zur Alzheimer-Krankheit wesentlich gezielter ausgewählt werden als noch vor einigen Jahren. Die Zulassungs- und Wirksamkeitsstudien der oben genannten AChE-Hemmer oder NMDA-Rezeptor-Antagonisten erfolgten um die Jahrtausendwende, also zu einem Zeitpunkt, an dem die Diagnose Alzheimer ausschließlich nach klinischen Kriterien gestellt wurde. Dieser Umstand legt nahe, dass bei der Rekrutierung von Teilnehmenden auch Menschen ohne Alzheimer-Pathologie in Studien eingeschlossen wurden. Es wird vermutet, dass dieser Effekt die tatsächliche Wirkung der Arzneimittel möglicherweise verwässert haben könnte, insbesondere von solchen, die spezifisch bei der Alzheimer Krankheit wirken [33].

4.4 Neue Therapieansätze

In der Entwicklung befindliche neue Therapieansätze konzentrieren sich auf die molekularen Leitstrukturen der Alzheimer-Krankheit, β -Amyloid und Tau, die bereits lange vor Manifestation der kognitiven Symptomatik nachweisbar sein können. Eine Vielzahl von medikamentösen Wirkstoffen, die derzeit in klinischen Studien erprobt werden, zielt auf die Modulation der biochemischen Mechanismen der Ablagerung dieser beiden Moleküle

ab. Grundsätzlich wäre ein Beginn der Behandlung mit solchen Substanzen in der präsymptomatischen Phase der Erkrankung sinnvoll. Allerdings ist die Dauer dieser Phase im Einzelfall unklar und kann sich wahrscheinlich über mehr als zehn Jahre erstrecken. Dies würde eine lange, eventuell kostenintensive Behandlung klinisch gesunder Personen bedeuten mit der Gefahr von Nebenwirkungen. Aus diesem Grund zeichnet sich aktuell

ein solches Therapiekonzept nicht ab, es wird aber in Studien verfolgt. Zurzeit konzentrieren sich Zulassungsstudien der pharmazeutischen Forschung daher fast ausschließlich auf Menschen, die erste Anzeichen kognitiver Veränderungen zeigen (MCI oder leichte Alzheimer-Demenz).

4.4.1 Medikamentöse Ansätze

Etliche pharmakologische Präparate wurden bereits in klinischen Studien auf ihre Sicherheit und Wirksamkeit getestet. Anfang 2021 befanden sich 126 Präparate in unterschiedlichen Stadien der klinischen Zulassung [12]. Die therapeutischen Ansatzpunkte sind dabei zahlreich und variieren stark. Hervorzuheben ist, dass in den letzten Jahren vor allem krankheitsmodifizierende Substanzen in klinischen Studien geprüft werden. Aufgrund des Modells, dass Amyloid und Tau wesent-

lich zur Alzheimer-Entstehung beitragen, stehen diese im Fokus der bisherigen Forschung und der meisten aktuellen Studien. Dennoch lässt sich eine Zunahme derjenigen Präparate feststellen, die nicht β -Amyloid oder Tau, sondern andere Mechanismen der Krankheitsentstehung anvisieren. Zudem zeigt sich eine zunehmende Anzahl an klinischen Alzheimer-Studien für Arzneimittel, die bereits für andere Indikationen zugelassen sind. Dennoch basieren die in der Entwicklung am weitesten fortgeschrittenen Präparate auf Antikörpern gegen Amyloid-Proteine. Die in Phase III der Entwicklung befindlichen Präparate mit einem krankheitsmodifizierenden Wirkstoff werden in Tabelle 19 dargestellt.

Im folgenden Abschnitt wird ein Überblick über die zugrunde liegenden Wirkprinzipien neuer medikamentöser Therapieansätze gegeben. Angesichts der Fülle von Molekülen in klinischer Prü-

Tab. 19: Aktuelle Phase-III-Studien zu krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen für die Alzheimer-Krankheit im Stadium der Prä-Demenz (Stand Mai 2021) (Quelle: clinicaltrials.gov).

Wirkstoff	Wirk- ansatz	Wirk- mechanismus	clinical- trials.gov ID	Sponsor	Primäres Studien- ende (geplant)	Ziel- population
Aducanu- mab	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen A β - Plaques und A β -Oligomere	NCT 04241068	Biogen	Oktober 2023	Frühe Alzheimer- Krankheit*
AGB101 (low-dose Levetirace- tam)	Synapti- sche Plastizi- tät/ Neuropro- tektion	SV2A-Modula- tor; zur Reduktion A β -induzierter neuronaler Hyperaktivität	NCT 03486938	AgeneBio, National Institute on Aging	Oktober 2022	Frühe Alzheimer- Krankheit*

Tab. 19: Fortsetzung

Wirkstoff	Wirk- ansatz	Wirk- mechanismus	clinical- trials.gov ID	Sponsor	Primäres Studien- ende (geplant)	Ziel- population
Blarcame- sine (ANA- VEX2-73)	Synapti- sche Plastizi- tät/ Neuro- protektion	Sigma-1-Rezep- tor-Agonist, M2-Autorezep- tor-Antagonist; zur Verbesserung von oxi- dativem Stress, Proteinfehl- faltung, mito- chondrialer Dysfunktion und Inflammation	NCT 03790709	Anavex Life Scien- ces	Dezem- ber 2021	Frühe Alzheimer- Krankheit*
Donane- mab	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen Aβ-Plaques	NCT 04437511	Eli Lilly	Februar 2023	Frühe Alzheimer- Krankheit*
Gantene- rumab	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen Aβ- Plaques und Aβ-Oligomere	NCT 03444870	Roche	Mai 2022	Frühe Alzheimer- Krankheit*
Gantene- rumab	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen Aβ- Plaques und Aβ-Oligomere	NCT 03443973	Roche	Septem- ber 2022	Frühe Alzheimer- Krankheit*
Gantene- rumab & Solanezu- mab	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen Aβ- Plaques und Aβ-Oligomere (Gantene- rumab); mono- klonaler Anti- körper gegen Aβ-Monomere (Solanezumab); gegeben in separaten Studienarmen	NCT 01760005	Washing- ton Universi- ty, Eli Lilly, Roche, National Institute on Aging, Alzhei- mer's Associa- tion	Juli 2022	Familiäre Alzheimer- Krankheit

Tab. 19: Fortsetzung

Wirkstoff	Wirk- ansatz	Wirk- mechanismus	clinical- trials.gov ID	Sponsor	Primäres Studien- ende (geplant)	Ziel- population
Lecanemab (BAN2401)	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen Aβ- Protofibrillen	NCT 03887455	Eisai, Biogen	Juni 2022	Frühe Alzheimer- Krankheit*
Lecanemab (BAN2401)	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen Aβ- Protofibrillen	NCT 04468659	Eisai, Biogen, Alzhei- mer's Clinical Trials Consorti- um, National Institute on Aging	Oktober 2027	Präklini- sche Alzhei- mer-Krank- heit
Solanezu- mab	Amyloid	Monoklonaler Antikörper gegen Aβ-Monomere	NCT 02008357	Eli Lilly, Alzhei- mer's Thera- peutic Research Institute	Dezem- ber 2022	Präklini- sche Alzhei- mer-Krank- heit
TRx0237 (Methylen- blau)	Tau	Tau-Protein Aggregations- hemmer	NCT 03446001	TauRx Thera- peutics	Juni 2022	Frühe Alzheimer- Krankheit*

*MCI-AD, z.T. auch leichte Alzheimer-Demenz

fung werden hier auf der Ebene einzelner Substanzen nur die Amyloid-spezifischen Antikörper und von diesen nur diejenigen vorgestellt, die sich bereits in der letzten klinischen Entwicklungsphase (Phase III) befinden. Darüber hinaus wird nur exemplarisch auf einzelne Präparate eingegangen.

4.4.1.1 Medikamente gegen β -Amyloid

Die Ansatzpunkte neuer Arzneimittel gegen β -Amyloid sind vielfältig und reichen über die gesamte Entstehungs- und Wirkungskette des Amyloids. Vereinfacht können zwei Mechanismen unterschieden werden: Reduktion der β -Amyloid-Produktion und Beseitigung bzw. Förderung des Abbaus von β -Amyloid (sogenannte Amyloid-Clearance). Die zugehö-

Infobox Arzneimittelforschung und Phase-I/II/III-Studien

Die Arzneimittelentwicklung ist ein ressourcenintensiver Prozess. Von tausenden Kandidaten werden nach Abschluss der Entwicklungs- und Prüfphasen nur sehr wenige als erprobte Arzneimittel zugelassen. Bis zur Zulassung eines Präparats dauert es im Durchschnitt zehn Jahre und es fallen Kosten von bis zu über einer Milliarde Euro für den Hersteller an. Der Entwicklungsprozess wird dabei in einen präklinischen und einen klinischen Abschnitt unterteilt. Im präklinischen Abschnitt erfolgen die Entwicklung des Wirkstoffs und die Optimierung der chemischen Eigenschaften, um molekulare Stabilität, Spezifität zur Zielstruktur und Minimierung der Toxizität sicherzustellen. Die entwickelte Substanz wird anschließend zum Beispiel an Zellkulturen und später auch an Tieren auf ihre Eigenschaften im lebenden Organismus getestet. Der klinische Abschnitt bezeichnet die Testphase der Substanz an Menschen. Er wird in vier Phasen unterteilt. Phase I stellt den erstmaligen Einsatz der Substanz am Menschen dar. An einer kleinen Gruppe gesunder Personen wird die Verträglichkeit geprüft. In Phase II wird der Wirkstoff erstmals an erkrankten Patientinnen und Patienten getestet. Hierfür wird die Substanz bis zu mehreren hundert Probandinnen und Probanden über einen längeren Zeitraum verabreicht. Diese Phase zielt auf die Optimierung der Dosierung, die Ermittlung der therapeutischen Wirksamkeit bei Erkrankten und die Dokumentation von Nebenwirkungen ab. Phase III dient dem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit an großen Patientenkollektiven von bis zu mehreren tausend Personen. Mit den Ergebnissen der ersten drei klinischen Studien kann der pharmazeutische Hersteller die Zulassung des Präparats beantragen. Nach der Zulassung schließt sich Phase IV an, in der die Substanz hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen fortlaufend in der Anwendung im realen Versorgungssetting überwacht wird.

rigen Wirkstoffe werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

Reduktion der β -Amyloid-Produktion

β -Amyloid entsteht aus dem sogenannten Amyloid-Vorläuferprotein, das durch verschiedene Enzyme an spezifischen Stellen zerteilt wird. Eines dieser Enzyme ist die Beta-Sekretase (Beta-Sekretase-Inhibitoren = sogenannte BACE-Inhibitoren), die das Amyloid-Vorläuferprotein zerteilt und damit unmittelbar an der Entstehung von aggregierenden β -Amyloid-Varianten beteiligt ist. Präklinische Studien konnten zeigen, dass eine Hemmung der Beta-Sekretase die Bildung von aggregierendem β -Amyloid reduziert [62]. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene BACE-Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit an

Patientinnen und Patienten getestet. Dabei zeigte sich bei den meisten Substanzen eine deutliche Reduktion der im Liquor gemessenen Amyloid-Konzentration, jedoch kein Effekt auf den kognitiven Abbauprozess oder sogar ein beschleunigter kognitiver Leistungsrückgang [19, 26]. 2019 wurden die beiden Phase-III-Studien des letzten BACE-Inhibitors aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses eingestellt [15, 20].

Neben den Inhibitoren der Beta-Sekretase existieren Wirkstoffe, die auf weitere an der Bildung von β -Amyloid beteiligten Sekretasen wirken. Vielfach untersucht wurde die Gamma-Sekretase, die jedoch auch ausgeprägte Aktivität in anderen, von Amyloid unabhängigen zellulären Regelkreisläufen aufweist. Gamma-

Sekretase-Hemmer zeigten entsprechend in den vergangenen Jahren aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen, aber auch fehlender Wirksamkeit weitgehend enttäuschende Ergebnisse [11, 17, 47].

Beseitigung von β -Amyloid

Die Beseitigung von Amyloid-Plaques und von Amyloid-Vorläufern der Plaques erfolgt im Wesentlichen über Immuntherapien. Immuntherapien können grundsätzlich als aktive oder passive Immunisierung erfolgen. Die aktive Immunisierung basiert auf dem Prinzip der Präsentation von Antigenen (Zielstrukturen) durch Einbringen veränderter krankheitsverursachender Substanzen (z. B. abgeschwächte Erreger wie bei Impfungen) und anschließender Produktion körpereigener Antikörper gegen die präsentierten Antigene. Bei der passiven Immunisierung werden extern erzeugte Antikörper gegen die Zielstruktur verabreicht. Die Zielstruktur muss dabei kein lebender Krankheitserreger sein, sondern kann auch eine krankheitsverursachende Molekülstruktur, wie β -Amyloid oder Tau, darstellen. Die Gabe von Antikörpern wird heute in vielen Feldern der Medizin angewendet, u. a. in der Onkologie, der Rheumatologie und der Neurologie.

Seit einigen Jahren werden Immuntherapien mit aktiven Substanzen zur Induktion von körpereigenen Antikörpern oder als passive Immunisierung mit externen Antikörpern gegen verschiedene Strukturen in der Entstehungskette von β -Amyloid und Tau oder gegen das Amyloid bzw. Tau-Protein selbst, als vielversprechend angesehen [37]. Stand Anfang 2021 befinden sich zwölf Antikörper ge-

gen β -Amyloid (= passive Immunisierung) in der klinischen Testung, davon vier in Phase III [12].

Der Antikörper Gantenerumab bindet direkt an aggregiertes β -Amyloid und löst dieses aus den Amyloid-Plaques [46]. Nach vorzeitigem Abbruch früherer Studien wird Stand Anfang 2021 in zwei Phase-III-Studien die Wirkung einer höheren Dosierung des Moleküls an Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit getestet [10]. Die Studien dauern voraussichtlich bis 2023. Eine weitere Phase-III-Studie zur Anwendung von Gantenerumab in Kombination mit dem Antikörper Solanezumab bei Menschen mit monogenetisch-bedingter Alzheimer-Krankheit zeigte nach Abschluss im Jahr 2020 keine ausreichende Wirksamkeit gegenüber Placebo [5].

Der Antikörper Donanemab wird seit 2021 in einem Phase-III-Programm getestet. Er wirkt auf eine modifizierte Amyloid-Form, die für die Aggregation von Amyloid-Plaques verantwortlich gemacht wird [1]. Die Studie wird bei Alzheimer-Betroffenen mit frühen kognitiven Störungen durchgeführt. Die Ergebnisse werden 2023 erwartet.

Ein weiterer Antikörper gegen β -Amyloid ist der Wirkstoff BAN2401 (syn. Lecanemab). Nach positiven Phase-II-Ergebnissen startete 2019 eine Phase-III-Studie mit Alzheimer-Patientinnen und -Patienten mit frühen kognitiven Symptomen [38, 58]. Seit 2020 läuft eine weitere Phase-III-Studie mit asymptomatischen, aber biomarkerpositiven Personen [2]. Diese Studie, die in Teilen vom National Institute of Health der USA finanziert wird, stellt eine der wenigen Studien

dar, an der Probandinnen und Probanden teilnehmen, die noch keine kognitive Symptomatik aufweisen. Ergebnisse der laufenden Studien werden frühestens ab 2023 erwartet.

Besonders zu erwähnen ist an dieser Stelle der Antikörper Aducanumab. Als erster Antikörper gegen Amyloid wurde Aducanumab im Juni 2021 durch die Food and Drug Administration (FDA) in den USA zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit unter besonderen Auflagen zugelassen [22]. Aducanumab bindet als Antikörper an β -Amyloid im zentralen Nervensystem und fördert so den Abbau von Amyloid-Plaques. Nach dem vorzeitigen Abbruch von zwei Phase-III-Studien hatten sich in einer Re-Analyse in einer der beiden Studien Hinweise für einen positiven Effekt auf den kognitiven und funktionellen Leistungsrückgang von Menschen mit früher Alzheimer-Krankheit gezeigt. In der anderen Studie zeigte sich der Effekt nicht. Darüber hinaus konnte der Antikörper in allen beiden Studien die Amyloid-Ablagerungen reduzieren [25]. Die FDA sieht in den Studiendaten Unsicherheiten hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit, erkennt jedoch den Rückgang der Amyloid-Ablagerungen als Surrogat-Marker (Ersatz-Marker) für eine wahrscheinliche klinische Wirksamkeit an. Die Zulassung der FDA erfolgt daher im sogenannten Beschleunigten Zulassungsverfahren (Accelerated Approval Program), welches einen frühzeitigen Zugang zu potenziell wirksamen Arzneimitteln für Patienten mit schweren Krankheiten ermöglichen soll, bei denen ein ungedeckter Bedarf besteht und bei denen trotz einer Restunsicher-

heit ein klinischer Nutzen erwartet werden kann. Die Zulassung ist an die Vorgabe einer weiteren randomisierten Studie geknüpft, um den Nachweis der klinischen Wirksamkeit zu erbringen. Angesichts der Tatsache, dass Aducanumab das erste zugelassene krankheitsmodifizierende Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit darstellt, markiert die Entscheidung der FDA einen bedeutsamen Meilenstein in der Alzheimer-Therapie. Außerhalb der USA wurde die Zulassung in der EU und Japan beantragt. Die Entscheidungen der Zulassungsbehörden stehen noch aus.

Im Gegensatz dazu ist die Entwicklung von aktiven Impfstoffen deutlich weniger erfolgreich. Der Hersteller von Amilomotide (syn. CAD106), des bislang vielversprechendsten Impfstoffkandidaten, hat 2019 die Entwicklung des Medikaments in Phase III abgebrochen [44]. Ein weiteres Präparat namens Tertomotide (syn. GV1001) befindet sich am Beginn einer Phase-II-Studie, allerdings für Patientinnen und Patienten mit moderater Alzheimer-Krankheit [24].

4.4.1.2 Medikamente gegen Tau-Aggregation

Arzneimittel gegen die Akkumulation von Tau im zentralen Nervensystem sind eine naheliegende Alternative zur Zielstruktur des β -Amyloids, insbesondere angesichts der Tatsache, dass die Abnahme kognitiver Funktionen stärker mit der Ansammlung von Tau-Fibrillen assoziiert ist als mit der Aggregation von Amyloid-Plaques [32]. Die Wirkmechanismen der einzelnen Präparate sind unterschiedlich. Den Großteil der derzeit in Prüfung be-

findlichen Wirkstoffe stellen Immuntherapien gegen Tau-Moleküle dar. Weitere Präparate hemmen die Produktion von Tau-Molekülen oder binden diese im zentralen Nervensystem und sollen so ihre Aggregation zu Tau-Fibrillen verhindern [13, 6660, 63]. Bis auf ein einziges Präparat befinden sich alle Substanzen in Phase I oder II der klinischen Testung.

4.4.1.3 Weitere Ansätze

Neben Amyloid und Tau sind vermehrt auch andere molekulare Zielstrukturen in den Fokus gerückt, die an der Entstehung der Alzheimer-Krankheit beteiligt sind, wie Entzündungsmediatoren oder Hormone [66]. Entzündungsmediatoren sind an verschiedenen Stellen der Krankheitsentstehung beteiligt. Eine Hemmung der Entzündungskaskade kann eventuell sowohl Amyloid- als auch Tau-assoziierte Veränderungen verhindern. Weitere Präparate zielen auf die Gestaltung von Nervenzellverbindungen ab, die sogenannte synaptische Plastizität. Auch hier sind die Wirkmechanismen sehr unterschiedlich und betreffen verschiedene Rezeptoren und Botenstoffe. Andere Wirkstoffe basieren auf bekannten Mechanismen, wie dem NMDA-Rezeptor-Antagonismus, sowie der Hemmung an anderen zentralnervösen Rezeptoren [6, 23, 45].

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass auch die konsequente Behandlung von Bluthochdruck mit blutdrucksenkenden Medikamenten eine kognitive Verschlechterung im Alter verlangsamen und die Inzidenz von Demenzerkrankungen reduzieren kann. Verschiedene Metaanalysen und größere Studien zeigen zwar widersprüchliche Ergebnisse, sie legen in der

Zusammenschau jedoch einen leichten Effekt nahe [27, 48]. Zur Wirksamkeit von blutdrucksenkenden Medikamenten zur Reduktion der spezifischen Demenz bei Alzheimer-Krankheit wurden bisher keine Studien durchgeführt.

4.4.2 Bewertung der Evidenz für neue medikamentöse Therapieansätze

Der Anteil gescheiterter Arzneimittelstudien ist im Bereich der Alzheimer-Krankheit höher als bei anderen Erkrankungen, auch im Bereich der Neurologie. Eine Schlüsselproblematik liegt im lückenhaften Verständnis der komplexen Mechanismen der Krankheitsentstehung. Aufgrund der in Kap. 3.8.3 „Biomarker in frühen Alzheimer-Stadien“ beschriebenen Herausforderungen bei der Erkennung von asymptomatischen Personen werden die meisten Studien an Menschen durchgeführt, die bereits eine leichte oder moderate kognitive Symptomatik ausgebildet haben. Einige Autorinnen und Autoren vermuten, dass zu diesem Zeitpunkt die molekularen Veränderungen möglicherweise bereits zu weit fortgeschritten sein könnten, um den weiteren Verlauf der Erkrankung signifikant zu verändern [65].

Darüber hinaus wird von einigen Autorinnen und Autoren infrage gestellt, dass Therapieansätze, die zu einer messbaren Veränderung von Biomarkern führen, gleichzeitig einen klinisch relevanten Effekt auf den kognitiven Verlauf der Betroffenen haben [57]. Mit den jüngsten Daten zu Anti-Amyloid-Antikörpern verdichten sich jedoch erste Anzeichen für

eine potenzielle klinische Wirksamkeit krankheitsmodifizierender Arzneimittel.

Wie in Kap. 1 „Krankheitsbild“ beschrieben, stellen die Amyloid-Ablagerungen im zentralen Nervensystem der Betroffenen nur einen Ausschnitt der Veränderungen bei der Alzheimer-Krankheit dar. Wie beim Amyloid ist auch bei Tau-assoziierten Veränderungen unklar, ob es sich um die Ursache der Erkrankung oder um die Folge bislang noch unerkannter biochemischer Prozesse handelt. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Amyloid-spezifische Therapie dementsprechend nur auf einen isolierten Abschnitt verschiedener krankheitsverursachender Entwicklungen abzielt und somit nur einen begrenzten Behandlungseffekt haben kann. Aus diesem Grund ist möglicherweise die Kombination verschiedener medikamentöser Therapieansätze erforderlich, um einen ausreichend großen Effekt zu erzielen [14].

4.4.3 Nicht-medikamentöse Ansätze

Neben medikamentösen Ansätzen wurden in den vergangenen Jahren auch nicht-medikamentöse multimodale Therapiekonzepte und Lebensstil-Interventionen für Menschen in frühen Alzheimer-Stadien verfolgt und klinisch getestet. Dabei kommen meist einzelne bzw. eine Kombination der folgenden Interventionen zum Einsatz: körperliches und/oder kognitives Training, Optimierung der Ernährung sowie intensivierte Überwachung bestimmter Herz-Kreislauf-Risikoparameter. Für fast alle der genannten Interventionsinhalte liegen als Einzelintervention uneinheit-

liche epidemiologische Daten hinsichtlich einer Verzögerung des Auftretens einer Alzheimer-Demenz oder einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus bei Alzheimer-Krankheit vor [34, 36, 51]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat zuletzt im April 2021 in einem Evidenzbericht zu kognitivem Training und kognitiver Stimulation auf das Fehlen signifikanter Effekte eines kognitiven Trainings bzw. einer kognitiven Stimulation auf die Kognition und die Gedächtnisleistung von Teilnehmenden in bisherigen Studien hingewiesen [28].

Im Gegensatz zu medikamentösen Behandlungsansätzen werden bei der Untersuchung nicht-medikamentöser Ansätze auch verstärkt Menschen ohne kognitive Einschränkungen oder Menschen mit demenzspezifischem Risikoprofil in den Fokus genommen, oftmals ohne die Anwendung von Biomarkern [35]. Die Mehrheit der Interventionen zielt auf eine Reduzierung von Risikofaktoren ab, die neben Demenzerkrankungen auch andere Krankheiten zur Folge haben können. Hierdurch entsteht ein potenzieller zusätzlicher Nutzen für die Teilnehmenden.

4.4.3.1 Kognitiv gesunde Individuen und Risikopersonen ohne kognitive Symptomatik oder in Kombination mit Prä-Demenz-Betroffenen

Die niederländische Studie Prevention of Dementia by Intensive Vascular care (preDIVA) untersuchte an 3.526 demenzfreien Individuen den Einfluss eines strukturierten Monitorings kardiovasku-

lärer Risikofaktoren und einer gezielten Lebensstilberatung auf die Inzidenz von Demenzerkrankungen und die kognitive Funktion von Patientinnen und Patienten im Alter von 70 bis 78 Jahren. Die Teilnehmenden erhielten über einen Zeitraum von sechs Jahren eine quartalsweise Evaluation der Risikofaktoren in einer hausärztlichen Praxis sowie individuelle Beratung zur Optimierung ihres Risikoprofils. In der randomisierten und kontrollierten Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe in Bezug auf das Auftreten einer Demenz [61].

Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Studie *Healthy Ageing Through Internet Counseling in the Elderly (HATICE)*, die den Effekt einer Internet-gestützten Intervention auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die kognitive Entwicklung älterer Personen untersuchte. In der Studie, die ebenfalls auf einem randomisierten und kontrollierten Design basiert, erhielten 1.389 Teilnehmende über 65 Jahre Zugang zu einer Internet-Plattform. Dort erhielten sie Unterstützung bei der Planung und Umsetzung einer eigens für die Studie gestalteten Lebensstiländerung, u. a. durch ein persönliches Coaching. Die 1.335 Teilnehmenden der Kontrollgruppe erhielten Zugriff auf eine deutlich reduzierte Version der Online-Plattform. Im Ergebnis zeigte die Intervention einen moderaten Effekt auf das Herz-Kreislauf-Risikoprofil, nicht jedoch auf die kognitive Funktion der Teilnehmenden [53].

In der *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER-Study)* wurde der Effekt einer multimodalen Interventi-

on mit den Bestandteilen Ernährungsmanagement, körperliches und kognitives Training sowie Monitoring der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die kognitive Entwicklung älterer Menschen getestet. In dieser randomisierten und kontrollierten Studie wurden 2.654 Teilnehmende zwischen 60 und 77 Jahren mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Demenz in eine Interventions- und eine Kontrollgruppe aufgeteilt und über zwei Jahre beobachtet. Sie durchliefen regelmäßig eine neuropsychologische Testbatterie zur Überprüfung ihrer kognitiven Funktion. Im Ergebnis zeigte sich in beiden Gruppen eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit einzelner Domänen, die Interventionsgruppe verbesserte sich jedoch stärker als die Vergleichsgruppe [43]. Die FINGER-Studie stellt bislang den einzigen Nachweis eines möglichen Effekts einer multimodalen Lifestyle-Intervention auf die kognitive Funktion älterer Risikopersonen dar.

Auch in Deutschland wird aktuell der Einfluss ausgewählter Aktivitäten auf die Entwicklung von Demenzerkrankungen untersucht. In der randomisierten und kontrollierten *AgeWell-Studie* erhalten in fünf deutschen Studienzentren Menschen mit erhöhtem Demenzrisiko zwischen 60 und 77 Jahren für zwei Jahre eine Intervention, die aus mehreren Komponenten besteht. Diese umfassen ein strukturiertes kognitives und körperliches Training, Ernährungs- und Lebensstilberatung zum Management kardiovaskulärer Risikofaktoren, Optimierung der Medikation, Stärkung der sozialen Teilhabe sowie Unterstützung bei der Erkennung und Behandlung neuropsychiatrischer Symptomatik.

Mittels regelmäßiger neuropsychologischer Testungen werden die kognitive Funktion überwacht und Demenzmanifestationen identifiziert [68]. Die Studie läuft seit 2017 und wird voraussichtlich 2021 abgeschlossen werden.

4.4.3.2 Patientinnen und Patienten mit kognitiven Einschränkungen

Die französische Studie Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT) untersuchte den Einfluss von Omega-3-Fettsäuren mit und ohne zusätzliche multimodale Intervention auf Personen mit beginnenden leichten kognitiven Defiziten. Dafür wurden 1.680 Patientinnen und Patienten randomisiert in die Gruppen a) Intervention plus tägliches Fettsäurepräparat, b) Intervention plus Placebo, c) nur Fettsäurepräparat und d) nur Placebo unterteilt. Die Gruppen wurden über drei Jahre viermal in Bezug auf ihre kognitive Funktion getestet. Die Intervention bestand aus kognitivem und körperlichem Gruppentraining sowie Ernährungsbera-

tung. Es zeigte sich kein Unterschied im kognitiven Verlauf zwischen den einzelnen Gruppen [3].

Im Gegensatz dazu zeigte die Train the Brain Study einen positiven Effekt der Kombination von kognitivem und körperlichem Training auf die kognitive Entwicklung von Personen mit MCI. In dieser randomisierten, kontrollierten Studie erhielten 55 Teilnehmende mit MCI zwischen 65 und 89 Jahren über sieben Monate ein sechsstündiges kognitives Gruppentraining sowie ein dreistündiges Aerobic-Körpertraining pro Woche, während die 58 Teilnehmenden der Kontrollgruppe keinerlei zusätzliche interventionelle Behandlung erfuhren. Nach Ablauf der Studiendauer hatte sich die kognitive Leistung der Interventionsgruppe deutlich verbessert, während die Kontrollgruppe ein deutlich schlechteres kognitives Ergebnis zeigte als zu Beginn der Studie. Die geringe Gruppengröße und die fehlende aktive Kontrolle stellen allerdings Limitationen der Studie dar [39].

4.5 Referenzen

1. A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04437511. Abgerufen am 29.04.2021 unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511>.
2. Aisen PS, et al. AHEAD 3-45 Study Design: A Global Study to Evaluate Efficacy and Safety of Treatment with BAN2401 for 216 weeks in Preclinical Alzheimer's Disease With Intermediate Amyloid (A3 Trial) and Elevated Amyloid (A45 Trial). In: Alzheimer's Association International Conference 2020. ALZ.
3. Andrieu S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology 2017; 16(5): p. 377-389.
4. Bartels C, et al. Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care

- in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020(Preprint); p. 1-12.
5. Bateman RJ. Results of the DIAN-TU Prevention Trial of Solanezumab and Gantenerumab in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease** on-demand presentations accompany this session and are recommended viewing in advance. in 2020 Alzheimer's Association International Conference 2020. ALZ.
 6. Bhatt DL, et al. Beyond cardiovascular medicine: potential future uses of icosapent ethyl. *European Heart Journal Supplements* 2020; 22 (Supplement_J): p. J54-J64.
 7. Birks J, Evans JG. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of systematic reviews*, 2009(1).
 8. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2006(1).
 9. Birks JS, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006(3).
 10. Boada M, et al. P37 Trial design of the GRADUATE studies: Phase III, randomized, placebo-controlled studies evaluating gantenerumab in patients with early Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 2019; 130(8): p. e163-e164.
 11. Coric V, et al. Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: a randomized clinical trial. *JAMA neurology* 2015; 72(11): p. 1324-1333.
 12. Cummings J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2020; 6(1): p. e12050.
 13. Cummings J, et al. Anti-tau trials for Alzheimer's disease: a report from the EU/US/CTAD task force. *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 2019; 6(3): p. 157-163.
 14. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: current and future pharmacotherapy options. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 67(3): p. 779-794.
 15. Das B, Yan R. A close look at BACE1 inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *CNS drugs* 2019; 33(3): p. 251-263.
 16. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (25.1. 2016). Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Im Internet: www.dgn.org/leitlinien (Stand: 21.5. 2016), 2016.
 17. Doody RS, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(4): p. 341-350.
 18. Dysken MW, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014; 311(1): p. 33-44.
 19. Egan MF, et al. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(15): p. 1408-1420.
 20. Eisai Co. and Biogen Inc. – Eisai And Biogen to Discontinue Phase III Clinical Studies Of BACE Inhibitor Elenbecestat In Early Alzheimer's Disease [news release]. Tokyo and Cambridge, Massachusetts. September 13, 2019.
 21. Farina N, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017(1).
 22. FDA News Release – FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug. FDA Office of Media Affairs. Abgerufen am 09.06.2021 unter: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
 23. Garay RP, Grossberg GT. AVP-786 for the treatment of agitation in dementia of the Alzheimer's type. *Expert opinion on investigational drugs* 2017; 26(1): p. 121-132.
 24. GV1001 Subcutaneous(SC) for the Treatment of Moderate Alzheimer's Disease (AD); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03959553;. Abgerufen am 04.12.2020 unter: <https://clinicaltrials.gov/>

- ct2/show/NCT03959553?term=GV1001&draw=2&rank=1.
25. Haeberlein SB, et al. EMERGE and ENGAGE Topline Results: Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. In: Alzheimer's Association International Conference 2020. ALZ.
 26. Henley D, et al. Preliminary results of a trial of atabecestat in preclinical Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(15): p. 1483-1485.
 27. Hughes D, et al. Association of blood pressure lowering with incident dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2020; 323(19): p. 1934-1944.
 28. Imbimbo BP, Solfrizzi V, Panza F. Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? *Frontiers in aging neuroscience* 2010; 2: p. 19.
 29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Kognitives Training / kognitive Stimulation – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen. IQWiG-Berichte – Nr. 1083. Auftrag: V20-03A, Version: 1.1, Stand: 26.04.2021 (Abgerufen am 01.06.2021 auf: https://www.iqwig.de/download/v20-03a_kognitives-training-kognitive-stimulation_evidenzbericht_v1-1.pdf).
 30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.); Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B (Version 1.0, Stand: 29.9.2008); Köln, IQWiG 2008).
 31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.); Cholinesteraschemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A (Version 1.0, Stand: 7.2.2007) (Köln, IQWiG 2007).
 32. Ittner LM, Götz J. Amyloid- β and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2011; 12(2): p. 67-72.
 33. Jessen F. Handbuch Alzheimer-Krankheit: Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Versorgung – Prävention. Walter de Gruyter GmbH & Co KG. 2018
 34. Jia RX, et al. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2019; 19(1): p. 181.
 35. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2018; 14(11): p. 653-666.
 36. Li H, et al. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing research reviews* 2011; 10(2): p. 285-296.
 37. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell* 2019; 179(2): p. 312-339.
 38. Lynch SY, et al. BAN2401 In Early Alzheimer's Disease: A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group, 18-Month Study With An Open-Label Extension Phase To Confirm Safety And Efficacy (1567). 2020, AAN Enterprises.
 39. Maffei L, et al. Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study. *Scientific Reports* 2017; 7: p. 39471.
 40. Matilla-Mora R, Martínez-Piédrola RM. Effectiveness of occupational therapy and other non-pharmacological therapies in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Revista española de geriatría y gerontología* 2015; 51(6): p. 349-356.
 41. McShane R, et al. Memantine for dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, 2019(3).
 42. Morris GP, Clark IA, Vissel B. Questions concerning the role of amyloid- β in the definition, aetiology and diagnosis of Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 2018; 136(5): p. 663-689.
 43. Ngandu T, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a ran-

- domised controlled trial. *The Lancet* 2015; 385(9984): p. 2255-2263.
44. Novartis International AG – Novartis Q3 and 9M 2019 Condensed Interim Financial Report p. 18. Abgerufen am 04.12.2020 unter: <https://www.novartis.com/sites/www.novartis.com/files/2019-10-interim-financial-report-en.pdf>.
 45. O’Gorman C, et al. AXS-05 (Dextromethorphan/Bupropion): An Innovative Treatment in Clinical Development for Agitation Associated with Alzheimer’s Disease. *Alzheimer’s & Dementia* 2018; 14(7): p. P679.
 46. Ostrowitzki S, et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Archives of neurology* 2012; 69(2): p. 198-207.
 47. Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Pharmacological agents targeting γ -secretase increase risk of cancer and cognitive decline in Alzheimer’s disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer’s Disease* 2016; 53(4): p. 1395-1404.
 48. Peters R, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology* 2020; 94(3): p. e267-e281.
 49. Petersen RC, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): p. 126-135.
 50. Petersen RC, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(23): p. 2379-2388.
 51. Psaltopoulou T, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Annals of neurology* 2013; 74(4): p. 580-591.
 52. Raschetti R, et al. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4(11): p. e338.
 53. Richard E, et al. Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly (HATICE): a multinational, randomised controlled trial. *The Lancet Digital Health* 2019; 1(8): p. e424-e434.
 54. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(9).
 55. Schneider LS, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Archives of neurology* 2011; 68(8): p. 991-998.
 56. Sherman DS, et al. The efficacy of cognitive intervention in mild cognitive impairment (MCI): a meta-analysis of outcomes on neuropsychological measures. *Neuropsychology review* 2017; 27(4): p. 440-484.
 57. Tan MS, et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer’s disease* 2015; 43(2): p. 589-603.
 58. Tolar M, et al. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801 — the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer’s disease with potential for near term approval. *Alzheimer’s research & therapy* 2020; 12(1): p. 1-10.
 59. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992; 40(9): p. 922-935.
 60. Turner RS, et al. Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Biomarkers in Alzheimer’s Disease. *Annals of Neurology* 2020; 88:183–194
 61. van Charante EPM, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 388(10046): p. 797-805.
 62. Vassar R, et al. β -Secretase cleavage of Alzheimer’s amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 1999; 286(5440): p. 735-741.
 63. Wischik C, et al. Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1996; 93(20): p. 11213-11218.

64. Yang G, et al. Ginkgo biloba for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2016; 16(5): p. 520-528.
65. Yiannopoulou KG, et al. Reasons for failed trials of disease-modifying treatments for Alzheimer Disease and their contribution in recent research. *Biomedicines* 2019; 7(4): p. 97.
66. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of Central Nervous System Disease* 2020; 12: p. 1179573520907397.
67. Zhang HF, et al. An overview of systematic reviews of Ginkgo biloba extracts for mild cognitive impairment and dementia. *Frontiers in aging neuroscience* 2016; 8: p. 276.
68. Zülke A, et al. AgeWell.de – study protocol of a pragmatic multi-center cluster-randomized controlled prevention trial against cognitive decline in older primary care patients. *BMC Geriatrics* 2019; 19(1): p. 203.

5 Versorgung

*Dr. med. Doron B. Stein, Dr. med. Dr. phil. Jens Bohlken, Hans-Holger Bleß,
Prof. Dr. med. Gereon Nelles*

5.1 Zusammenfassung

Die Entwicklung im Bereich der Alzheimer-Forschung hin zu einer biomarker-gestützten Definition der Alzheimer-Krankheit, die eine frühzeitige präde-menzielle Diagnostik und ggf. Therapie erlaubt, spiegelt sich in den letzten Jahren deutlich stärker in internationalen sowie in deutschen Leitlinien und Empfehlungen wider. Während die für Deutschland maßgebliche S3-Leitlinie Demenzen von 2016 nur geringfügig auf die präde-menzielle Alzheimer-Krankheit eingeht, finden sich in der S1-Leitlinie Lumbalpunk-tion und Liquordiagnostik aus dem Jahr 2019 klare Hinweise auf die Interpretation von Biomarker-Ergebnissen im Kontext präde-menzieller neurodegenerativer Er-krankungen. International kursieren bereits seit 2011 Vorschläge zur Differenzial-diagnostik früher kognitiver Störungen, wenn auch zunächst für den Forschungs-kontext. Zuletzt haben die Konsensus-empfehlungen verschiedener italienischer Fachgesellschaften im Jahr 2020 konkrete Handlungsempfehlungen für die biomar-kerbasierte Differenzialdiagnostik der MCI in italienischen Memory-Kliniken veröffentlicht.

Die Versorgungsrealität in Deutsch-land lässt sich mit den aktuell gültigen S3-Leitlinienvorgaben vergleichen, die die Durchführung einer Alzheimer-spezifi-

schen Biomarker-Diagnostik als optionale Maßnahme und ausschließlich im Exper-tensetting empfehlen. ICD-10-Kodie-rungsdaten deuten darauf hin, dass aktuell nur ein Bruchteil (< 5 Prozent) der MCI-Betroffenen in der niedergelassenen Ver-sorgung eine kodierte Diagnose erhält. Eine biomarkergestützte Diagnostik von MCI-AD wird derzeit in weniger als ei-nem Prozent der Fälle durchgeführt. Diese bislang geringe Diagnoserate an MCI-AD ist am ehesten der aktuell noch fehlenden therapeutischen Konsequenz und der da-mit einhergehenden ethischen Problema-tik der Biomarker-Diagnostik geschuldet. In Memory-Kliniken werden insgesamt deutlich häufiger umfangreiche diagnosti-sche Maßnahmen zur Ursachenabklärung bei MCI durchgeführt. Dies liegt u. a. in der Studientätigkeit vieler Zentren be-gründet. In der stationären Versorgung spielt die frühe Alzheimer-Krankheit eine untergeordnete Rolle. Zwar weisen ca. 18 bis 40 Prozent der Krankenhauspatientin-nen und -patienten eine leichte kognitive Störung im Sinne der MCI auf, besondere Versorgungsbedarfe dieser Gruppe wur-den bislang jedoch nicht untersucht. Ins-gesamt lässt sich feststellen, dass diagnosti-sche Maßnahmen bei kognitiven Beein-trächtigungen zwar in der S3-Leitlinie beschrieben sind, in den verschiedenen

Sektoren aber unterschiedlich häufig durchgeführt werden. Vor allem die in der aktuell gültigen Leitlinie von 2016 lediglich unter bestimmten Voraussetzungen empfohlene Bestimmung von Alzheimer-spezifischen Biomarkern erfolgt nur in sehr geringem Umfang.

Die Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Demenzprävention können angesichts der derzeitigen Versorgungssituation zu einer Belastungsprobe für das Gesundheitssystem werden. Mögliche in Deutschland bevorstehende Zulassungen krankheitsmodifizierender Arzneimittel für prädemenzielle Alzheimer-Sta-

dien können es erfordern, die derzeit wenig berücksichtigten MCI-Betroffenen zu identifizieren und differenzialdiagnostisch zu untersuchen. Aufgrund der enormen Prävalenz der MCI hierzulande würden Diagnostik und Therapie bedeutsame Herausforderungen in der Versorgung darstellen. Dies gilt sowohl für die Versorgungskapazitäten als auch für die zu erwartende Kostenlast aufseiten der Krankenkassen. Innovative Versorgungskonzepte und digitale Technologien, z. B. als Screening-Support für Hausärztinnen und -ärzte, können bei der Bewältigung dieser Herausforderungen nützlich sein.

5.2 Einführung

Die Reform der Alzheimer-Definition hin zu einem Kontinuum (s. Kap. 1.2 „Terminologie“, Abb. 1) ist im Verhältnis zur über 100-jährigen Krankheitsgeschichte seit Erstbeschreibung eine relativ junge Entwicklung. Zudem hat eine biomarkergestützte Diagnosestellung zur Einordnung kognitiver Störungen in das Alzheimer-Kontinuum bislang keinerlei therapeutische Konsequenz. Beides führt dazu, dass das neuartige Krankheitskonzept eines Alzheimer-Kontinuums derzeit kaum in der Versorgung abgebildet wird. Dementsprechend ist die Datenlage hinsichtlich der Versorgungssituation der MCI-AD oder der milden Alzheimer-Demenz lückenhaft. Aus diesem Grund beschränkt sich das vorliegende Kapitel auf die Darstellung der Versorgung der syndromalen MCI und Demenz, unabhängig von ihrer Biomarkerpositivität, sodass das Konzept der Alzheimer-Krankheit als Kontinuum hier eher

in den Hintergrund tritt. Anhand der bislang vorliegenden Informationen erweist sich das Versorgungsgeschehen dennoch als überaus vielschichtig mit einer Vielzahl beteiligter Akteure in allen Sektoren.

Die Gliederung des Kapitels folgt dem Ziel der Aufarbeitung der Versorgungssituation mit Blick auf frühe Alzheimer-Formen. Zunächst wird der Soll-Status der Versorgung anhand bestehender deutscher und internationaler Leitlinien dargestellt. Anschließend erfolgt die Darstellung der tatsächlichen Versorgung in den einzelnen Sektoren sowie relevanter regulatorischer und ökonomischer Einflussfaktoren. Das Kapitel schließt mit einem Ausblick auf künftige Herausforderungen in der Versorgung sowie einem Überblick über innovative Versorgungsprojekte und ihre Rolle bei der Verschiebung der Versorgung hin zu frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit.

5.3 Leitlinien und Empfehlungen

Es existiert eine Reihe deutscher und internationaler Leitlinien sowie Konsensempfehlungen, die die MCI und die frühe Alzheimer-Krankheit auf unterschiedliche Weise berücksichtigen (Tab. 20). Die Inhalte überschneiden sich in ihrem Geltungsbereich sowie thematisch nur partiell und behandeln einzelne Aspekte mit unterschiedlicher Zielsetzung. So stellt beispielsweise die S3-Leitlinie Demenzen eine klare Handlungsorientierung für den praktischen Alltag in Deutschland dar, während die Diagnoseempfehlungen des NIA-AA für die Anwendung im Rahmen klinischer Forschung zum Einschluss von MCI-AD-Betroffenen in klinische Studien verfasst wurden.

In Deutschland wird die ambulante vertragsärztliche Versorgung durch den Bundesmantelvertrag für Ärzte geregelt, der als Vereinbarung zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und dem GKV-Spitzenverband (GKV: Gesetzliche Krankenversicherung) auf Basis des Fünften Sozialgesetzbuches allgemeine Regelungen zur Leistungserbringung (z. B. Arzneimittelverordnungen, Überweisungen und Krankenhauseinweisungen) sowie zur Abrechnung (inkl. Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]) und anderen Versorgungsangelegenheiten vorgibt. Er bildet die Grundlage für Kollektivverträge auf Landesebene, in denen die Details der vertragsärztlichen Versorgung, insbesondere zur Honorierung, festgehalten werden. Gemäß Bundesmantelvertrag sind vertragsärztliche Leistungen zur Abrechnung mit einer Diagnose basierend auf der ICD-10 zu versehen.

5.3.1 Fokus und Geltungsbereich

Wesentlich bei der Gegenüberstellung der Leitlinien sind die unterschiedlichen Geltungsbereiche und Zielsetzungen der Empfehlungen. Für den deutschen Versorgungsraum stellt (Stand Anfang 2021) die S3-Leitlinie Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) aus dem Jahr 2016 die maßgebliche Vorgabe zur Versorgung von Menschen mit MCI und Demenz und somit auch der Alzheimer-Krankheit dar. Speziell für den hausärztlichen Bereich gibt die Leitlinie Geriatriisches Basisassessment der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) anwendungsorientierte Empfehlungen für die Durchführung kognitiver Leistungstests im hausärztlichen Setting.

5.3.1.1 Deutsche Leitlinien und Empfehlungen

In Deutschland wird die MCI innerhalb der S3-Leitlinie in einem eigenen Kapitel thematisiert [22]. Die Leitlinie richtet den Fokus ihrer diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen auf die Demenz als klinisches Syndrom (Abb. 14). Der vorgeschlagene diagnostische Algorithmus zielt auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung potenziell zugrundeliegender verschiedenartiger Ursachen bei manifester Demenz ab. Der MCI widmet die Leitlinie ein eigenes Unterkapitel, ebenfalls mit syndromalem Fokus. Dort bleibt sie mit

Hinweis auf divergierende Definitionsgrundlagen der MCI hinsichtlich konkreter Empfehlungen zurückhaltend. Die Leitlinie verweist jedoch explizit auf die Diagnosekriterien der MCI im Kontext der Alzheimer-Krankheit aus dem NIA-AA, die das Konzept der MCI als Teil des

Alzheimer-Kontinuums untermauert. Auf eine Differenzialdiagnostik der MCI im prädemenziellen Stadium einer Alzheimer-Krankheit zur Abgrenzung anderer Ursachen wird dabei nicht weiter eingegangen. Eine Aktualisierung ist für 2021 angekündigt.

Tab. 20: Bedeutsame deutsch- und englischsprachige Leitlinien, Empfehlungen und Research Frameworks zur MCI und frühen Alzheimer-Krankheit.
Orange: deutschsprachig, blau: international/englischsprachig

Referenz	Jahr	Name	Führende Fachgesellschaft
Deuschl et al.	2016	S3 Leitlinie Demenzen	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Tumani et al.	2020	S1 Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN)
Petersen et al.	2001	Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology	American Academy of Neurology (AAN)
Winblad et al.	2004	Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment	International Working Group on Mild Cognitive Impairment
Dubois et al.	2007	Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria	International Working Group on Mild Cognitive Impairment
McKann et al., Albert et al., Sperling et al.	2011	The diagnosis of mild cognitive impairment / dementia due to Alzheimer's disease / Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease	National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA)

Referenz	Jahr	Name	Führende Fachgesellschaft
Feßler et al.	2017	Geriatrisches Assessment in der Hausarztpraxis	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM)
Petersen et al.	2018	Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology	American Academy of Neurology (AAN)
Jack et al.	2018	NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease	National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA)
Boccardi et al.	2020	Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients	Società Italiana di Neurologia per le Demenze

Im Gegensatz zur S3-Leitlinie gibt die S1-Leitlinie der DGN und Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie (DGLN) weitergehende Empfehlungen zur biomarkerbasierten Diagnostik und zur Interpretation der Analyseergebnisse [69].

Die DEGAM veröffentlichte im Jahr 2008 eine eigene Leitlinie Demenz. Die selbstgesetzte Gültigkeit der Leitlinie lief jedoch 2011 ab, es folgte keine Aktualisierung.

5.3.1.2 Internationale Leitlinien und Empfehlungen

Ähnlich wie die deutschen Leitlinien bezieht sich die amerikanische MCI-Practice-Guideline der AAN aus 2018 auf die MCI als klinisches Syndrom. Sie berücksichtigt auch nicht Alzheimer-basierte Ursachen und spricht konkrete evidenzbasierte Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie der MCI aus [57].

Das amerikanische NIA-AA (2011 und 2018) fokussiert sich im Vergleich

dazu auf die Alzheimer-Krankheit als Kontinuum sowie die Diagnosestellung in den frühen prädemenziellen und sogar präsymptomatischen Erscheinungsformen (s. Kap 1.2 „Terminologie“ und Kap. 3.8 „Fokus Biomarker“) [3, 37, 50, 64]. Die NIA-AA-Publikationen sind dabei jedoch nicht als Leitlinien oder Empfehlungen zu werten, sondern stellen einen Vorschlag zur Einstufung diagnostischer Befunde in verschiedenen Stadien des Alzheimer-Kontinuums für den Forschungskontext dar. Obwohl das NIA-AA-Framework vor allem an ein wissenschaftliches Umfeld adressiert ist, wird es zunehmend in deutschen Memory-Kliniken und Facharztpraxen angewendet [4].

In Europa gibt es aktuell nur die italienische Leitlinie, die erstmals einen konkreten diagnostischen Handlungsalgorithmus für die Differenzialdiagnostik der MCI in italienischen Memory-Kliniken vorschlägt [8].

In den USA wurde bereits 2001 von der AAN eine eigene Practice Guideline

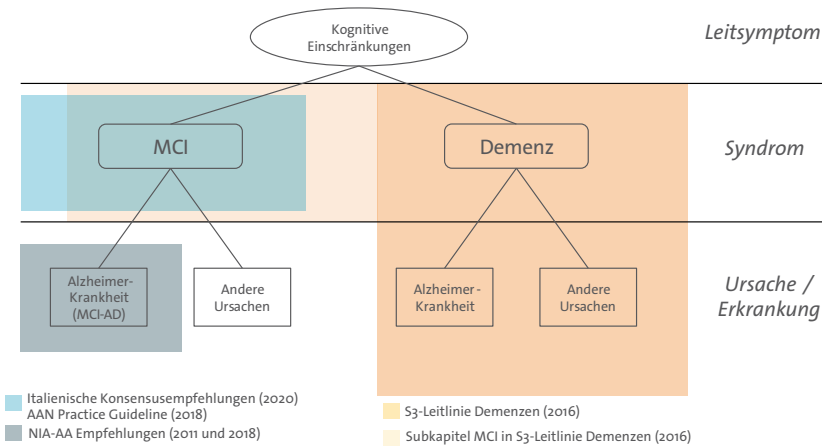


Abb. 14: Inhaltliche Geltungsbereiche ausgewählter Leitlinien, Empfehlungen und Frameworks. Die S3-Leitlinie Demenzen fokussiert sich primär auf die Demenz und ihre Ursachen, beinhaltet jedoch einen Abschnitt zum Syndrom MCI (Quelle: inav, eigene Darstellung).

für MCI veröffentlicht [58]. In der Folge wurden 2004 weitere MCI-spezifische Leitlinien von der International Working Group (IWG) herausgegeben [75]. Diese Entwicklung ist in Tabelle 20 dargestellt.

Die Geltungsbereiche der derzeit gültigen relevanten Leitlinien (national u. international) sind in Abbildung 14 dargestellt.

5.3.2 Empfehlungen für die Versorgung

Aktuell gibt es für die deutsche Routineversorgung in Haus- und Facharztpraxen keine konsentrierte Leitlinie für die Diagnose und Therapie der MCI. Es bleibt deshalb abzuwarten, in welchem Maße Vorgaben anderer internationaler Leitlinien in künftigen deutschen MCI-Leitlinien übernommen werden. Mit der Revi-

sion der S3-Leitlinie wurde bereits begonnen. Mit Ergebnissen ist vermutlich bis Ende 2021 zu rechnen.

Eine vergleichende Gegenüberstellung der Leitlinien wird im Folgenden für die diagnostisch fokussierten NIA-AA-Empfehlungen zur Diagnosestellung der Alzheimer-Krankheit (inkl. MCI-AD) aus den Jahren 2011 und 2018, die deutsche S3-Leitlinie Demenzen aus dem Jahr 2016 und die aktualisierte AAN Practice Guideline für MCI von 2018 vorgenommen. Diese veranschaulichen im Wesentlichen die Entwicklung der letzten zehn Jahre im Bereich der frühen Alzheimer-Krankheit. Richtungsweisend für zukünftige Leitlinien ist auch die italienische Konsensusempfehlung aus dem Jahr 2020 zur biomarkergestützten Ursachenfindung bei MCI-Betroffenen, deren diagnostische Empfehlungen hier ebenfalls berücksichtigt werden. Für die Darstel-

lung wird die geografische Einteilung verlassen und eine inhaltliche Unterteilung in die unterschiedlichen Stadien der Versorgung (diagnostische Maßnahmen und Therapie) angewendet.

Hinsichtlich der klinischen Diagnostik wird in allen Leitlinien und Empfehlungen darauf hingewiesen, dass diverse neurokognitive Testinstrumente mit vergleichbarer diagnostischer Wertigkeit zur Verfügung stehen. Die deutsche S3-Leitlinie von 2016 rät für die Feststellung einer MCI zudem von der Durchführung von Kurztests, wie MMSE oder Demenz-Detection (DemTec), aufgrund unzulänglicher Sensitivität oder Spezifität ab. Die italienischen Konsensusempfehlungen hingegen schlagen ein Kurz-Assessment mit gängigen Kurstests (MMSE, MoCA) bei Erstbesuch der Betroffenen vor. Beim ersten Folgebesuch wird dann die Durchführung einer umfassenden neuropsychologischen Untersuchung in Form des Uniform Data Sets (UDS-3, s. Kapitel 3 „Diagnostik“) unter Hinzunahme krankheitsspezifischer Tests, wie dem sogenannten Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) für Alzheimer-Demenz und der Analyse des Sozialverhaltens für frontotemporale Demenz, empfohlen.

Über klinisch-neurokognitive Testverfahren hinaus wird die Komplexität weiterer diagnostischer Maßnahmen wie der laborchemischen und radiologischen Biomarker-Testung von allen Leitlinien anerkannt. Die deutsche S3-Leitlinie Demenzen weist ebenso wie die AAN Practice Guideline MCI darauf hin, dass trotz einer Vielzahl von Einzelstudien zu Biomarkern bei der MCI bislang kein allgemein

anerkanntes Biomarker-Verfahren etabliert wurde. Beide Leitlinien empfehlen daher im Falle einer unklaren Befundlage bzw. für eine umfassende Beratung zu Biomarkern die Weiterleitung zu einer Expertin bzw. einem Experten. Dem widerspricht die deutsche S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. Dort werden die Liquormarker A β 1-42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau-181 als klinisch validiert und etabliert beschrieben und für die Alzheimer-Diagnostik empfohlen. Auch die italienischen Konsensusempfehlungen schlagen hier neue Wege ein und empfehlen bei Verdacht auf Alzheimer-Krankheit bereits im MCI-Stadium die Durchführung konkreter Biomarker-Untersuchungen (FDG-PET, Liquoruntersuchung, Amyloid-PET) in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Voruntersuchungen und dem Alter der Betroffenen. Dies ist vor allem deshalb bemerkenswert, da zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Empfehlungen im Jahr 2020 noch keine krankheitsmodifizierende Therapieoption für das MCI-Stadium der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung stand. Von den Autorinnen und Autoren wird dies damit begründet, dass die differenzialdiagnostische Abklärung der Ursache bei Betroffenen mit MCI die Anwendung interventioneller oder experimenteller Therapieansätze ermöglicht, die einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität sowie die Krankheits- und Kostenlast der Betroffenen haben kann.

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der MCI werden weder im zuletzt veröffentlichten AAN-Leitlinien-Update noch in den diagnostisch ausgerichteten italienischen Konsensusempfehlun-

gen oder in anderen englisch- oder deutschsprachigen Leitlinien ausgesprochen. In diesem Zusammenhang wird wiederholt auf eine fehlende Evidenzgrundlage für bestehende Präparate hingewiesen.

Hinsichtlich der nicht-medikamentösen Therapie zeigt sich eine leichte Abweichung zwischen der deutschen S3-Leitlinie

und der AAN Practice Guideline von 2018. Während Deuschl et al. auf fehlende Evidenz für nicht-medikamentöse Therapieansätze hinweisen, spricht die amerikanische Practice Guideline eine Empfehlung für regelmäßige körperliche Ertüchtigung sowie für kognitives Training und die Behandlung weiterer, simultan vorliegender psychiatrischer Symptome aus.

5.4 Ambulante Versorgung

Die Patientenpfade für Menschen mit ersten kognitiven Auffälligkeiten sind derzeit nicht durch Leitlinienvorgaben oder Diagnose- oder Behandlungspfade strukturiert. Im ambulanten Sektor kann der (diagnostische) Weg sehr wenige Interaktionen (z. B. ausschließlich mit der Hausärztin bzw. dem Hausarzt), aber auch eine Vielzahl von Arztbesuchen und Schnittstellen bedeuten (z. B. mit Fachärztinnen und -ärzten für Neurologie, Psychiatrie und Psychosomatik, Geriatrie, Neuropsychologie, Radiologie). Neben niedergelassenen Haus- und Facharztpraxen nehmen auch sogenannte Memory-Kliniken an der Versorgung teil, deren Fachambulanzen von psychiatrischen, neurologischen oder geriatrischen Kliniken betrieben werden. Der Einstieg in die Versorgung findet für die Betroffenen meist in niedergelassenen Haus- oder Facharztpraxen statt. Spezialisierte Facharztpraxen sowie Memory-Kliniken nehmen als „Point of Contact“ zu einem späteren Zeitpunkt im Versorgungsprozess spezialisierte diagnostische Maßnahmen vor. Die therapeutische Betreuung erfolgt wiederum in niedergelassenen Praxen oder ebenfalls in der Memory-Klinik.

Diagnostische und therapeutische Maßnahmen können ambulant erfolgen und werden dort auch durchgeführt. Beteiligt sind vor allem hausärztliche und neurologische Praxen sowie Gedächtnisambulanzen in Memory-Kliniken, während laborärztliche und radiologische Leistungserbringer nur konsiliarisch im Rahmen der apparativen diagnostischen Abklärung mit einbezogen werden. In den vergangenen Jahren scheint vor allem die MCI als Syndrom zudem stärker in den Fokus niedergelassener Ärztinnen und Ärzte gerückt zu sein: Eine Analyse vertragsärztlicher Abrechnungsdaten ergab zwischen 2009 und 2017 einen Anstieg ambulant kodierter MCI-Diagnosen um 230 Prozent [17]. Wie in Kap. 2 „Epidemiologie“ beschrieben, bildet der Anstieg jedoch nicht die geschätzte tatsächliche Prävalenz der MCI in Deutschland ab. Der Anstieg der Häufigkeit diagnostischer Verfahren bei neuerkrankten MCI-Betroffenen kann als Indiz für eine erhöhte Sensibilisierung von Patientinnen und Patienten sowie Ärztinnen und Ärzten für das Krankheitsbild MCI angesehen werden.

Neben der Diagnosestellung im ambulanten Sektor zeigt sich in der Behandlungsbeteiligung unterschiedlicher Arztgruppen ein heterogenes Bild. Während der überwiegende Anteil an MCI-Betroffenen im Jahr 2016 ausschließlich in hausärztlichen (46,7 Prozent) oder neuropsychiatrischen (38,2 Prozent) Praxen behandelt wurde, war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer gemeinsamen Betreuung durch Haus- und Facharztpraxis vergleichsweise gering (15,2 Prozent). Dabei scheinen vor allem Hausärztinnen und -ärzte einen zunehmenden Anteil an der ambulanten Betreuung von MCI-Betroffenen zu leisten. Ihr Anteil an der Behandlung von MCI-Patientinnen und -Patienten stieg von 35 Prozent im Jahr 2011 auf 62 Prozent im Jahr 2016 an [63].

5.4.1 Hausärztliche Versorgung

Hausärztinnen und Hausärzte sind für viele ältere Menschen die primäre Bezugsperson in gesundheitsrelevanten Aspekten des täglichen Lebens. Sie nehmen eine Schlüsselrolle ein in der Prävention und Diagnosestellung von MCI und Alzheimer-Krankheit sowie der klinischen Überwachung einer MCI hinsichtlich einer Progression zur Demenz. In den letzten Jahren zeigte sich insbesondere im hausärztlichen Bereich ein starker Anstieg an MCI-Neudiagnosen. Die Anzahl im Rahmen der ärztlichen Dokumentation als neu erkrankt kodierter MCI-Patientinnen und -Patienten stieg dort im Zeitraum 2011 bis 2016 bundesweit von 3.847 auf 18.184 pro Jahr (+372,7 Prozent) an, während unter neu-

ropsychiatrischen Fachärzten nur eine leichte Steigerung von 15,5 Prozent zu verzeichnen war [63]. Der stärkste Anstieg der MCI- und Demenz-Neudiagnosen in hausärztlichen Praxen zeigte sich ab dem Jahr 2013 [12, 15].

Es werden von der Arbeitsgruppe vorrangig zwei Erläuterungen dieser Zeitmarke im Jahr 2013 angeführt. Einerseits wurden zu Beginn des Jahres 2013 das geriatrische Basisassessment in der hausärztlichen Versorgung und der hausärztlich-geriatrische Betreuungskomplex als neue abrechnungsfähige Gebührenordnungspositionen (GOP 03360 und 03362) im EBM verankert, die für MCI- und Demenz-Patientinnen und -Patienten eine Zusatzvergütung von max. ca. 90 Euro pro Jahr bedeutet. Andererseits wurde ab 2013 zunächst mit der Einführung der Pflegestufe 0 für Demenzkranke im Leistungssystem der Pflegeversicherung und ab 2015 mit der Umstellung der Pflegestufen auf Pflegegrade die kognitive Beeinträchtigung bei der Bedürftigkeitsprüfung für Demenzkranke berücksichtigt, was zu einem deutlichen Anstieg der Pflegebedürftigenzahl führte [23, 52, 62].

Trotz steigender Diagnoseraten bleibt die in niedergelassenen Praxen kodierte MCI-Prävalenz (sogenannte Behandlungsprävalenz) weit hinter der geschätzten tatsächlichen Prävalenz in der Bevölkerung zurück (s. auch Kap. 2.7 „Kodierprävalenz in der ambulanten Versorgung“). Der Anteil der im Rahmen der ärztlichen Dokumentation als prävalent kodierter MCI-Fälle in niedergelassenen Hausarztpraxen beläuft sich auf 0,08 bis 0,482 Prozent [12, 13]. Im Vergleich dazu beobachtete eine Studie unter

deutschen Hausärztinnen und -ärzten eine tatsächliche MCI-Prävalenz von 15 bis 25 Prozent innerhalb der jeweiligen praxispezifischen Patientenpopulationen [47]. Dass Hausärztinnen und -ärzte bei Weitem nicht alle MCI-Fälle identifizieren, zeigt nicht nur die Diskrepanz zur geschätzten Bevölkerungsprävalenz. Studien unter deutschen Hausarztpraxen zeigten auch, dass diese das Vorliegen der MCI bei ihren Patientinnen und Patienten ohne Anwendung kognitiver Testverfahren deutlich unterschätzen. In der German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (Age-CoDe) stellten Hausärztinnen und -ärzte eine MCI bei ihren Patientinnen und Patienten nur in 11 bis 12 Prozent der Fälle fest [42]. Die Wahrnehmung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch Hausärztinnen und -ärzte ist vielmehr beeinflusst durch die Dauer der vorangehenden Arzt-Patient-Beziehung, den Bildungsgrad der Patientinnen und Patienten sowie nicht-kognitiven Komorbiditäten, insbesondere Depression und alltags einschränkende Erkrankungen [42, 55, 56]. Bei Anwendung neuropsychologischer Testverfahren wie MMSE zeigen Hausärztinnen und -ärzte in anderen EU-Staaten hingegen nur geringfügige Unterschiede in der Detektion positiver MCI-Fälle im Vergleich zu Neuropsychologinnen und -psychologen sowie Referenzzentren [27, 59].

Die Position von Hausärztinnen und -ärzten hinsichtlich einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie von allgemeinen Demenzerkrankungen ist zwiespältig. Einerseits existieren Hinweise, dass deutsche Hausärztinnen und -ärzte unter-

schiedliche Demenzformen im Kontrast zur MCI differenziert wahrnehmen. In der DelpHI-MV-Studie (Demenz: lebensweltorientierte und personenzentrierte Hilfen in Mecklenburg-Vorpommern) wurden 6.838 Patientinnen und Patienten in 136 Hausarztpraxen systematisch mittels kognitiver Testung auf Demenz untersucht. Die behandelnden Hausärztinnen und -ärzte werteten die kognitive Kurztestung zu knapp 90 Prozent als Unterstützung [45, 67]. Interviews mit deutschen Hausärztinnen und -ärzten konnten zudem zeigen, dass diese etwa zur Hälfte positive Auffassungen hinsichtlich einer Demenzprävention vertreten. Dabei werden von den meisten Allgemeinmedizinerinnen und -medizinerinnen sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen als elementare Behandlungsansätze gewertet. Gleichzeitig steht ein großer Teil der Hausärztinnen und -ärzte präventiven Ansätzen skeptisch gegenüber. Unter diesen ist die Wahrnehmung einer geringen (Selbst-)Wirksamkeit hinsichtlich ihrer Rolle bei Demenzfrüherkennung und -prävention verbreitet [72]. Wie eine weitere Befragungsstudie derselben Autorinnen und Autoren zeigt, bestehen zudem Unsicherheiten hinsichtlich diagnostischer Maßnahmen, insbesondere gegenüber der Effektivität und Anwendbarkeit kognitiver Testverfahren [73]. Die größten Hürden für Hausärztinnen und -ärzte bei der Versorgung von Demenz-Betroffenen sind geringe Selbstwirksamkeitserwartungen, multiple Differenzialdiagnosen, ein eingeschränktes Arzt-Patient-Verhältnis, unzureichende Vergütung, geringe Einbeziehung des Praxisperso-

nals, fehlende geriatrische Weiterbildung und eine eingeschränkte Zusammenarbeit mit regionalen Versorgungsangeboten. Zudem scheinen Hausärztinnen und -ärzte das Fehlen einer therapeutischen Konsequenz als Hindernis bei der Versorgung von Demenz-Betroffenen wahrzunehmen [71].

In Übereinstimmung mit der dargestellten Skepsis gegenüber der Versorgung von Demenz-Betroffenen zeigt eine Umfrage unter Hausärztinnen und -ärzten aus dem Jahr 2015, dass diese die ambulante Versorgung von Demenz-Betroffenen vor allem in therapeutischen Belangen lieber den Fachärztinnen und -ärzten überlassen. Von 400 befragten Hausärztinnen und -ärzten gab der Großteil an, dass die demenzspezifische Therapie durch Fachärztinnen und -ärzte (60 Prozent) oder Gedächtnissprechstunden (12 Prozent) durchgeführt werden sollte [16].

Trotz der beschriebenen Zurückhaltung hinsichtlich Demenzvorbeugung, Diagnostik und Therapie unter Hausärztinnen und -ärzten scheint deren klinische Einschätzung des kognitiven Status einen Wert für die Voraussage einer Demenzentwicklung zu haben. In der weiter oben beschriebenen AgeCoDe-Studie wurde der kognitive Status von 3.201 Hausarzt-patientinnen und -patienten über zwölf Jahre evaluiert. Es zeigte sich, dass die klinische Ersteinschätzung der Hausärztinnen und -ärzte hinsichtlich der zukünftigen kognitiven Entwicklung ihrer Patientinnen und Patienten zu Beginn der Beobachtungszeit signifikant mit der tatsächlichen Demenzentwicklung innerhalb von drei Jahren sowie mit der de-

menzfreien Überlebensrate nach zwölf Jahren übereinstimmte. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Bedeutung individualisierter Risikoeinschätzungen für Demenzerkrankungen stufen die Autorinnen und Autoren die hausärztliche Einschätzung somit als wichtigen Parameter neben anderen Risikobewertungs-Instrumenten, wie kognitive Testverfahren, ein [54].

Hinsichtlich der tatsächlichen Leistungserbringung bestehen unter deutschen Hausärztinnen und -ärzten Unterschiede in der sogenannten diagnostischen Leistungsdichte, d. h. in der Häufigkeit durchgeführter diagnostischer Leistungen, bei MCI-Erkrankten einerseits und Demenzerkrankten andererseits. Bemerkenswert dabei ist, dass MCI-Betroffene mehr diagnostische Maßnahmen erhalten als Demenz-Betroffene. Dies wurde in mehreren Studien mit unterschiedlicher Datengrundlage gezeigt: Eine Auswertung von Daten mit 4.700 nach Alter, Geschlecht und Praxis abgeglichenen MCI-Demenz-Patientenpaaren ergab für MCI-Patientinnen und -Patienten deutlich mehr diagnostische Maßnahmen als für Demenz-Erkrankte [13]. Eine Auswertung vertragsärztlicher Abrechnungsdaten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (Zi) zeigte für 18.000 MCI- und 146.000 Demenzpatientinnen und -patienten im selben Beobachtungszeitraum ebenfalls eine höhere Leistungsdichte unter MCI-Betroffenen für Labortestungen. Für Bildgebungsverfahren und die Durchführung neurokognitiver Tests ließen sich vergleichbare Durchführungsraten feststellen (Tab. 21) [63].

Tab. 21: Ambulante Leistungsdichte diagnostischer Maßnahmen für MCI und Demenz.

Studie	Datenquelle		Beobachtungs- zeitraum		Grundgesamtheit	
Bohlken, Kostev (2019)*	Disease Analyser Datenback (IQVIA GmbH)		2016/2017		Ca. 4 Mio. Haus- u. FA-Patienten	
	Hausarzt		Neuropsychiatrischer Facharzt			
	MCI	Demenz	MCI		Demenz	
Neuropsychologische Testung	63,0 %	34,0 %	54,2 %		35,8 %	
Labortestung**	65,2 %	29,9 %	8,4 %		3,0 %	
Bildgebung	27,5 %	11,1 %	40,9 %		21,7 %	
Lumbalpunktion	< 0,2 %	< 0,2 %	0,5 %		0,3 %	
Studie	Datenquelle		Beobachtungs- zeitraum		Grundgesamtheit	
Schulz et al. (2019)*	Abrechnungsdaten nach §295 SGB V (Zi)		2016/2017		Ca. 38 Mio. GKV-Patienten	
	Hausarzt		Neuropsychiatrischer Facharzt		Haus- u. Facharzt	
	MCI	Demenz	MCI	Demenz	MCI	Demenz
Neuropsychologische Testung	77,4 %	77,5 %	70,6 %	76,7 %	83,5 %	88,0 %
Labortestung	96,6 %	93,0 %	97,2 %	94,8 %	98,0 %	96,3 %
Bildgebung	16,4 %	15,7 %	53,3 %	52,1 %	57,2 %	52,0 %
Lumbalpunktion	< 0,2 %	< 0,2 %	< 0,2 %	0,7 %	< 0,2 %	0,67 %

* Studien beziehen sich auf GKV-Patientinnen und -Patienten und lassen aufgrund der kassen-spezifischen Datengrundlage keine Aussagen über Privatpatientinnen und -patienten zu.

** Beinhaltet nur Laboranforderungen an externe Labore. Anforderungen in gemeinschaftlichen Praxis- bzw. Labornetzwerken wurden nicht berücksichtigt.

5.4.2 Fachärztliche Versorgung

5.4.2.1 Rolle neurologischer und psychiatrischer (neuropsychiatrischer) Fachdisziplinen

Eine differenzierte Betrachtung der MCI bzw. der Versorgung früher Alzheimer-

Stadien durch Fachärztinnen und -ärzte für Neurologie im Vergleich mit Fachärztinnen und -ärzten für Psychiatrie und Psychotherapie ist aufgrund mangelhafter Datenlage nicht möglich. In epidemiologischen oder Versorgungsforschungsstudien werden in der Regel beide Disziplinen gemeinschaftlich im Fach Neuropsy-

chirurgie oder als Nervenärztinnen und -ärzte berücksichtigt.

Im Gegensatz zu ihren hausärztlichen Kolleginnen und Kollegen (+ 373 Prozent) wurde bei neuropsychiatrischen Fachärztinnen und -ärzten zwischen 2011 und 2016 ein wesentlich geringerer Anstieg der MCI-Neudiagnosen von 16 Prozent beobachtet. Eine Änderung der EBM-Systematik mit wesentlichen Änderungen in der GOP-Struktur wie bei Hausärztinnen und -ärzten im Jahr 2013 war für das fachärztliche Abrechnungssystem nicht zu verzeichnen. Stattdessen begründen die Autorinnen und Autoren der o. g. Studien die geringere Zuwachsrates an Neudiagnosen mit einem bereits seit vor 2010 bestehenden Trend zur frühen diagnostischen Abklärung kognitiver Symptomatik, erkennbar sowohl in der fachärztlichen S3-Leitlinie Demenzen von 2010 und 2016 als auch in der Versorgung innerhalb fachärztlich geleiteter Gedächtnissprechstunden in Demenzambulanzen [31].

Auch im fachärztlichen Bereich zeigt sich ein Mehr an diagnostischen Tests unter MCI-Betroffenen im Vergleich zu Demenz-Betroffenen. Sowohl Labortestungen (MCI: 97,2 Prozent, Demenz: 94,8 Prozent) als auch bildgebende Diagnostik (Durchschnitt MCI: 47,1 Prozent, Demenz: 36,9 Prozent) werden bei MCI-Betroffenen häufiger durchgeführt. Gleichzeitig erscheinen die fachärztlichen Durchführungsrates neurokognitiver Tests sowohl für MCI (54,2 bis 70,6 Prozent) als auch für Demenzen (35,8 bis 76,7 Prozent) äußerst niedrig [13, 63]. Vor diesem Hintergrund weisen die Autorinnen und Autoren der o. g.

Studien hinsichtlich der Testverfahren auf die Schwächen der GOP-basierten Daten hin. So kann bei einer Analyse von GOP z. B. nicht zwischen einfachen und aufwendigen neuropsychologischen Testverfahren unterschieden werden. Lumbalpunktionen in der Differenzialdiagnostik des MCI-Diagnoseverfahrens scheinen in der ambulanten Facharztversorgung eine untergeordnete Rolle zu spielen, auch wenn Punktionen meist im Leistungsangebot auf den Online-Präsenzen der meisten neuropsychiatrischen Praxen zu finden sind. Beide oben angeführten Studien berichten hingegen Untersuchungs-rates von nahezu Null, sowohl für MCI als auch für Demenzen. Als mögliche Gründe führen die Autorinnen und Autoren der Studien fehlende Therapieoptionen im Prä-Demenz-Stadium an sowie die anhaltende Diskussion um die Chancen und Risiken von Biomarker-Untersuchungen in jenen Stadien (s. Kap. 3.8.3 „Biomarker in frühen Alzheimer-Stadien“). Darüber hinaus verweisen sie auf die unterschiedliche Bereitschaft zu Lumbalpunktionen, die bei Betroffenen in universitären Memory-Kliniken höher ist als in niedergelassenen Facharztpraxen [11].

In der ambulanten Versorgung von MCI- und Demenz-Betroffenen spielen Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzweiterbildung Geriatrie eine untergeordnete Rolle, da sie im niedergelassenen Bereich in weitaus geringerer Zahl tätig sind als Haus- oder Nervenärztinnen und -ärzte. Die Ärztestatistik 2019 zählt deutschlandweit 620 ambulant tätige Ärztinnen und Ärzte mit entsprechender Qualifikation (im ambulanten Vergleich die vertre-

tenen Fachrichtungen: 2.237 Neurologie, 4.546 Psychiatrie und Psychotherapie sowie 54.819 an der hausärztlichen Versorgung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte). Die restlichen 1.815 geriatrisch qualifizierten Ärztinnen und Ärzte sind im stationären Sektor beschäftigt [19].

Das spärliche Angebot ambulant tätiger geriatrischer Ärztinnen und Ärzte wird seit einigen Jahren zunehmend als Problem wahrgenommen. Pilotkonzepte mit geriatrischen Schwerpunktpraxen und integrierten Versorgungsangeboten rücken stärker in den Fokus des öffentlichen Interesses [60, 68]. Damit einher geht die Tendenz, MCI auch als geriatrische Erkrankung mit frühzeitiger Diagnosestellung und Interventionsbedarf zu begreifen [66, 77].

5.4.3 Memory-Kliniken

Der Begriff Memory-Kliniken wird im Allgemeinen verwendet für ambulante, teilstationäre oder stationäre Einrichtungen zur Diagnostik und Therapie von Demenzerkrankungen. Diese sind kein einheitliches Konstrukt, die Bezeichnung stellt stattdessen einen Sammelbegriff für sehr unterschiedliche Organisationsformen dar, wie z. B. Universitätsambulanzen, Institutermächtigungen oder Psychiatrische Institutsambulanzen (PIA). Alternative geläufige Begrifflichkeiten sind Gedächtnissprechstunden, Gedächtnisambulanzen oder Demenz- bzw. Alzheimer-Ambulanzen.

Ca. 32 Prozent der Memory-Kliniken sind an Unikliniken angebunden, weitere 30 Prozent an Akutkrankenhäuser und 19 Prozent an psychiatrische Einrichtungen,

wie eine Befragung von 78 deutschen Memory-Kliniken aus dem Jahr 2012 ergab [48]. Der restliche Anteil der Einrichtungen ist an Arzt- bzw. Gemeinschaftspraxen, Rehabilitationseinrichtungen oder andere Einrichtungen, wie Demenzberatungsstellen und Gesundheitsämter angebunden. In 95 Prozent der Kliniken waren neuropsychiatrische Fachärztinnen und -ärzte und in 88 Prozent Neuropsychologinnen und -psychologen als führende medizinische Leistungserbringer vertreten. Konkrete diagnostische Leistungsangebote bilden in den meisten Kliniken das gesamte neuropsychologische und radiologische Spektrum ab. Dabei wird laut den Umfrageergebnissen in über 90 Prozent der Kliniken das gesamte Spektrum etablierter klinischer Testbatterien genutzt. Radiologisch werden Magnetresonanztomographie (MRT, 89 Prozent der Kliniken), Computertomographie (CT, 80 Prozent), Positronen-Emissions-Tomographie (PET, 52 Prozent) und Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT, 38 Prozent) angewandt. Die Angaben schließen dabei extern durchgeführte Bildgebung mit ein. Das Angebot zur diagnostischen Lumbalpunktion wurde in der Studie nicht abgefragt. Therapeutisch werden laut Studie neben Arzneimitteltherapien (95 Prozent der Kliniken) auch kognitives Training (ca. 68 Prozent), körperliches Training (ca. 48 Prozent), Ergotherapie (ca. 42 Prozent), autobiografische Arbeit (ca. 29 Prozent) und künstlerische Therapie (ca. 22 Prozent) angeboten. Die angeführten Häufigkeiten sind nicht diagnosespezifisch [48]. Der überwiegende An-

teil an Patientinnen und Patienten in Memory-Kliniken wird durch niedergelassene Haus- und Fachärztinnen und -ärzte überwiesen. Diverse Studien berichten durchschnittliche Wartezeiten bis zum Ersttermin von vier bis sieben Wochen. Anschließende diagnostische Abklärungen dauern ebenfalls ca. vier Wochen [2, 41, 48].

Eine weitere Umfrage unter 132 Einrichtungen mit demenzspezifischem Angebot aus dem Jahr 2019 zeigt, dass Memory-Kliniken bzw. Gedächtnisambulanzen über die universitäre Versorgung hinaus weit verbreitet sind. So waren von den 132 befragten Einrichtungen 96 (72 Prozent) nicht-universitäre Versorgungseinrichtungen. 69 Einrichtungen (52 Prozent) betrieben eine eigene Spezialambulanz, während in 32 Einrichtungen (24 Prozent) das Angebot in den allgemeinen Ambulanzen vorgehalten wurde. Auch in dieser Umfrage wurde berichtet, dass die Zuweiser überwiegend Hausärztinnen und -ärzte (55 Prozent) und neuropsychologische Fachärztinnen und -ärzte (21 Prozent) waren, während 17 Prozent der Patientinnen und Patienten sich selbstständig vorstellten. Die Wartezeit auf einen Termin wurde hier im Durchschnitt nur mit 2,5 Wochen angegeben [43]. Das therapeutische Angebot war in der vorliegenden Studie hingegen wesentlich geringer ausgeprägt als in der o. g. Umfrage von 2012 (kognitives Training: 12 Prozent, Physiotherapie: 9 Prozent, Psychotherapie: 13 Prozent, Logopädie: 3 Prozent, Ergotherapie: 25 Prozent, Soziotherapie: 4,5 Prozent, Musiktherapie: 3 Prozent, klinische Studien: 21 Prozent) [51].

Bemerkenswert ist in dieser Umfrage zudem, dass 107 Kliniken (81 Prozent) angaben, umfassende Liquordiagnostik (d. h. die Bestimmung der Alzheimer-Biomarker im Nervenwasser der Patientinnen und Patienten) zur Früherkennung von Demenzen anzuwenden.

Diese Größenordnung wird bestätigt durch eine weitere Umfrage unter 98 Demenzzentren (Krankenhäuser und Memory-Kliniken) aus dem Jahr 2020 (Abb. 15) [4]. In dieser bestätigten 65 Prozent der Einrichtungen den Einsatz von Biomarker-Untersuchungen im Liquor bei der Routinediagnostik der MCI sowie zu 35 Prozent bei subjektiven kognitiven Defiziten (SCD). Zentren mit neurologischem Schwerpunkt berichteten, dass sie die Liquordiagnostik mit 84 Prozent wesentlich häufiger einsetzen als psychiatrische Zentren (61 Prozent). 54 Prozent der befragten Einrichtungen sahen in der Liquoruntersuchung einen diagnostischen Wert. Im Vergleich nutzten laut Umfrage nur 18 Prozent der Einrichtungen eine PET zur Diagnosestellung der MCI und nur acht Prozent zur Diagnostik der SCD, auch wenn dieses verfügbar und von der Krankenkasse erstattet worden wäre.

Die Autorinnen und Autoren vermuten, dass diese Diskrepanz durch die eingeschränkte Erfahrung mit PET-Untersuchungen und die fehlenden Informationen zu Tau-spezifischen Veränderungen zu begründen sei, die sich stattdessen mittels Liquordiagnostik ermitteln lasse. Darüber hinaus zeigten sich starke Unterschiede in der Interpretation der Biomarker hinsichtlich der Prognose von MCI-/SCD-Betroffenen. Mit Ausnahme der

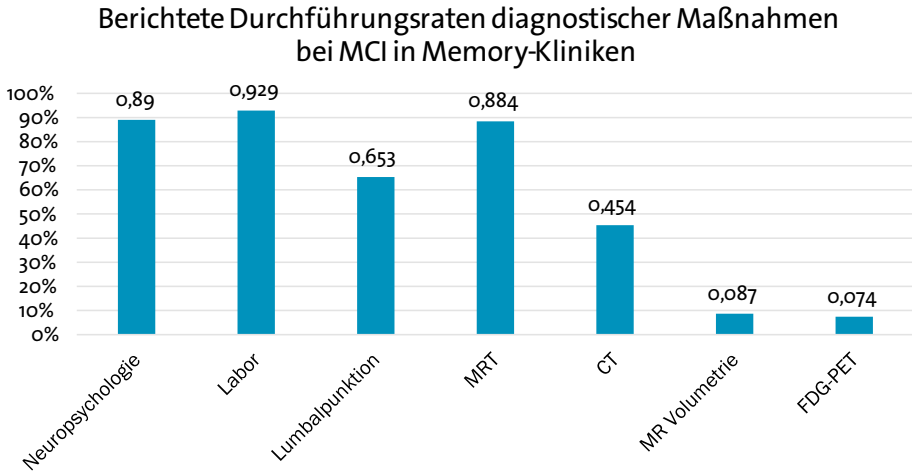


Abb. 15: Durchschnittliche berichtete Durchführungsraten einzelner diagnostischer Maßnahmen (nach Bartels et al. [4])

Konstellation dreifach positiver Biomarker (positives β -Amyloid, positives Tau, positive Nervenschädigung) ergab sich für Konstellationen mit zwei- oder einfach positiven Biomarkern ein ausgesprochen heterogenes Bild hinsichtlich der Einschätzung des individuellen Risikos einer bevorstehenden Alzheimer-Demenz. Dies ist in den Augen der Autorinnen und Autoren der Studie besonders problematisch, da auf Basis der Biomarker Therapieentscheidungen getroffen werden.

So verschreiben bei dreifach biomarkerpositiver MCI 40 Prozent der befragten Einrichtungen Acetylcholinesterase-Hemmer (AChE-Hemmer, s. Kap. 4.3.1.1 „Acetylcholinesterase-Hemmer“), sieben Prozent Memantin und 13 Prozent nicht-medikamentöse Behandlungen (Abb. 16) Bei anderen Biomarker-Konstellationen werden seltener Arzneimittel verschrieben,

jedoch erhalten immerhin bis zu 20 Prozent der MCI-Diagnostizierten mit negativem Amyloid und positivem Tau sowie Nervenschädigung AChE-Hemmer. Dies geht über existierende Leitlinien hinaus, in denen der Einsatz von Arzneimitteln bei MCI und SCD aufgrund der unzureichenden Qualität vorhandener Evidenz zur Wirksamkeit nicht empfohlen wird (s. Kap. 5.3 „Leitlinien und Empfehlungen“). Der Einsatz entsprechender Präparate unterliegt damit den Bedingungen des Off-label-use. In der Regel werden derartige Indikationsstellungen von den Kostenträgern nicht übernommen. Darüber hinaus trägt die verordnende Institution die Produkthaftung und geht so ein mögliches Risiko ein.

Die unterschiedlichen Durchführungsraten diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen zwischen niedergelassenen Haus- und Facharztpraxen und

Berichtete Durchführungsraten therapeutischer Maßnahmen in Memory-Kliniken bei MCI und verschiedenen Biomarker-Profilen

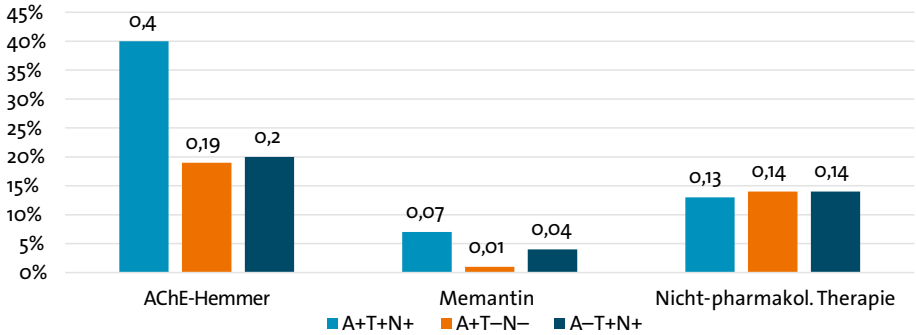


Abb. 16: Durchschnittliche berichtete Durchführungsraten einzelner therapeutischer Maßnahmen in Abhängigkeit der vorliegenden Biomarker-Konstellation (nach Bartels et al. [8]). AChE: Acetylcholinesterase; A: Amyloid; T: Tau; N: Neurodegeneration; +: Positivität; -: Negativität

Memory-Kliniken werden von den Autorinnen und Autoren der o. g. Studien durch unterschiedliche Patientenpopulationen begründet. Patientinnen und Patienten in Memory-Kliniken sind häufig Teil klinischer Studien, die umfangreiche diagnostische Testprotokolle zur Identifikation geeigneter Teilnehmender vorsehen. Zudem stellt sich ein signifikanter Anteil der Betroffenen aus eigenständiger Motivation ohne Überweisung von einer niedergelassenen Praxis in Memory-Kliniken vor (bis zu 17 Prozent). Entsprechend höher ist die Bereitschaft zur Lumbalpunktion bei Betroffenen in Memory-Kliniken (47 Prozent) im Vergleich zu niedergelassenen Praxen (29 Prozent, s. Kap. 5.6 „Versorgungsangebot, -inanspruchnahme und -erwartung“).

Angesichts der beschriebenen Studienergebnisse wird deutlich, dass sich die

Versorgung von Betroffenen der frühen Alzheimer-Krankheit in deutschen Memory-Kliniken und Zentren mit demenzspezifischem Angebot stärker an aktuellen internationalen wissenschaftlichen Entwicklungen orientiert als an deutschen Leitlinienempfehlungen. Dieser Status quo entspricht durchaus dem Selbstverständnis der Memory-Kliniken. In einem Positionspapier des 2020 gegründeten Deutschen Netzwerks Gedächtnisambulanzen wird anerkannt, dass es „zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland noch keinen konsentierten Diagnostik- und Behandlungsalgorithmus für Betroffene in Risiko- oder Prodromalstadien von Demenzerkrankungen, z. B. MCI“ gebe. So sollen Gedächtnisambulanzen „ebenfalls neue wissenschaftliche Evidenzen aufnehmen, die bereits weitgehend validiert [sind], aber noch nicht in die Handlungsempfehlungen der S3-LL-Demenz einge-

gangen sind bzw. über diese hinausgehen“ [32].

Ebenso heterogen wie die Institutionsformen und die Versorgungsgestaltung ist auch die Finanzierung von Memory-Kliniken. Eine Befragung von 68 Memory-Kliniken im Jahr 2012 zeigte, dass ein signifikanter Anteil zusätzlich auf andere Einnahmequellen zurückgriff, wie z. B. auf die soziale Pflegeversicherung, Patientenentgelte, Spenden sowie Forschungsmittel, obwohl fast alle Kliniken Mittel der gesetzlichen Krankenversicherung er-

hielten. Laut den Autorinnen und Autoren der Studien weist diese ausgeprägte Quersubvention auf eine Unterfinanzierung der Memory-Kliniken durch die ambulante Regelvergütung bzw. vertragliche Sondereinbarungen mit den Krankenkassen hin [48]. Vor diesem Hintergrund spricht sich auch das Positionspapier des Netzwerks deutscher Gedächtnisambulanzen für eine endgültige Klärung der Finanzierungsfragen sowie die Stärkung der Rolle von Gedächtnisambulanzen im deutschen Gesundheitssystem aus [32].

5.5 Stationäre Versorgung

Die MCI bzw. die Alzheimer-Krankheit in frühen Stadien ist primär eine ambulant diagnostizierte und therapierte Erkrankung. Diagnostische Maßnahmen finden nur vereinzelt im Rahmen stationärer Aufenthalte statt. Ähnlich wie im Bereich der ambulanten Versorgung ist die Datenlage im Bereich der stationären Versorgung auf einzelne Studien beschränkt, ohne dass bislang eine strukturierte Aufarbeitung der Versorgungssituation stattgefunden hat. MCI und Alzheimer-Demenz können im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Krankenhausaufenthalte sowie als Haupt- oder Nebendiagnose auftreten. In Studien zur Häufigkeit der MCI unter Krankenhauspatientinnen und -patienten zeigt sich, dass diese bei einem signifikanten Anteil vorliegt, mit einer Spannweite von 18,4 bis 40 Prozent [5, 6, 7]. Umgekehrt erhöht sich die Hospitalisierungsrate für MCI-Betroffene im Durchschnitt um 17 Prozent, wie eine amerikanische Studie

unter 2.742 in der Häuslichkeit lebenden Seniorinnen und Senioren ergab. Die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung stieg in der Studie vor allem für Menschen, die mit einer Partnerin oder einem Partner zusammenlebten (um 38 Prozent), während Alleinlebende kein erhöhtes Risiko hatten [21]. Auch die Alzheimer-Demenz ist, wie alle Demenzformen, ein relevanter Risikofaktor für Hospitalisierungen, jedoch meist nicht primärer Einweisungsgrund. Bei Demenz-Betroffenen stehen stattdessen Delire, Synkopen und Stürze, Dehydrierung und Infektionen im Vordergrund [18, 53, 76]

Krankenhausaufenthalte mit der Hauptdiagnose MCI (ICD-10-Code F06.7) sind insgesamt selten, wie ein Blick in den Daten-Browser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zeigt. Im Jahr 2018 wurden in ca. 280 datenliefernden Krankenhäusern (sogenannte Kalkulationskrankenhäu-

Tab. 22: Stationäre Fallzahlen und MCI-Diagnoseanteil als Hauptdiagnose (HD) im Jahr 2018 (InEK aG-DRG-Report-Browser 2020).

DRG	Beschreibung	Anzahl Fälle der DRG in D	Anteil ICD-10 Fo6.7 als HD	Anzahl Fo6.7
B85C	Degenerative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose, ohne äußerst schwere oder schwere CC* oder ein Belegungstag, mit komplexer Diagnose, zerebrale Lähmungen oder Delirium	5.179	9,62 %	498
B44C	Geriatrische frührehabilitative Komplexbehandlung bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems ohne Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls, ohne schwere motorische Funktionseinschränkung	6.060	0,13 %	8
B44B	Geriatrische frührehabilitative Komplexbehandlung bei Krankheiten und Störungen des Nervensystems mit anderer neurologischer Komplexbehandlung des akuten Schlaganfalls oder schwerer motorischer Funktionseinschränkung	6.156	0,06 %	4
Gesamt		17.395		510

* Complication or Comorbidity, Komplikation oder Komorbidität

ser) deutschlandweit 510 Fälle mit der Hauptdiagnose MCI versehen (kodiert als ICD-10-MCI-Diagnose F06.7, Tab. 22) [1]. Angesichts der beobachteten Bevölkerungsprävalenz von mehreren Millionen MCI-Betroffenen (s. Kap. 2.4 „Inzidenz und Prävalenz der MCI“) erscheint diese Fallzahl auch für die reduzierte Auswahl an Krankenhäusern äußerst niedrig.

Dennoch kann eine detaillierte Betrachtung der 510 dokumentierten MCI-Fälle nähere Einblicke in die Versorgungsmuster im stationären Bereich gewähren. 498 der 510 Fälle wurden mit der Diagnosis Related Group (DRG) B85C (De-

generative Krankheiten des Nervensystems ohne hochkomplexe Diagnose, ohne äußerst schwere oder schwere Komplikation oder Komorbidität (CC) oder ein Belegungstag, mit komplexer Diagnose, zerebrale Lähmungen oder Delirium) kodiert, was einen Fallanteil von knapp zehn Prozent innerhalb der DRG ausmacht. Nach Delir bei Demenz (F05.1, 26 Prozent) und Myasthenia gravis (G70.0, 21 Prozent) liegt die MCI damit auf dem dritten Platz. Die mittlere Verweildauer lag bei sechs Tagen. Die häufigsten in dieser DRG durchgeführten Prozeduren sind diagnostische Prozeduren (CT, Elektroenzephalographie [EEG], Lumbalpunktion,

Tab. 23: Stationäre Fallzahlen der drei häufigsten mit MCI als Nebendiagnose versehenen DRGs im Jahr 2018 (InEK aG-DRG-Report-Browser 2020).

DRG	Beschreibung	Anzahl Fälle	Anteil ICD-10 Fo6.7 als ND	Anzahl Fo6.7
B48Z	Frührehabilitation bei Multipler Sklerose und zerebellarer Ataxie, nicht akuter Para-/Tetraplegie oder anderen neurologischen Erkrankungen	2.344	40,53 %	950
B68A	Multiple Sklerose und zerebellare Ataxie mit äußerst schweren CC*, mehr als ein Belegungstag	86	12,79 %	11
B67B	Morbus Parkinson ohne äußerst schwere CC*, ohne schwerste Beeinträchtigung	5.590	9,66 %	540
Gesamt		8.020		1.501

* Complication or Comorbidity, Komplikation oder Komorbidität

MRT, computergestützte Bilddatenanalyse, Neurographie).¹

Analog zur Kodierung der MCI als Hauptdiagnose stellt auch die Dokumentation der MCI als Nebendiagnose eine Randerscheinung dar. Die Anzahl der Fälle mit MCI als Nebendiagnose im Jahr 2018 lag bundesweit für die stationären Fälle der Kalkulationskrankenhäuser bei deutlich unter 5.000 (Tab. 23) [1]. Sowohl im Verhältnis zu knapp 20 Mio. Krankenhausfällen im Jahr 2018 als auch im Vergleich zu den zuvor genannten Prävalenzstudien mit stationären Punktprävalenzen zwischen 19 und

36 Prozent, muten diese Zahlen äußerst gering an.

Die von der Robert-Bosch-Stiftung geförderte GHoSt-Studie (General Hospital Study) aus dem Jahr 2018 offenbart weitere Einblicke in die stationäre Versorgung von MCI-Betroffenen hinsichtlich behandelnder Fachbereiche, Behandlungsanlässe und medikamentöser Therapie [5]. Für über 65-jährige alters- und geschlechtsadjustierte Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern konnte gezeigt werden, dass diejenigen mit MCI häufiger in der Inneren Medizin und der Unfallchirurgie behandelt werden als in anderen Fachdisziplinen.²

¹ Dabei ist zu beachten, dass die gezeigten Prozedurendaten nicht spezifisch für MCI-Patientinnen und -Patienten gelten, sondern sich auf alle mit der DRG B85C Diagnostizierten beziehen. Die tatsächliche Verteilung unter denjenigen mit der DRG B85C und der Hauptdiagnose MCI (F06.7) kann von der gezeigten Verteilung abweichen und ist offiziellen Quellen nicht zu entnehmen.

² Wie bereits an anderer Stelle dieses Weißbuchs beschrieben, unterliegen die dargestellten Daten den spezifischen Gegebenheiten der angeführten Studien. In der GHoSt-Studie wurden 1.468 Krankenhauspatientinnen und -patienten über 65 Jahre untersucht. Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung der betroffenen Patientinnen und Patienten wurde über die Clinical Dementia Rating Scale (CDR, Hughes et al. 1982) und nicht mittels vollständiger Diagnostik (neurokognitive Testung, Labor inkl. Punktionsmaterial, Bildgebung) und Demenz-/Alzheimer-Ausschluss beurteilt.

5.6 Versorgungsangebot, -inanspruchnahme und -erwartung

Eine Darstellung tatsächlich erbrachter Leistungen in der ambulanten Versorgung von MCI- und (frühen) Demenz-Betroffenen wurde in Kap. 5.4. „Ambulante Versorgung“ vorgenommen. Es zeigte sich, dass sich diagnostische Maßnahmen in der Realversorgung zwischen MCI- und Demenz-Betroffenen sowie zwischen Haus- und neuropsychologischen Fachärztinnen und -ärzten unterscheiden. Für Memory-Kliniken konnte zudem gezeigt werden, dass dort im Bereich der frühen Alzheimer-Formen teilweise und aus verschiedenen Gründen mehr diagnostische und therapeutische Maßnahmen erfolgen als in niedergelassenen Praxen.

Darüber hinaus existieren Verordnungsdaten zur Behandlung mit Medikamenten für Betroffene mit Alzheimer-Demenz. Eine Analyse unter Krankenkassendaten von ca. einer Mio. Demenzpatientinnen und -patienten der gesetzlichen Krankenversicherung aus dem Jahr 2011 zeigte eine höhere Verordnungsrate von Antidementiva (Demenz-Arzneimittel) unter Betroffenen mit Alzheimer-Demenz (42 Prozent) als unter der gesamten Demenzpopulation (24,6 Prozent) [10]. Die sogenannte GERAS-Studie schlüsselte die Inanspruchnahme von Leistungen in den einzelnen Alzheimer-Demenz-Stadien auf. 567 Patientinnen und Patienten mit milder Alzheimer-Demenz verbrachten im einmonatigen Beobachtungszeitraum im Durchschnitt 0,4 Nächte in stationärer Behandlung und besuchten 4,3 Mal eine niedergelassene Arztpraxis [74]. Darüber

hinaus konnte in einer Analyse der IQ-VIA-Disease-Analyzer-Datenbank, die Sekundärdaten zu ca. drei Prozent der deutschen Praxen und Behandelten enthält, die Verordnung von Arzneimitteln bei Demenzbetroffenen, die zuvor eine MCI-Diagnose erhalten hatten, verglichen werden mit Demenzbetroffenen ohne vorherige MCI-Diagnose. Es zeigte sich, dass Demenzbetroffene mit vorangehender MCI-Diagnose im Schnitt seltener in Pflegeheimen wohnten (8,5 vs. 22,5 Prozent), häufiger den AChE-Hemmer Donepezil erhielten (40,1 vs. 33,7 Prozent) und häufiger eine gleichzeitig auftretende Depression entwickelten (29,6 vs. 19,6 Prozent). Nach statistischer Angleichung der beiden Gruppen nach den Merkmalen Alter, Geschlecht, Wohnungssituation sowie Demenzdiagnose und Depression zeigte sich jedoch kein Unterschied in der medikamentösen Behandlung (40,1 vs. 40,1 Prozent) [14].

Daten zur Inanspruchnahme im ambulanten Sektor basieren meist auf der Auswertung von Routinedaten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) oder anderen Sekundärdatenquellen (GKV-Daten). Doch hier greifen die Limitationen entsprechender Quellen. Hinter EBM-Ziffern, die zur Abrechnung genutzt werden, kann sich je nach Leistungsart eine Vielzahl von Maßnahmen verbergen – eine Detaillierung der tatsächlich erfolgten Leistungen ist nicht immer möglich. Ein ähnliches Bild ergibt sich für stationär erbrachte Leistungen. DRGs, die MCI oder Demenz als Haupt-

oder Nebendiagnose beinhalten, sind über gängige InEK-Datenzugänge nur aggregiert einsehbar. Subanalysen für einzelne Patientengruppen werden nicht ausgewiesen. Durchgeführte Leistungen können so durch die Leistungsprofile von Patientinnen und Patienten mit anderen Diagnosen in derselben DRG verzerrt werden. Detailliertere Auswertungen stationärer Leistungen unter MCI- oder Alzheimer-Patientinnen und -Patienten liegen derzeit weder für Memory-Kliniken, noch für Allgemeinkrankenhäuser vor.

Im Vergleich dazu können ungedeckte Versorgungsbedarfe und Versorgungserwartungen von MCI-Betroffenen in Deutschland beschrieben werden. Eine Umfrage unter 749 Patientinnen und Patienten, 421 Angehörigen und 607 behandelnden Hausärztinnen und -ärzten im Rahmen der AgeCoDe-Studie ergab, dass die größten ungedeckten Versorgungsbedarfe in den Bereichen Kontinzerhaltung, soziale Kontakte, physische Gesundheit, Sehen/Hören/Kommunikation, Mobilität und häusliche Pflege bestehen. In diesen Domänen berichteten zwischen 13 und 38 Prozent der Befragten ungedeckte Bedarfe. In einigen Bereichen unterschieden sich die berichteten Bedarfe zudem deutlich. Eine besonders große Differenz zeigte sich im Bereich des Erinnerungsvermögens. Dort berichteten zehn Prozent der Hausärztinnen und -ärzte und drei Prozent der Angehörigen einen ungedeckten Bedarf, wobei die MCI-Betroffenen selbst hier keinen Bedarf sahen (0 Prozent) [65].

Auch bei den Versorgungserwartungen von MCI-Betroffenen in Deutschland existieren deutliche Unterschiede

hinsichtlich eingesetzter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. In einer deutlich kleineren Umfrage unter 51 MCI-Patientinnen und -Patienten in einer neuropsychiatrischen Facharztpraxis aus dem Jahr 2020 zeigten sich hohe Erwartungen an medikamentöse und therapeutische Maßnahmen nach Diagnosestellung. So erwarteten 96 Prozent der Befragten eine Verlaufsuntersuchung, 33 Prozent eine medikamentöse Behandlung, davon 59 Prozent bevorzugt mit pflanzlicher Medikation, 63 Prozent eine sportliche Aktivierung, 51 Prozent Gedächtnistraining und 37 Prozent eine Ernährungsberatung. Die Erwartung zur Risikoabschätzung einer manifesten Demenz lag bei 73 Prozent [9]. Dies entspricht der Bereitschaft zu einer allgemeinen Frühdiagnostik zur frühzeitigen Erkennung einer Alzheimer-Krankheit, wie sie in einer anderen Umfrage unter 129 Patientinnen und Patienten in einer Universitätsambulanz und einer Facharztpraxis im Jahr 2015 durchgeführt wurde. Die generelle Bereitschaft zu einer Demenz-Risikountersuchung lag in dieser Studie bei 67 Prozent. Die Bereitschaft zu einer Liquoruntersuchung lag hingegen lediglich bei 34 Prozent [11].

Die Bereitschaft zur generellen Frühdiagnostik bei MCI entspricht den weiter oben berichteten Durchführungsdaten entsprechender diagnostischer Maßnahmen in ambulanten Praxen und Gedächtnissprechstunden. Die Bereitschaft zur Lumbalpunktion hingegen weicht deutlich von den berichteten Durchführungsdaten in Gedächtnisambulanzen von 61 bis 84 Prozent (s. Kap. 5.4.3 „Memory-Kliniken“) ab, wobei die Bereitschaft zur

Punktion auch in der Umfrage in der Universitätsambulanz signifikant höher war als in der Facharztpraxis (47 vs. 29 Prozent). Dies liegt nach Einschätzung der Autorinnen und Autoren der Studie daran, dass die Bereitschaft zu frühdiagnostischen Maßnahmen sinkt, wenn den Betroffenen eine Bedenkzeit zum Abwägen des Risiko-Nutzen-Verhältnisses eingeräumt wird, wie eine weitere Studie aus dem Jahr 2014 zeigen konnte [61].

Bemerkenswert ist zudem, dass auch ein großer Teil der Normalbevölkerung

eine Bereitschaft zur Frühdiagnostik mitzubringen scheint. In einer Telefonumfrage unter 1.002 Personen aus dem Jahr 2012 gaben 69 Prozent der Befragten an, offen für eine Demenz-Frühdiagnostik zu sein [46]. Für 62 Prozent der Befragten war die Hausärztin bzw. der Hausarzt dabei die primäre Bezugsperson, nur 19 Prozent gaben neurologische und zwei Prozent psychiatrische Facharztpraxen als Anlaufstelle für medizinische Unterstützung an.

5.7 Einfluss regulatorischer und ökonomischer Faktoren auf die Versorgung

5.7.1 Vergütung von Leistungen für Betroffene früher Alzheimer-Formen

Analog zum Anstieg der MCI-Diagnosen nach ICD-10 (s. Kap. 2.7 „Kodierprävalenz in der ambulanten Versorgung“) und einhergehend mit dem Anstieg der diagnostischen Leistungsdichte hat auch die Abrechnung von mit der Erkrankung assoziierten Gebührenordnungspositionen (GOP, syn. EBM-Ziffer) in niedergelassenen Haus- und Facharztpraxen zugenommen.

Die unter Kap. 5.4.1 „Hausärztliche Versorgung“ angeführte Auswertung vertragsärztlicher Abrechnungsdaten von 2009 bis 2017 identifizierte die in Tabelle 24 dargestellten GOP als diagnoserelevante Leistungen für Demenz und MCI [63].

In allen drei Leistungsgruppen (Neuropsychologische Testung, Bildgebung,

Labor) stieg die Durchführungsrate der diagnostischen Verfahren im Beobachtungszeitraum 2009 bis 2016 deutlich an. Der stärkste Anstieg war dabei im Bereich testpsychologischer Verfahren in Hausarztpraxen zu verzeichnen (35,8 auf 77,4 Prozent durchgeführte neuropsychologische Test innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung). Diese Entwicklung ist kohärent mit dem abrechnungsbedingten Anstieg der MCI-Neudiagnosen im Jahr 2013. Da die GOP 03360 – Hausärztlich-geriatrisches Basisassessment – nur im hausärztlichen Bereich abrechenbar ist, liegt nahe, dass eine neuropsychologische Testung durch Hausärztinnen und -ärzte vorrangig im Rahmen des Basisassessments durchgeführt wird.

Der Auflistung diagnoserelevanter GOP ist hinzuzufügen, dass im Bereich der neuropsychologischen Testung dieselben diagnostischen Verfahren mit unter-

Tab. 24: Diagnoserelevante Leistungen für Demenz und MCI.

GOP	Beschreibung
Neuropsychologische Testuntersuchung	
3242, 16340, 21340	Testverfahren bei Demenzverdacht
3360	Hausärztlich-geriatrisches Basisassessment
35300/35600	Anwendung und Auswertung standardisierter Testverfahren
35301/35601	Anwendung und Auswertung von psychometrischen Testverfahren
Bildgebung mittels CT oder MRT	
34310	CT-Untersuchung des Neurocraniums
34410	MRT-Untersuchung des Neurocraniums
Blutentnahme und laborchemische Testung	
32120	Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung
32122	Mechanisierter vollständiger Blutstatus
32025/32057	Glukose
32101	TSH
32373	Vitamin B12
32083, 32081, 32082	Elektrolyte (Na, K, Ca)
32042/32460 bzw. 32128	Blutsenkung oder CRP
32069/32071	Leberwerte (GOT/γ-GT)
32066/32067	Kreatinin
32065	Harnstoff
32051/32123	Differenzialblutbild
32372	Folsäure
32318	Homocystein
32030/01732	Urinteststreifen
32016/32125	Diagnostik
1732	Gesundheitsuntersuchung
Lumbalpunktion	
2342	Lumbalpunktion

schiedlichen fachgruppenspezifischen GOP abgerechnet werden. So werden aufgrund fachgruppenspezifischer Abrechnungsmodalitäten neuropsychologische Tests von Hausärztinnen und -ärzten über die GOP 03360 – Hausärztlich-geriatrisches Basisassessment – abgerechnet, während Fachärztinnen und -ärzte die GOP 35600 oder 35601 – Testverfahren bei Demenzverdacht – verwenden.

Für die Alzheimer-spezifischen laborchemischen Biomarker (β -Amyloid, Phospho-Tau und Tau) existieren keine spezifischen GOP. Sie werden von den Laboren alternativ über unspezifische GOP (wie z. B. 32416 – Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay) abgerechnet [44].

Das PET-CT, das von der deutschen S3-Leitlinie Demenzen zur diagnostischen Klärung unklarer Fälle empfohlen wird, ist derzeit für Betroffene mit Demenz nur eingeschränkt und für Menschen mit prädemenziellen kognitiven Einschränkungen gar nicht als GKV-Leistung verfügbar. Jedoch gibt es erste Anzeichen, dass das Amyloid-PET zukünftig in die Regelversorgung übernommen werden könnte. Seit 2020 ist im Zuge der „Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie“ der EBM um eine neue GOP im Rahmen eines Studiendesigns ergänzt worden. Dies gilt jedoch nicht für Betroffene mit MCI bzw. MCI-AD. Der zugehörige Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) spezifiziert ausdrücklich „Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Demenz diagnostiziert wurde, deren Ätiologie im Rahmen der (...) differenzialdiagnostischen Abklärung nicht geklärt wer-

den konnte“ als Zielpopulation für die durchzuführende Studie [26].

5.7.2 MCI und Alzheimer-Demenz im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich

Die Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Risikoprofils, z. B. hinsichtlich Alter, Geschlecht, Einkommen und Morbidität. Um diese Unterschiede auszugleichen, wurde 1994 der Risikostrukturausgleich (RSA) eingeführt, der risikoadjustierte Ausgleichszahlungen zwischen den Krankenkassen vorsah. Dies geschah zunächst lediglich anhand der Merkmale Alter, Geschlecht und Bezug einer Rente wegen Erwerbsminderung und wurde 2002 um chronisch Kranke erweitert, wenn sie in einem zugelassenen, strukturierten Behandlungsprogramm (Disease Management-Programm, DMP) eingeschrieben waren. 2008 wurde der morbiditätsorientierte RSA (Morbi-RSA) eingeführt, in dem 80 kostenintensive chronische oder schwerwiegende Krankheiten berücksichtigt werden. Nachdem das Bundesversicherungsamt (heute Bundesamt für soziale Sicherung, BAS) die Demenz in die 80 Krankheiten zur Ermittlung der Morbiditätslast der Krankenkassen mit aufgenommen hatte, wurde bei einer Neudefinition der 80 berücksichtigungsfähigen Erkrankungen für das Jahr 2013 die Demenz – einschließlich Alzheimer-Erkrankung und vaskulärer Demenz – wieder aus dem Katalog entfernt. Unter dem Krankheitsbegriff „Demenz“ wurden dabei folgende Diagnosegruppen gebildet:

- Degenerative Hirnerkrankungen/Morbus Alzheimer
- Unkomplizierte/nicht näher bezeichnete Demenz
- Demenz mit Delir
- Demenz bei anderen Erkrankungen und bei hirnorganischem Psychosyndrom

Nach weiteren Nachjustierungen wurde der Morbi-RSA mit dem Fairer-Kassenwettbewerb-Gesetz (GKV-FKG) im Februar 2020 auf ein Vollmodell umgestellt, in dem nun sämtliche Krankheiten berücksichtigt werden sollen.

Der mit dem GKV-FKG vorgenommenen Morbi-RSA-Reform ging das „Sondergutachten zu den Wirkungen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs“ des wissenschaftlichen Beirats voraus, in dem das Vollmodell anhand der 362 Krankheitsentitäten modelliert und bewertet wurde [25]. In diesem modelliert der wissenschaftliche Beirat verschiedene Modelle des Morbi-RSA und ermittelt hierzu nach bisheriger Logik

auch die entsprechenden 80 Krankheitsbilder – unter Wiederaufnahme der Demenzerkrankungen. Die (individuellen prospektiven) Kosten für Demenz (einschließlich Alzheimer-Erkrankung und vaskulärer Demenz) werden mit 535 Euro angegeben, die finanzielle Belastung der GKV durch Demenz mit 726.113.926 Euro.

Zur Zahl der künftig im Vollmodell zu berücksichtigenden Krankheitsbilder sind unterschiedliche Angaben zu finden. Der § 266 SGB V (n. F.) lautet an dieser Stelle: *„Die Morbidität der Versicherten wird auf der Grundlage von Diagnosen, Diagnosegruppen, Indikationen, Indikationsgruppen, medizinischen Leistungen oder Kombinationen dieser Merkmale unmittelbar berücksichtigt.“* Es ist allerdings davon auszugehen, dass die bislang der Krankheitsauswahl zugrunde liegenden 362 Krankheitsbilder in das Vollmodell einfließen werden. Demenzerkrankungen würden dann – wie schon in dem Zeitraum vor 2013 – im Morbi-RSA berücksichtigt werden.

5.8 Zukünftige Herausforderungen in der Versorgung

Die jüngsten vielversprechenden Entwicklungen im Bereich medikamentöser krankheitsmodifizierender Therapieoptionen für frühe Stadien der Alzheimer-Krankheit sowie die Ergebnisse nicht-medikamentöser multimodaler Interventionen zur Prävention des Fortschreitens einer demenziellen Entwicklung (s. Kap. 4.4 „Neue Therapieansätze“) haben vielfältige und bedeutsame Implikationen für die künftige Versorgung der Betroffenen.

Dabei werden einerseits primärpräventive Maßnahmen zur Reduzierung von Risikofaktoren, wie beispielsweise die Herz-Kreislauf-Funktion, in der kognitiv gesunden Bevölkerung zunehmend an Bedeutung gewinnen. Andererseits drängt sich im Hinblick auf krankheitsmodifizierende Arzneimittel die Frage auf, welche Auswirkungen dies auf die Versorgungskapazitäten und die Finanzierbarkeit innerhalb der GKV hat. Wie in Kap. 2 „Epidemiologie“

beschrieben, liegen für MCI-Betroffene in der deutschen Routineversorgung weit weniger kodierte Diagnosen vor als entsprechende epidemiologische Schätzungen erwarten würden, u. a. weil bislang keine effektiven Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Im Falle der Neuzulassung von Therapeutika, die frühe Alzheimer-Formen (MCI-AD) adressieren, würde die Gruppe der MCI-Betroffenen unvermittelt in den Fokus der Versorgung rücken. Diagnostische und therapeutische Kapazitäten sowie die Finanzierung der zugehörigen Leistungen und Arzneimittel verdienen vor diesem Hintergrund eine gesonderte Betrachtung.

Dass die Modifikation von Lebensstilfaktoren im Kontext von Demenzerkrankungen einen präventiven Effekt hat, ist seit Längerem bekannt. Der Effekt komplexerer multimodaler Interventionen auf die kognitive Entwicklung im Alter wird derzeit noch untersucht. Wie die FIN-GER-Studie gezeigt hat, kann die simultane Veränderung kognitiver, körperlicher und weiterer Lifestyle-Faktoren den kognitiven Abbau bei bestimmten Bevölkerungsgruppen signifikant verzögern (s. Kap. 4.4.3.1 „Kognitiv gesunde Individuen und Risikopersonen ohne kognitive Symptomatik oder in Kombination mit Prä-Demenz-Betroffenen“). In der Literatur besteht überwiegend Einigkeit, dass die Bestimmung des individuellen Risikoprofils auf Basis von Lebensstilfaktoren und anderen Markern sowie der großflächige Einsatz derartiger Interventionen für spezifische Risikokonstellationen in den kommenden Jahren zunehmend an Relevanz gewinnen wird [63, 64]. Damit einhergehende Herausforderungen beste-

hen zunächst in der Etablierung von Testverfahren durch genetische, biochemische oder andere Marker zur Bestimmung des individuellen Demenzrisikos für die Regelversorgung sowie anschließend in der nationalen Ausrollung entsprechender Interventionsprogramme mit gleichem niederschwelligem Zugang für alle Betroffenen [39].

Inwiefern das deutsche Gesundheitssystem auf die Einführung krankheitsmodifizierender Arzneimittel vorbereitet ist, wurde Stand Januar 2021 von zwei Arbeitsgruppen anwendungsbezogen untersucht. Die University of Southern California evaluierte in einer Studie mittels Desktop-Research und Experten-Interviews den Versorgungsweg der Betroffenen von Früherkennungsmaßnahmen über Therapieapplikation und -monitoring hinsichtlich Kapazität, Umsetzbarkeit und Finanzierbarkeit für die gesetzliche Krankenversicherung für fünf EU-Länder [49]. Die Autorinnen und Autoren sehen für den deutschen Versorgungsraum die folgenden Kernherausforderungen: Die Identifizierung von MCI-Betroffenen mittels klinisch-neuropsychologischer Testung, die Biomarker-Testung mittels PET, die Durchführung von MRTs, die Durchführung von Lumbalpunktionen zur Biomarker-Untersuchung im Liquor und den Ausbau fachärztlicher Sprechstunden. Diagnostische Kapazitäten zur Identifikation der prävalenten undiagnostizierten Fälle sowie therapeutische Kapazitäten zur Therapieanwendung und Überwachung (Monitoring) ebenso wie die medizinische und pflegerische Versorgung in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung seien im

Verhältnis zur Anzahl potenziell Betroffener derzeit nicht in ausreichendem Maße gegeben, so die Autorinnen und Autoren.

Eine stärker quantitativ ausgerichtete Analyse der Versorgungskapazitäten wurde 2018 von der amerikanischen RAND Corporation publiziert [34]. In der Studie werden etablierte Methoden zur Modellierung von Krankheitsverläufen und Versorgungssystemen (Markov- und System-Dynamics-Modelle) angewendet, um die Kennzahlen zur Versorgung von Betroffenen mit früher Alzheimer-Krankheit bei Zulassung eines krankheitsmodifizierenden Arzneimittels im Jahr 2020 voraussagen. Die Autorinnen und Autoren berücksichtigen in ihrem Modell eine Population von 800.000 MCI-AD-Betroffenen in der deutschen Bevölkerung ab 55 Jahre, von denen 600.000 der Arzneimitteltherapie zugeführt werden. Weiterhin wird von einer intravenösen Applikation des Arzneimittels über ein Jahr in vierwöchigen Abständen ausgegangen. Bei Annahme gleichbleibender Infusionskapazitäten ergäbe sich anhand des RAND-Modells ein Rückstau an zu therapierenden MCI-Patientinnen und -Patienten bis ins Jahr 2029. Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, dass für Biomarker-Untersuchungen, die zu 90 Prozent als Liquoruntersuchung berücksichtigt wurden, keine Kapazitätseinschränkungen angenommen wurden.

Ungeachtet der methodischen Ausgestaltung von Kapazitätsanalysen ist unstrittig, dass eine Neuzulassung krankheitsmodifizierender Arzneien für das Stadium der MCI-AD oder für noch frühere Stadien (biomarkerpositive Gesunde, SCD) mit bedeutsamen Herausforderungen für das Gesundheitssystem einherge-

hen würde. Den finanziellen Herausforderungen steht auf der anderen Seite eine Verzögerung der Demenzentwicklung und damit ein Zugewinn lebenswerter Lebenszeit für Millionen Betroffene gegenüber. Angesichts dieser absehbaren Konsequenzen ist eine frühzeitige Debatte zur Finanzierung entsprechender Versorgungsleistungen angezeigt.

Neben den genannten Herausforderungen hätte die Ausweitung diagnostischer Maßnahmen zur Ursacheneingrenzung bei Betroffenen mit leichten kognitiven Störungen vermutlich noch weitere Effekte. So würde in diesem Zuge gleichzeitig eine signifikante Anzahl an nicht-Alzheimer-bedingten MCI-Fällen identifiziert. Metaanalysen konnten zeigen, dass 29 bis 66 Prozent der MCI-Betroffenen (je nach Altersgruppe) positive Amyloid-Biomarker aufweisen, d. h. mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit der MCI-AD zuzuordnen sind (s. Kap. 2.5 „Die Epidemiologie der Alzheimer-bedingten MCI“) [38]. Die verbleibende Gruppe der 44 bis 71 Prozent MCI-Betroffenen ist als nicht Alzheimer-bedingt zu klassifizieren (MCI-non-AD). Es ist vor diesem Hintergrund auch von einem Anstieg der nicht Alzheimer-bedingten MCI-Neudagnosen auszugehen, die wiederum Versorgungsleistungen in Anspruch nehmen, auch wenn die Behandlungsoptionen für diese Gruppe begrenzt sind. Angesichts derartiger Hebelwirkungen sollte die Betrachtung zukünftiger Herausforderungen nicht nur auf Alzheimer-Betroffene fokussieren, sondern auch weitere Bevölkerungsgruppen entlang der Versorgungskette einschließen, wie MCI-non-AD-Betroffene und Angehörige.

5.9 Leuchtturmprojekte innovativer Versorgung

Von der Regelversorgung abweichende Versorgungsstrukturen oder -projekte für die umschriebene Population von Menschen mit MCI existieren bislang nicht. Menschen mit manifester Demenzdiagnose hingegen steht eine Vielzahl innovativer Versorgungsformen offen, von Modellvorhaben mit digitalen und telemedizinischen Elementen über Demenzzetzwerke mit integrierten Versorgungsinhalten bis hin zu neuen Versorgungsformen mit Förderung durch den Innovationsfonds.

Da sich die existierenden Versorgungsprojekte in erster Linie auf Menschen mit Demenz fokussieren, werden im Folgenden bestehende Leuchtturmprojekte hinsichtlich ihrer Berücksichtigung der MCI als eigenständige Krankheitsentität oder als Frühform der Demenz bzw. der Alzheimer-Krankheit analysiert.

5.9.1 Nationale Demenzstrategie

Das Bundeskabinett hat im Juli 2020 die Nationale Demenzstrategie unter der gemeinsamen Federführung des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend und dem Bundesministerium für Gesundheit verabschiedet. Diese sieht 162 Einzelmaßnahmen zur demenzfreundlichen Gestaltung des gesellschaftlichen Zusammenlebens vor. Die Relevanz von Früherkennung und früher bedarfsgerechter Versorgung zur Verhinderung des Fortschreitens einer frühen Demenz wird im zugehörigen Bericht in besonderem Maße hervorgehoben und die Rolle von

Biomarkern zur Frühdiagnostik und individualisierten Therapie betont. Vor diesem Hintergrund wird u. a. die Durchführung klinischer Studien zur Erforschung von Diagnoseverfahren in Aussicht gestellt. Eine ausdrückliche Unterscheidung zwischen MCI und früher Demenz wird jedoch nicht vorgenommen.

5.9.2 Netzwerke

Versorgungsnetzwerke stellen seit vielen Jahren eine feste Größe im Versorgungsalltag von Demenzen dar. Es existiert eine Vielzahl von Demenzzetzwerken mit ausgeprägter Heterogenität hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenspektrums, der Versorgungsgestaltung und der Finanzierung. Die Bundesregierung hat mit dem über zwei Jahre geförderten „Leuchtturmprojekt Demenz“ bereits 2008 die Relevanz der Erforschung von Netzwerkstrukturen hervorgehoben. Fokus der Initiative sowie der Netzwerke selbst sind Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer manifesten Demenz, einzelne Patienten-Subgruppen (z. B. Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz) oder pflegende Angehörige [20]. Eine multizentrische, interdisziplinäre Evaluationsstudie zeigte dabei eine höhere Inanspruchnahme von Haus- und Fachärztinnen und -ärzten sowie von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien [35]. Diese Ergebnisse weisen auf einen im Vergleich zur Regelversorgung höheren Anteil evidenzbasierter und leitliniengerechter Versorgung sowie verstärkte formelle und informelle Unterstützungsangebote hin.

5.9.3 Projekte des Innovationsfonds

Der am Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) angesiedelte Innovationsfonds fördert seit 2016 innovative Versorgungsprojekte mit dem Ziel der Erprobung neuer Versorgungsformen und anwendungsorientierter Versorgungsforschung. Mit dem im November 2019 verabschiedeten Digitale-Versorgung-Gesetz (DVG) hat der Bund die Fortsetzung der Förderung bis 2024 beschlossen und das Fördervolumen von ursprünglich 300 Mio. Euro auf 200 Mio. Euro reduziert. In den ersten vier Jahren konnten sich im Bereich Demenz je vier Projekte für die beiden Fördertöpfe „Neue Versorgungsformen und Versorgungsforschung“ durchsetzen. Das Gesamtfördervolumen der Projekte betrug für die neuen Versorgungsformen 19,5 Mio. Euro und für die Versorgungsforschung 4,3 Mio. Euro [36]. Die Projekte beschäftigen sich jedoch mit den späteren Verlaufsformen der Demenz und werden hier nicht näher betrachtet.

5.9.4 Weitere Projekte

Die durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Age-Well-Studie ist eine multizentrische Interventionsstudie zur Untersuchung der Effektivität einer nicht-medikamentösen

multimodalen Intervention (s. Kap. 4.4.3.1 „Kognitiv gesunde Individuen und Risikopersonen ohne kognitive Symptomatik oder in Kombination mit Prä-Demenz-Betroffenen“) [79]. Die Studie adressiert Menschen mit erhöhtem Risiko für Demenz gemäß CAIDE-Risikoscore (Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia), einem Risikoscore für Demenzerkrankungen. Eine Abgrenzung von Alzheimer-Betroffenen bzw. eine Biomarker-Untersuchung erfolgt in dieser Studie nicht. Dennoch wird erneut deutlich, dass auch im Bereich der nicht-medikamentösen Therapieansätze eine Verschiebung des diagnostischen und vor allem therapeutischen Fokus hin zu frühen Stadien der Demenz stattfindet. Erste Ergebnisse werden ab 2021 erwartet.

Das durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege geförderte und seit 2019 laufende Projekt digi-Dem Bayern hat sich zum Ziel gesetzt, die Versorgung von Menschen mit MCI und Demenz sowie deren Angehörigen über drei Jahre zu erfassen und in ein digitales Demenzregister zu überführen. Darüber hinaus wird Betroffenen mit MCI oder leichter bis mittelschwerer Demenz die Teilnahme an einem strukturierten Trainingsangebot ermöglicht. Zudem sollen Betroffene über eine digitale Plattform zur Teilnahme angeregt werden [24].

5.10 Digitale Anwendungen in frühen Alzheimer-Stadien

Digitale Anwendungen bieten für Menschen mit (früher) Alzheimer-Krankheit

vielfältige potenzielle Anwendungsgebiete. Im diagnostischen Bereich können sie

bei der Durchführung neuropsychologischer Testverfahren zur Diagnosestellung oder im Verlaufsmonitoring unterstützen. Im Rahmen nicht-medikamentöser Therapieansätze ist die Anwendung digitaler Applikationen zum Training von Gehirnfunktionen (beispielsweise als Gedächtnistraining) sowie zur Unterstützung weiterer allgemeiner gesundheitsfördernder Maßnahmen, wie körperliches Training oder Ernährungsanpassung, denkbar. Darüber hinaus können digitale Anwendungen Betroffene im Alltag unterstützen, z. B. durch nutzerfreundliche Erinnerungshilfen, oder betreuenden/pflegenden Personen die pflegerische Tätigkeit erleichtern, etwa durch Koordinations- und Kommunikationstools. Die Nutzung ist dabei nicht nur über das Smartphone oder einen Computer möglich, es kommen vereinzelt auch technische Geräte zum Einsatz, wie VR-Brillen (Virtual-Reality), Smart-Watches oder seniorengerechte Telefone.

Für Menschen mit manifester Demenz besteht bereits seit Längerem ein breites Spektrum an Anwendungen, die auf unterschiedlichste Arten die Lebensqualität der Betroffenen verbessern, den demenziellen Krankheitsverlauf verzögern oder Pflegepersonen unterstützen sollen. Die Evidenz hinsichtlich der Effektivität der Interventionen ist gemischt. Computergestützte kognitive Interventionen zeigten moderate Effekte auf die Kognition und Angstsymptome der Betroffenen, wie eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zeigt [29]. Mobile Smartphone-Applikationen können ebenfalls die physische Aktivität und Fitness von Demenz-Betroffenen steigern [78]. Interventionen mit elektro-

nischen Assistenzgeräten haben laut einer Cochrane-Metaanalyse hingegen eine zu geringe Evidenzqualität, um eine konkrete Aussage zur Effektivität treffen zu können [70].

Ähnliches gilt für frühe Alzheimer-Stadien. Ob der Einsatz digitaler Anwendungen auch im Stadium der MCI einen positiven Effekt auf die kognitive Entwicklung hat, ist derzeit nicht vollständig geklärt. Eine Metaanalyse von 2017 aus acht randomisierten kontrollierten Studien zu computerbasiertem kognitivem Training bei MCI-Betroffenen kommt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse der Studien nicht von ausreichender wissenschaftlicher Wertigkeit seien, um den Effekt des Trainings zu bestimmen [30]. Eine weitere Metaanalyse, ebenfalls aus 2017, kommt dagegen zu dem Schluss, dass computergestütztes kognitives Training einen kleinen bis moderaten Effekt auf die globale Kognition, einzelne kognitive Domänen sowie psychosoziale Funktionen hat [33]. Für VR-basierte Interventionen wiederum konnte eine andere Metaanalyse erneut einen kleinen bis moderaten Effekt für MCI-Betroffene feststellen [43].

Mit dem Ziel der Förderung der Innovationskraft, der Vernetzung sowie der effizienten Nutzung von Digitalisierungspotenzialen hat der Gesetzgeber im Dezember 2019 das Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG) verabschiedet. Darin ist die formale Möglichkeit zur Erstattung digitaler Anwendungen durch die Krankenkassen im Sinne einer „App auf Rezept“ festgelegt. Das Gesetz schafft somit einen regu-

latorischen Rahmen zur regelhaften Verschreibung nicht-medikamentöser Therapien in Form von sogenannten Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGAs) für jegliche (ICD-10-basierte) Indikation. Diese beschränken sich jedoch auf den Einsatz von Applikationen auf handelsüblichen Touchscreen-Geräten (Smartphones und Tablet-PCs).

Zur endgültigen Listung im Verzeichnis der digitalen Gesundheitsanwendungen (dem DiGA-Verzeichnis) ist ein ein-

jähriger Wirksamkeitsnachweis erforderlich, der im ersten Jahr der Listung anhand einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung erbracht werden soll. Ob DiGAs für Betroffene mit kognitiven Einschränkungen eine effektive nicht-medikamentöse Therapie bzw. Therapieergänzung darstellen, werden entsprechende Studien zur Wirksamkeit der Anwendungen sowie Interventionsstudien wie die Age-Well-Studie (s. Kap. 5.9.4 „Weitere Projekte“) zeigen.

5.11 Referenzen

1. aG-DRG-Report-Browser 2020 – Plausibilisierte Daten nach Ausgliederung der Pflegepersonaldaten des Jahre 2018 aus den an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des aG-DRG-Systems teilnehmenden Krankenhäusern. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus – InEK GmbH, 2020.
2. Aguirreche E, Zeppenfeld G, Kolb G. Gedächtnissprechstunden: „Memory-Kliniken“ im deutschsprachigen Raum. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 2003; 36(3): p. 183-188.
3. Albert MS, 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; 7(3): p. 270-279.
4. Bartels C, et al. Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Risk in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline in Routine Clinical Care in Germany. Journal of Alzheimer's Disease 2020; (Preprint): p. 1-12.
5. Bickel H, et al. Demenz im Allgemeinkrankenhaus – Ergebnisse einer epidemiologischen Feldstudie. Robert Bosch Stiftung, 2019.
6. Bickel H, et al. Prävalenz von Demenz und kognitiver Beeinträchtigung in Krankenhäusern. Dtsch Arztebl Int 2018; 115: p. 733-740.
7. Bickel H, et al. Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. Dementia and geriatric cognitive disorders 2006; 21(4): p. 242-250.
8. Boccardi M, et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. European journal of neurology 2020; 27(3): p. 475-483.
9. Bohlken J, et al. Versorgungserwartungen von Patienten mit leichten kognitiven Störungen in einer Facharztpraxis. Psychiatrische Praxis 2020; 47(02): p. 87-93.
10. Bohlken J, et al. Pharmacotherapy of dementia in Germany: Results from a nationwide claims database. European Neuropsychopharmacology 2015; 25(12): p. 2333-2338.
11. Bohlken J, et al. Unterscheiden sich die Einstellungen von MCI-Patienten einer Gedächtnissprechstunde von denen einer Versorgerpraxis? Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie 2015; 83(10): p. 563-567.
12. Bohlken J, Kostev K. Coded prevalence of mild cognitive impairment in general and

- neuropsychiatrists practices in Germany between 2007 and 2017. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 67(4): p. 1313-1318.
13. Bohlken J, Kostev K. Diagnostic behavior for mild cognitive impairment in general and neuropsychiatric practices in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 68(3): p. 925-930.
 14. Bohlken J, Kostev K. Relevance of coded prodromal mild cognitive impairment in the routine treatment of patients with dementia in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease* 2018; 65(2): p. 393-399.
 15. Bohlken J, Michalowsky B, Kostev K. Drastischer Anstieg neudiagnostizierter Patienten mit Demenz in deutschen Hausarztpraxen im Jahr 2013. Bessere Erkennung oder finanzieller Anreiz? *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie* 2017; 85(08): p. 467-473.
 16. Bohlken J, Peiseler G, Kohlmann T. Ambulante Demenzversorgung – Wer soll es machen? Eine Befragung von 400 Hausärzten. *Aktuelle Neurologie* 2015; 42(05): p. 256-259.
 17. Bohlken J, von Stillfried D, Schulz M. Prävalenz von leichten kognitiven Störungen und Demenzen in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland 2009–2016. *Psychiatrische Praxis* 2020. 47(01): p. 16-21.
 18. Brüggenjürgen B, et al. Medical management, costs, and consequences of Alzheimer's disease in Germany: an analysis of health claims data. *Journal of Medical Economics* 2015; 18(6): p. 466-473.
 19. Bundesärztekammer, Ärztestatistik zum 31. Dezember 2019, in Abgerufen am 28.08.2020 unter: https://www.bundes-aerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik2019/Star19AbbTab.pdf. 2020.
 20. Bundesministerium für Gesundheit, Kommunikationsstab (Öffentlichkeitsarbeit), Leuchtturmprojekt Demenz, abgerufen am 10.09.2020 unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/ Pflege/Berichte/Abschlussbericht_Leuchtturmprojekt_Demenz.pdf.
 21. Callahan K, et al. Associations of mild cognitive impairment with hospital utilization and readmission. in *Gerontologist*. 2015. Oxford Univ Press 2001
 22. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (25.1. 2016). Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Im Internet: www.dgn.org/leitlinien (Stand: 21.5. 2016), 2016.
 23. Deutscher Bundestag; Sechster Bericht der Bundesregierung über die Entwicklung der Pflegeversicherung und den Stand der pflegerischen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. 15.12.2016.
 24. Dietzel N, et al. Digital Dementia Registry Bavaria — digiDEM Bayern: study protocol for a multicentre, prospective, longitudinal register study. *BMJ open* 2021; 11(2): p. e043473.
 25. Dröslers S, et al. Sondergutachten zu den Wirkungen des morbiditätsorientierten Risikostruktureausgleichs. Bonn, Wissenschaftlicher Beirat zur Weiterentwicklung des Risikostruktureausgleichs beim Bundesversicherungsamt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, 2017.
 26. Ergänztter Bewertungsausschuss nach §87 Absatz 5a SGBV. Beschluss des ergänzten Bewertungsausschusses nach §87 Abs. 5a SGBV in seiner 58. Sitzung (schriftliche Beschlussfassung) zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Oktober 2020. . Abgerufen am 18.09.2020 unter: https://www.kbv.de/media/sp/ASV_2020-10-01_Erg_BA_58_BeeG_Erprobungsverfahren_Amyloid-PET.pdf.
 27. Fabrigoule C, et al. Inter-rater reliability of scales and tests used to measure mild cognitive impairment by general practitioners and psychologists. *Current medical research and opinion* 2003; 19(7): p. 603-608.
 28. Frisoni GB, et al. Precision prevention of Alzheimer's and other dementias: Anticipating future needs in the control of risk factors and implementation of disease-

- modifying therapies. *Alzheimer's & Dementia* 2020; 16(10): p. 1457-1468.
29. García-Casal JA, et al. Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Aging & mental health* 2017; 21(5): p. 454-467.
30. Gates NJ, et al. Computerised cognitive training for preventing dementia in people with mild cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews*, 2019(3).
31. Grimmer T, et al. Trends of patient referral to a memory clinic and towards earlier diagnosis from 1985-2009. *International psychogeriatrics* 2015; 27(12): p. 1939.
32. Hausner L, et al. Gedächtnisambulanzen in Deutschland – strukturell-organisatorische Voraussetzungen und Aufgabenfelder. *Der Nervenarzt* 2020; p. 1-8.
33. Hill NT, et al. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 2017; 174(4): p. 329-340.
34. Hlavka JP, Mattke S, Liu JL. Assessing the Preparedness of the Health Care System Infrastructure in Six European Countries for an Alzheimer's Treatment. *Rand health quarterly* 2019; 8(3).
35. Hoffmann W, et al. Multizentrische, interdisziplinäre Evaluationsstudie von Demenzz Netzwerken in Deutschland (Dement-Net-D), Sachbericht des Forschungsverbundes, Berichtszeitraum 04/2012 bis 12/2015. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE).
36. Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses: Förderprojekte, abgerufen am 10.09.2020 unter: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/>. 2020.
37. Jack Jr CR, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(4): p. 535-562.
38. Jansen WJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(19): p. 1924-1938.
39. Jessen F, Bug C. Disease Interception – Implikationen einer frühen Diagnose und Krankheitsunterbrechung für Medizin und Gesellschaft. *Schriftenreihe Monitor Versorgungsforschung*, 2019.
40. Jessen F. Früherkennung der Alzheimer-Krankheit und Ansätze der Prävention. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 2019; 62(3): p. 255-260.
41. Jolley D, Benbow S, Grizzell M. Memory clinics. *Postgraduate Medical Journal* 2006; 82(965): p. 199-206.
42. Kaduszkiewicz H, et al. Do general practitioners recognize mild cognitive impairment in their patients? *The journal of nutrition, health & aging* 2010; 14(8): p. 697-702.
43. Kim O, Pang Y, Kim JH. The effectiveness of virtual reality for people with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *BMC psychiatry* 2019; 19(1): p. 1-10.
44. Krebs B, Labor Volkmann – Beta-Amyloid-(1-42)/(1-40)-Ratio, Erhöhte Spezifität der Labordiagnostik für die Alzheimer-Demenz durch Erkennung einer selektiven Erniedrigung des „Plaque-Proteins“ Beta-Amyloid (1-42) im Liquor. Abgerufen am 09.03.2020 unter: http://www.laborvolkmann.de/analysenspektrum/DOCS/20/laborinformation_beta_amyloid_1-40.pdf.
45. Lohmann H, et al. Umsetzung der S3-Leitlinie „Demenzen“ im klinischen Alltag: Wunsch oder Wirklichkeit? *Der Nervenarzt* 2017; 88(8): p. 895-904.
46. Luck T, et al. Attitudes of the German general population toward early diagnosis of dementia—results of a representative telephone survey. *PloS one* 2012; 7(11): p. e50792.
47. Luck T, et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2007; 24(4): p. 307-316.

48. Lueke S, et al. Qualitätsmerkmale deutscher Memory-Kliniken. *Der Nervenarzt* 2012; 83(9): p. 1178-1189.
49. Mattke S, Ullrich A, Wang M. Implications of Alzheimer's treatment for organization and payment of medical practices in the EU-5 countries. Technical report. Center for Economic and Social Research, USC Dornsife College of Letters, Arts and Sciences 2020
50. McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia 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; 7(3): p. 263-269.
51. Meiberth D, Rapp MA, Jessen F. Gedächtnisambulanzstrukturen in Deutschland – Ergebnisse einer Klinikbefragung. *Psychiatrische Praxis* 2019; 46(04): p. 213-216.
52. Michalowsky B, et al., Diagnosing and treating dementia in German primary and specialized care between 2011 and 2015. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2018; 56(7): p. 301.
53. Natalwala A, et al. Reasons for hospital admissions in dementia patients in Birmingham, UK, during 2002–2007. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2008; 26(6): p. 499-505.
54. Pentzek M, et al. Apart from nihilism and stigma: what influences general practitioners' accuracy in identifying incident dementia? *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2009; 17(11): p. 965-975.
55. Pentzek M, et al. General practitioners' judgment of their elderly patients' cognitive status. *Journal of general internal medicine* 2009; 24(12): p. 1314.
56. Pentzek M, et al. The value of the GP's clinical judgement in predicting dementia: a multicentre prospective cohort study among patients in general practice. *British Journal of General Practice* 2019; 69(688): p. e786-e793.
57. Petersen RC, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018; 90(3): p. 126-135.
58. Petersen RC, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9): p. 1133-1142.
59. Pezzotti P, et al. The accuracy of the MMSE in detecting cognitive impairment when administered by general practitioners: a prospective observational study. *BMC Family Practice* 2008; 9(1): p. 29.
60. Plate A, Armbruster S, Meinck M. Neue Wege in der ambulanten Versorgung: Geriatrische Schwerpunktpraxis (GSP) und Geriatrische Institutsambulanz (GIA) als Innovator einer spezialisierten Versorgung multimorbider Menschen im höheren Lebensalter? In: *Gesundheit, Alter, Pflege, Rehabilitation-Recht und Praxis im interdisziplinären Dialog*. Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. 2017
61. Robinson SM, Canavan M, O'Keeffe ST. Preferences of older people for early diagnosis and disclosure of Alzheimer's disease (AD) before and after considering potential risks and benefits. *Archives of gerontology and geriatrics* 2014; 59(3): p. 607-612.
62. Schulz M, et al. Entwicklung der vertragsärztlichen Leistungsdichte im Bereich der Demenzdiagnostik und der ärztlichen nicht-medikamentösen Demenztherapie – Update 2010 bis 2014. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht 2017(17/04).
63. Schulz M, von Stillfried D, Bohlken J. Diagnoseverfahren bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen und bei Patienten mit Demenz. *Der Nervenarzt* 2020; 91:141–147
64. Sperling RA, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.

- mer's disease. *Alzheimer's & dementia* 2011; 7(3): p. 280-292.
65. Stein J, et al. Unmet care needs in the oldest old primary care patients with cognitive disorders: results of the AgeCoDe and AgeQualiDe study. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2017; 44(1-2): p. 71-83.
66. Synofzik M, Maetzler W. Gelingendes Altern: Was können Neurologie und Geriatrie beitragen? *Der Nervenarzt* 2015; 86(4): p. 475-480.
67. Thyrian JR, et al. Systematic, early identification of dementia and dementia care management are highly appreciated by general physicians in primary care – results within a cluster-randomized-controlled trial (DelpHi). *Journal of multidisciplinary healthcare* 2016; 9: p. 183.
68. Trischak C, et al. Integrierte Palliativversorgung von multimorbiden geriatrischen Patientinnen/Patienten – eine Kernkompetenz der Primärversorgung? In: *Das Lebensende zwischen Ökonomie und Ethik*. Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG. 2019
69. Tumani H, et al. S1-Leitlinie: Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. *DGNeurologie* 2019; 2(6): p. 456-480.
70. Van der Roest HG, et al. Assistive technology for memory support in dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, 2017(6).
71. Wangler J, Fellgiebel A, Jansky M. Hausärztliche Demenzdiagnostik – Einstellungen, Vorgehensweisen und Herausforderungen von Hausärzten in Rheinland-Pfalz. *DMW Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2018; 143(19): p. e165-e171.
72. Wangler J, Jansky M. Welche Einwirkungsmöglichkeiten sehen Hausärzt*innen bei Demenzerkrankungen? – Ergebnisse einer qualitativen Studie. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2021; p. 1-8.
73. Wangler J, Jansky M. Dementia diagnostics in general practitioner care. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2019; p. 1-8.
74. Wimo A, et al. The GERAS study: a prospective observational study of costs and resource use in community dwellers with Alzheimer's disease in three European countries – study design and baseline findings. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 36(2): p. 385-399.
75. Winblad B, et al. Mild cognitive impairment–beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine* 2004; 256(3): p. 240-246.
76. Witlox J, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 304(4): p. 443-451.
77. Wüst W. Neues aus der Geriatrie. *Bayerisches Ärzteblatt* 2012; 67: p. 280-7.
78. Yerrakalva D, et al. Effects of mobile health app interventions on sedentary time, physical activity, and fitness in older adults: systematic review and meta-analysis. *Journal of medical Internet research* 2019; 21(11): p. e14343.
79. Zülke A, et al. AgeWell.de – study protocol of a pragmatic multi-center cluster-randomized controlled prevention trial against cognitive decline in older primary care patients. *BMC geriatrics* 2019; 19(1): p. 203.

6 Akteure der Versorgung

Hans-Holger Bleß, Dr. med. Doron B. Stein

6.1 Zusammenfassung

Die Versorgung von Betroffenen mit früher Alzheimer-Krankheit wird von einer Vielzahl von Akteuren gestaltet. Der Fokus liegt in diesem Kapitel auf Akteuren, deren Aktivitäten die Versorgung und Früherkennung von Menschen mit MCI und Frühformen der Alzheimer-Krankheit umfassen.

Das Bundesministerium für Gesundheit ist als zentraler staatlicher Akteur für den politischen und gesetzlichen Rahmen verantwortlich und nimmt regulatorischen Einfluss auf die Gesundheitsversorgung. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) formuliert Leistungen für die medizinische Versorgung der gesetzlich Versicherten. Alle weiteren Akteure der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen nehmen zum Teil über gezielte Einzelmaßnahmen und zum Teil über eine allgemeine Grundhaltung in Entscheidungsprozessen Einfluss auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit. Der Fokus dieser Akteure lag bislang zumeist auf fortgeschrittenen Verlaufsformen und allgemeinen Demenzen, während Frühformen der Alzheimer-Krankheit eher im Hintergrund standen. Beschlüsse und Initiativen mit Fokus auf Frühformen der Demenz sind vereinzelt im bundesweiten Kooperationsbündnis „Allianz für Menschen mit Demenz“ (2012) und in der

„Nationalen Demenzstrategie“ (2020) zu finden. Diese fördern die frühzeitige Bereitstellung von Informationen und Hilfsangeboten sowie die Durchführung von Studien und Maßnahmen zur Prävention, Früherkennung, Diagnose und Versorgung früher Alzheimer-Stadien. Ein Disease Management Programm (DMP) für Demenz-Betroffene existiert bislang nicht.

Da die Versorgung von Demenzerkrankungen eine interdisziplinäre Behandlung und Betreuung erfordert, ist eine Vielzahl von Fachgesellschaften und Berufsverbänden in die Versorgungsgestaltung involviert. Diese beeinflussen das Versorgungsgeschehen z. B. durch Leitlinienerstellung (S3-Leitlinie Demenzen) oder Konzeptveröffentlichungen, die sich mit verpflichtenden Fortbildungen zur Identifikation von Frühsymptomen einer Demenz beschäftigen. Die deutschen Memory-Kliniken haben sich im Jahr 2020 im Deutschen Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) mit dem Ziel organisiert, Gedächtnisambulanzen als wesentliche und gestaltende Akteure in der Frühdiagnostik sowie der Behandlung, Beratung und Prävention von Demenzen zu etablieren.

Selbsthilfe-Akteure sowie die Patientinnen und Patienten werden in Deutschland vorrangig durch die Deutsche Alzheimer Gesellschaft (DAzG) vertreten.

Das Ziel der DALzG ist, Betroffene und Angehörige im Umgang mit ihrer Krankheit zu unterstützen, beispielsweise durch Beratung, Schulung, Interessenvertretung gegenüber der Politik sowie Aufklärung der Öffentlichkeit. Das Angebot ist primär auf Demenz-Betroffene ausgerichtet, vereinzelt existieren auch Angebote für Menschen mit beginnender Demenz oder zur Erkennung kognitiver Störungen im Prä-Demenz-Stadium.

Im Bereich der Alzheimer-Forschung sind zahlreiche öffentliche und private Forschungs- und Förderinstitutionen an wissenschaftlichen Projekten zur (frühen) Alz-

heimer-Krankheit beteiligt. Als zentraler Akteur ist das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in eine Vielzahl von forschungsübergreifenden und internationalen Alzheimer-Projekten zur Prävention, zur Früherkennung, zu demenziellen Biomarkern und zu weiteren Alzheimer-Themen involviert.

Im Ergebnis richtet sich ein Großteil der Initiativen und Aktivitäten der am Versorgungsgeschehen beteiligten Akteuren an Menschen mit fortgeschrittener Demenz. Der Bereich der MCI und Frühformen der Alzheimer-Krankheit stehen bislang kaum im Fokus der Akteure.

6.2 Einleitung

An der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Erkrankung ist eine Vielzahl von Akteuren aus unterschiedlichen Disziplinen beteiligt. Ein Großteil des Versorgungsgeschehens richtet sich dabei an Menschen mit fortge-

schrittenerer Demenz sowie an deren Angehörige. Im vorliegenden Kapitel wird auf diejenigen Akteure fokussiert, deren Aktivitäten auch das Versorgungsgeschehen von Betroffenen mit MCI und Frühformen der Alzheimer-Krankheit umfassen.

6.3 Bundesministerium für Gesundheit

Der zentrale staatliche Akteur im deutschen Gesundheitswesen ist das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), das in Form von Gesetzesentwürfen, Rechtsverordnungen und Verwaltungsvorschriften die rechtlichen Grundlagen der Selbstverwaltung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wie auch der Pflegeversicherung maßgeblich gestaltet. Diese zentrale Steuerungsfunktion für das deutsche Gesundheitswesen zielt auf die Weiterentwicklung der Qualität des Ge-

sundheitssystems, der Interessenstärkung der Patientinnen und Patienten sowie auf Aspekte der Wirtschaftlichkeit und Beitragssatzstabilität ab. So gestaltet das BMG insbesondere auch die Rahmenbedingungen des Leistungsrechts der GKV und somit des solidarisch finanzierten Leistungsangebotes in Deutschland.

Neben diesen grundsätzlich gestaltenden Aufgaben im Gesundheitswesen verfügt das BMG aber auch über zielgerichtete Steuerungsinstrumente, mit denen

definierte Bereiche der Gesundheitsversorgung gefördert und gestaltet werden sollen. Priorisierte indikationsspezifische Gesundheitsziele umfassen sowohl die Verbesserung der Versorgung Erkrankter als auch Maßnahmen der Prävention und Früherkennung sowie die Stärkung der Selbsthilfe und Eigenverantwortung der Patientinnen und Patienten. Die Entwicklung dieser Ziele erfolgt unter Einbindung der Kostenträger und Leistungserbringer sowie mit Patientenvertretungen und Selbsthilfegruppen.

Das 2012 verfasste nationale Gesundheitsziel „Gesund älter werden“ beinhaltet bereits einen Abschnitt, der die Erkennung von Demenzerkrankungen sowie die Versorgung der Erkrankten adressiert. Vor dem Hintergrund einer hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter Demenzerkrankungen wird das Ziel einer frühestmöglichen Diagnose benannt, um rechtzeitig Informationen und Hilfsangebote für Betroffene und deren Angehörige bereitstellen zu können. Hierzu soll bei Personen mit Anzeichen, die auf eine Demenzerkrankung hinweisen können, eine abklärende Diagnostik sichergestellt werden [21].

Ebenfalls 2012 gründete das BMG gemeinsam mit dem Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ) im Rahmen des Welt-Alzheimer-tages das bundesweite Netzwerk „Allianz für Menschen mit Demenz“. Es handelt sich dabei um ein Kooperationsbündnis von zehn Arbeitsgruppen innerhalb der Demografiestrategie der Bundesregierung. Im Rahmen dieser Strategie wurden zu 99 Zielen aus vier übergeordneten Handlungsfeldern rund 450 Einzelmaß-

nahmen abgeleitet. Der 2018 erschienene Bericht zur Umsetzung führt einige Aktivitäten auf, die auch MCI bzw. Frühformen der Alzheimer-Krankheit betreffen [3]. So ist im Handlungsfeld I (Wissenschaft und Forschung) die Durchführung der DELCODE-Studie (DZNE - Longitudinale Studie zu Kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz) benannt, die die Charakterisierung früher Krankheitsstadien, die Entwicklung verbesserter Vorhersagemöglichkeiten des Krankheitsverlaufs sowie die Identifikation neuer Marker für eine frühe Diagnose der Alzheimer-Krankheit zum Ziel hat [16]. Darüber hinaus sollen in der bundesweiten Langzeitkohorte Nationale Kohorte (NAKO) u. a. Möglichkeiten der Demenzvorbeugung und -früherkennung identifiziert werden [22]. Der Großteil der Aktivitäten ist jedoch fortgeschrittenen Verlaufsformen der Alzheimer-Krankheit gewidmet.

Anknüpfend an die „Allianz für Menschen mit Demenz“ wurde im Juli 2020 die „Nationale Demenzstrategie“ vom Bundeskabinett beschlossen, die ihrerseits wiederum 27 Ziele und 162 Maßnahmen in insgesamt vier Handlungsfeldern beinhaltet. Ein Teil der Maßnahmen zielt dabei auch auf Frühformen der Demenzerkrankung ab. So sollen Studien gefördert werden, die sich der Untersuchung von Frühformen von Demenz widmen, um Prävention, Diagnose, Therapie und Pflegeinterventionen zu optimieren. Dabei soll u. a. die Effektivität von lebensstilbasierten Interventionen wie Bewegung, Ernährung, kognitivem Training und Therapiemonitoring untersucht werden. Aber auch klinische Studien zur Erforschung

von Diagnoseverfahren und zur Wirksamkeit von Arzneimitteln sind in die nationale Demenzstrategie eingebunden [2].

Darüber hinaus soll die Abbildung von psychosozialer Beratung für Menschen mit Demenz in der frühen Phase im Leistungskatalog der GKV verbessert werden (vgl. Kap. 6.7 „Selbstverwaltung“). Zudem ist die Auseinandersetzung mit

ethischen Fragen, z. B. bezüglich der biomarkergestützten Frühdiagnostik, Gegenstand des Forschungsprogramms.

Weitere Initiativen des BMG haben ebenfalls die Unterstützung von Demenz-Betroffenen und deren Angehörigen zum Ziel, richten sich aber nicht spezifisch an Frühformen der Erkrankung (z. B. „Zukunftswerkstatt Demenz“).

6.4 Fachgesellschaften und Berufsverbände

6.4.1 Medizinische Fachgesellschaften

In Deutschland existieren für unterschiedliche medizinische Fachgebiete Fachgesellschaften, in denen wissenschaftlich aktive Medizinerinnen und Mediziner organisiert sind. Die Fachgesellschaften dienen zumeist als standespolitische Interessenvertretung des jeweiligen Fachgebietes und fördern zudem Wissenschaft, Forschung und Lehre sowie ärztliche Fort- und Weiterbildung. Insgesamt 179 dieser Fachgesellschaften sind in Deutschland in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) organisiert. Diese koordiniert die Zusammenarbeit verschiedener wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften bei der Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie.

Weiterhin sind die Fachgesellschaften auch bei Entscheidungen zum Leistungskatalog der GKV involviert. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist gesetzlich verpflichtet, den Fachgesellschaften eine Möglichkeit zur Stellungnahme ein-

zuräumen bei Entscheidungen über Richtlinien

- zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung,
- zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus,
- zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Potenzial sowie
- zu Disease-Management-Programmen (DMP).

Über ein eigenes Stimmrecht im G-BA verfügen die Fachgesellschaften jedoch nicht.

Die Fachgesellschaften beeinflussen somit über die Erstellung evidenzbasierter Leitlinien wie auch über Wahrnehmung ihrer Stellungnahme- und Anhörungsrechte beim G-BA maßgeblich das Versorgungsgeschehen.

Im Bereich der Demenzerkrankungen sind aufgrund der notwendigen interdisziplinären Behandlung und Betreuung der Patientinnen und Patienten eine Vielzahl von Fachgesellschaften involviert. So war

die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und in Zusammenarbeit mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft (DAzG) federführend an der Erstellung und Herausgabe der S3-Leitlinie Demenzen beteiligt. Weitere 24 Fachgesellschaften, Berufsverbände und andere Organisationen beteiligten sich im Konsensusprozess an der Leitlinienerstellung [5].

Die DGPPN vertritt über 10.000 Fachärztinnen und Fachärzte, Therapeutinnen und Therapeuten sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die auf dem Gebiet der psychischen Gesundheit tätig sind (Stand November 2020). Ihrem Leitbild entsprechend setzt sie sich für die Integration der vielfältigen psychischen, körperlichen und sozialen Ansätze zu einem gemeinsamen Selbstverständnis ein. Im Jahr 2006 veröffentlichte die DGPPN das Rahmenkonzept „Integrierte Versorgung Demenzen“, das u. a. verpflichtende Fortbildungen zur Identifikation von Frühsymptomen einer Demenz und zur Durchführung orientierender neuropsychologischer Tests vorsieht. Zudem definiert das Konzept einen klaren diagnostischen Behandlungspfad bei Verdachtsdiagnosen [6].

Die DGN fungiert als Interessenvertretender Verband für über 10.000 neurologisch tätige Ärztinnen und Ärzte in Deutschland (Stand November 2020). Sie hat sich dem Anspruch verpflichtet, für die Verbesserung und Sicherung der neurologischen Krankenversorgung in Deutschland einzutreten. Innerhalb der DGN existieren klinische Kommissionen,

die sich speziellen Krankheitsbildern widmen und den Vorstand der DGN hierzu beraten. Die Kommission für Demenzerkrankungen war aktuell an der Entwicklung eines Praxisleitfadens für den Umgang mit Demenzerkrankten in Pflegeeinrichtungen unter den Bedingungen der SARS-CoV-2-Pandemie beteiligt.

Neben der Herausgeberschaft der S3-Leitlinie Demenzen wirkten die DGPPN und die DGN an der Erstellung der nationalen Demenzstrategie mit.

Weitere Fachgesellschaften fokussieren zwar auf Demenzerkrankungen, allerdings erst im späteren Stadium der Erkrankung. So widmet sich beispielsweise die (ebenfalls an der Erstellung der S3-Leitlinie beteiligte) Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP) der medizinischen und pflegerischen Versorgung Demenzkranker und ihrer Angehörigen.

Eine Dachorganisation im Bereich der Erkrankungen des Gehirns stellt das German Brain Council dar, das 2018 von einer Reihe an Fachgesellschaften im Bereich der neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen gegründet wurde. Der gemeinnützige Verein hat zum Ziel, Wissenschaft und Forschung zu Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu fördern und bei gesellschaftlichen, politischen und wissenschaftlichen Fragestellungen zu beraten [12].

Daneben gründete die DGN im Jahr 2019 die Deutsche Hirnstiftung, die die Fachexpertise neurologischer Praxen, Kliniken und wissenschaftlich Tätiger bündeln und Patientinnen und Patienten über neurologische Erkrankungen sowie deren Therapie und Prävention aufklären soll [7].

6.4.2 Berufsverbände mit neurologisch-psychiatrischem Schwerpunkt

Während die Fachgesellschaften auf die wissenschaftliche Vertretung eines Fachgebietes abzielen, nehmen die Berufsverbände eher eine berufspolitische Funktion wahr. Zu den deutschen Berufsverbänden mit fachlicher Nähe zu Demenzerkrankungen gehören der Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN), der Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) sowie der Berufsverband Deutscher Psychiater (BVDP).

Der BDN stellt die Interessenvertretung der neurologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte in Deutschland im ambulanten und stationären Bereich dar, während der BVDP die deutschen Psychiaterinnen und Psychiater repräsentiert. Beim BVDN handelt es sich um einen Zusammenschluss der ambulant tätigen Nervenärztinnen und -ärzte, Neurologinnen und Neurologen sowie Psychiaterinnen und Psychiater. Ziel der ausschließlich ge-

meinnützig tätigen Berufsverbände ist die am Patientenwohl orientierte Vertretung der zusammengeschlossenen Ärztinnen und Ärzte gegenüber politischen, wirtschaftlichen, wissenschaftlichen und anderen Akteuren. Zu den Zielen gehören die sektorenübergreifende Optimierung der Patientenversorgung und die Beratung der Mitglieder bei ökonomischen, rechtlichen und fachlichen Fragestellungen. Angegliedert an die drei genannten Verbände sowie an den Berufsverband für Kinder- und Jugend-Psychiatrie und -Psychotherapie (BKJPP) ist der Spitzenverband ZNS (SPiZ). Zu diesem gehören außerdem der Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie und die Deutsche Gesellschaft für Psychoanalyse, Psychotherapie, Psychosomatik und Tiefenpsychologie. Ziel des 2013 erfolgten Zusammenschlusses ist die Formulierung von Defiziten und Handlungsempfehlungen zur Optimierung der neuropsychiatrischen Patientenversorgung. Darüber hinaus übernimmt er die gesundheitspolitische Vertretung der Mitgliedsverbände.

6.5 Selbsthilfe und Patientenvertretung

6.5.1 Deutsche Alzheimer Gesellschaft (DAIzG)

Bereits in den 1980er-Jahren entstanden erste Zusammenschlüsse zu Selbsthilfegruppen mit Angehörigen von Demenzerkrankten sowie fachlichen Helferinnen und Helfern. Neben der gegenseitigen Unterstützung stellte die Aufklärung der

Öffentlichkeit ein zentrales Element der Arbeit dar. Inspiriert von der 1980 in den USA gegründeten Alzheimer's Association und der dort mit Unterstützung von prominenten Fällen erfolgten Öffentlichkeitsarbeit entstanden der Wunsch und die Idee, dass sich Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige selbst öffentlich zu Wort melden und über die

Krankheit und das Leben mit der Krankheit informieren.

Aus den ersten Selbsthilfegruppen und regionalen Alzheimer-Gesellschaften ging schließlich die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (DAzG) hervor. Sie wurde 1989 gegründet und fungiert als Dachverband für derzeit 136 Alzheimergesellschaften (Stand November 2020) auf regionaler und überregionaler Ebene, die sich in ihrer Arbeit als Selbsthilfeorganisationen der Unterstützung von Betroffenen und deren Angehörigen widmen. Die DAzG ist Teil der Dachorganisation Alzheimer's Disease International, einer 1984 gegründeten Initiative mit dem Ziel der internationalen Koordination ihrer 102 nationalen Mitgliedsorganisationen.

In der Arbeit der Gesellschaft steht die Krankheitsbewältigung der Patientinnen und Patienten ebenso im Vordergrund wie das Empowerment von betreuenden Angehörigen. Zugleich versteht sich die Gesellschaft als Interessenvertretung der Patientinnen und Patienten gegenüber der Politik.

Das Hilfsangebot umfasst unter anderem:

- Kostenlose Schulungsprogramme für pflegende Angehörige („Hilfe beim Helfen“)
- Telefonische Beratung („Alzheimer-Telefon“)
- Vermittlung von Kontaktadressen zu Alzheimer-Gesellschaften vor Ort sowie weiteren Anlaufstellen
- Adressvermittlung zu Gedächtnisambulanz und Memory-Kliniken
- Bereitstellung von Informationsmaterialien

Erklärte übergeordnete Ziele der Arbeit sind:

- Aufklärung der Bevölkerung, um Verständnis für die Erkrankung zu erzielen
- Unterstützung der Forschung über die Erkrankung wie auch über Möglichkeiten der Versorgung
- Entwicklung und Erprobung neuer Betreuungs- und Pflegeformen
- Zusammenarbeit und Austausch der Gesellschaften untereinander

Ein Fokus der Selbsthilfetätigkeit richtet sich mit speziellen Angeboten an Menschen mit beginnender Demenz. So werden Kontakte zu regional organisierten Gruppen hergestellt, Tagungen veranstaltet oder auf Therapieangebote verwiesen, die speziell auf Frühformen von Demenz ausgerichtet sind.

Die Auswirkung der Arbeit der Selbsthilfegruppen wurde für Deutschland zwischen 2012 und 2018 in der Studie „Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland – Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven“ (SHILD) untersucht. Unter den in der Studie Befragten waren auch 351 pflegende Angehörige von Demenzerkrankten. Sie waren im Durchschnitt 65 Jahre alt, zu 77 Prozent weiblich und betreuten zumeist ihre Partner, die zu 85 Prozent bereits stark im Alltag eingeschränkt und auf Hilfe angewiesen waren. Etwa die Hälfte der Befragten (51 Prozent) war in einer Selbsthilfegruppe für Angehörige organisiert [19].

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die in Selbsthilfegruppen organisierten Angehörigen gegenüber den Nichtmitgliedern eine höhere allgemeine Gesundheitskompetenz hatten, mit der

Betreuungssituation besser umgehen konnten sowie besser über die Demenzerkrankung, medizinische Behandlungsleitlinien sowie sozialrechtliche Ansprüche und Regelungen informiert waren.

Die Lebensqualität pflegender Angehöriger von Demenzerkrankten war im Ver-

gleich zu weiteren in der Studie untersuchten Krankheitsbildern (Prostatakrebs, Diabetes mellitus Typ 2, Multiple Sklerose, Tinnitus) am stärksten beeinträchtigt. Sie unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen Selbsthilfegruppen-Teilnehmenden und Nichtteilnehmenden [18].

6.6 Individualakteure

6.6.1 Gedächtnisambulanzen

Gedächtnisambulanzen (auch Gedächtnissprechstunden oder Memory-Kliniken genannt) richten sich an Patientinnen und Patienten mit kognitiven Störungen, mit dem Ziel einer möglichst frühen Diagnostik und Therapie demenzieller Syndrome. Es handelt sich dabei um Spezialeinrichtungen, die in neurologischen (geronto-)psychiatrischen, vereinzelt auch in geriatrischen Abteilungen von Krankenhäusern angesiedelt sind und ein heterogenes Versorgungsangebot aufweisen. Insbesondere in universitären Memory-Kliniken findet derzeit eine intensive Frühdiagnostik (inkl. Biomarker-Untersuchungen) bei demenziellen Erkrankungen statt [14]. Teilweise bieten auch niedergelassene Ärztinnen und Ärzte eine Gedächtnissprechstunde an.

Die erste Gründung einer Gedächtnisambulanz in Deutschland erfolgte 1985 an der Psychiatrischen Klinik der Technischen Universität München. Mittlerweile bestehen über 200 derartige Einrichtungen in Deutschland.

Mit ihrem interdisziplinären Leistungsangebot schließen die Gedächtnis-

ambulanzen eine bedeutsame Lücke in der ambulanten hausärztlichen Versorgung. In der Zusammenarbeit von Vertreterinnen und Vertretern u. a. aus den Bereichen Medizin, Sozialarbeit, Ergotherapie und Pflege werden ausführliche neuropsychiatrische Untersuchungen angeboten, die bei Bedarf in weiterführende diagnostische Verfahren münden. Hierzu gehören etwa neuropsychologische Testungen, bildgebende Verfahren sowie Labor- und Liquordiagnostik. Auf diese Weise wird eine frühzeitige Differenzialdiagnostik bei Störungen der geistigen Leistungsfähigkeit und in der Folge auch eine frühzeitige Therapie ermöglicht.

Anlässlich des Welt-Alzheimertages im September 2020 gab das Deutsche Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG) seine Gründung bekannt. Es bildet einen Zusammenschluss der in Deutschland tätigen Gedächtnisambulanzen mit dem Ziel, deren Expertise zu bündeln und die Qualität der Diagnostik und Versorgung von Menschen mit demenziellen Erkrankungen in Deutschland zu verbessern. Zugleich soll die Bedeutung der Gedächtnisambulanzen als wesentlicher Akteur und Gestalter in der Frühdiagnostik, Be-

handlung, Beratung und Prävention von Demenzen gestärkt werden. Das Netzwerk stellt eine Plattform für den wechselseitigen Erfahrungsaustausch, die gemeinsame Bewertung medizinischer Fortschritte und die Schaffung von evidenzbasierten Qualitätsstandards zu Therapie und Diagnostik dar. Diese Standards sollen anschließend in die Versorgung überführt werden [8].

6.6.2 Weitere Individualakteure

Auf dem Feld der Alzheimer-Forschung ist das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) die größte nicht-universitäre Forschungseinrichtung im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen. Die 2009 gegründete Gesellschaft gehört zu den sechs vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten deutschen Zentren der Gesundheitsforschung und ist eng mit den universitären Forschungsinstituten verknüpft. Ca. 1.000 Mitarbeitende verteilen sich auf 80 Arbeitsgruppen an zehn Standorten. Ziel des mit einem Jahresbudget von 81 Mio. Euro geförderten Zentrums ist die translationale Erforschung neurodegenerativer Prozesse zur Entwicklung neuer präventiver und therapeutischer Therapieansätze [9]. Das DZNE ist der zentrale Akteur auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung in Deutschland, ein Großteil der Mitarbeitenden ist interdisziplinär in die Routineversorgung von Patientinnen und Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen sowie in forschungsübergreifende und internationale Alzheimer-Projekte eingebunden.

Daneben ist das DZNE in eine Vielzahl von Forschungsprojekten im Bereich der Alzheimer-Krankheit involviert. Es existieren Arbeitsgruppen zur Früherkennung von Alzheimer, zur Demenzprävention, zur klinischen und interdisziplinären Demenzforschung, zu demenziellen Biomarkern in der Allgemeinbevölkerung und zu vielen weiteren assoziierten Themengebieten. Registerstudien sollen breitflächig gewonnene Biomaterialien aus der Routineversorgung wissenschaftlich nutzbar machen (DESCRIBE-Studie). In experimentellen Studien soll die Bedeutung biochemischer Funktionssysteme im Kontext der Alzheimer-Krankheit erforscht werden. In klinischen Studien werden pharmakologische Wirkstoffe getestet (IONIS-MAPTRX-CS1) oder Frühsymptome bei Alzheimer-Risikopatientinnen und -patienten (DELCODE-Studie, s. S. 147.) untersucht.

Es existieren zahlreiche weitere, nicht-öffentliche Förderer der Alzheimer-Forschung mit heterogenen Zielsetzungen und Fördermechanismen. Im Folgenden werden einige von ihnen exemplarisch vorgestellt.

Ein überwiegend aus Spendengeldern finanzierter Verein zur Forschungsförderung ist die Alzheimer Forschung Initiative e. V. Sie unterstützt Forschungsvorhaben zur Alzheimer-Krankheit, aber auch zu anderen Demenzformen sowie Aufklärungsprojekte in der Öffentlichkeit. 2019 wurden jeweils ca. eine Mio. Euro für Forschung und Aufklärung bereitgestellt [1]. Eine weitere private Stiftung zur Förderung der Demenz ist die Hans und Ilse Breuer-Stiftung, die seit dem Jahr 2000 Projekte aus den Bereichen Versorgung,

Betreuung und Therapie fördert, die wesentlich zur Erleichterung des Lebens von demenziell Erkrankten und ihren Familiengehörigen beitragen und Alternativen in der häuslichen Pflege aufzei-

gen [13]. Auch die Hirnliga unterstützt Projekte der klinischen Alzheimerforschung in den Bereichen Diagnostik, Behandlung und Versorgung von Alzheimer-Betroffenen [15].

6.7 Selbstverwaltung

Während in vielen anderen Ländern die Regierung oder ein Lenkungsorgan des Regierungsapparats über die Ausgestaltung der regulatorischen Einzelheiten im Gesundheitssystem entscheidet, erfolgt dies in Deutschland durch die Selbstverwaltung. Sie umfasst die Spitzenorganisationen der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) sowie der stationären und ambulanten Leistungserbringer (Deutsche Krankenhausgesellschaft, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung). Die Gestaltung der Rahmenbedingungen und die Rechtsaufsicht über die Selbstverwaltung liegen wiederum beim Bundesministerium für Gesundheit.

Das zentrale Organ der gemeinsamen Selbstverwaltung ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Primäre Aufgabe des G-BA ist die Entscheidung über die erstattungsfähigen Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung für die ca. 73 Mio. GKV-Versicherten in Deutschland. Das seit 2004 bestehende Beschlussgremium besteht aus drei unparteiischen Mitgliedern sowie den zu gleichen Teilen stimmberechtigten Vertreterinnen und Vertretern der Krankenkassen (fünf Mitglieder) und der Leistungserbringer, bestehend aus Vertragsärzteschaft, Vertragszahnärzteschaft und Kran-

kenhäusern (zusammen fünf Mitglieder). Patientenvertreterinnen und -vertreter sind ebenfalls Teil des G-BA. Sie besitzen jedoch kein Stimmrecht, sondern lediglich ein Mitberatungs- und Antragsrecht.

Wesentlicher Bestandteil der gemeinsamen Entscheidungsfindung über die Erstattungsfähigkeit medizinischer Leistungen ist die Nutzenbewertung neu zugelassener Arzneimittel durch den G-BA anhand der Vorgaben des seit 2011 geltenden Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG). Die Beantragung der Erstattungsfähigkeit erfordert vom Arzneimittelhersteller die Vorlage eines Nutzendossiers, in dem der Zusatznutzen des Arzneimittels im Vergleich zum bisherigen Goldstandard (der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie) dargelegt wird. Der G-BA kann zur Unterstützung bei der Nutzenbewertung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragen, ein unabhängiges wissenschaftliches Bewertungsinstitut. Ziele des IQWiG sind die evidenzbasierte Bewertung von neuen therapeutischen Verfahren und Leitlinien sowie die Bereitstellung von Gesundheitsinformationen für die Öffentlichkeit. Auf Basis des Beschlusses über den Zusatznutzen eines Arzneimittels erfolgt die Einigung über einen Erstattungsbetrag in

gemeinsamen Verhandlungen der Arzneimittelhersteller und des GKV-Spitzenverbands. Die Nutzenbewertung durch den G-BA bildet somit einen zentralen Faktor für die Preisbildung neuer Arzneimittel.

Neben der Berücksichtigung von Demenzpatientinnen und -patienten in strategischen Initiativen und innovativen Pilotprojekten wurde bereits nach Einführung der Disease-Management-Programme (DMP) im Jahr 2003 der Ruf nach einem strukturierten Behandlungsprogramm für Demenz laut [10]. Nachdem zunächst nur für vier Erkrankungen (Diabetes mellitus Typ 1 und 2, chronisch obstruktive Atemwegserkrankung, Brustkrebs und koronare Herzerkrankung) die Entwicklung von DMPs beschlossen worden war, wurde die Liste 2006 um Adipositas und chronische Herzinsuffizienz als neue Module bestehender DMPs ergänzt. Nach Aufforderung des G-BA zur Einreichung von Indikationsvorschlägen für neu zu entwickelnde Behandlungsprogramme wurde 2014 auch die Demenz von der Deutschen Alzheimer Gesellschaft für ein DMP vorgeschlagen. Im anschließenden Beschluss des G-BA zur Entwicklung von Anforderungen an DMPs wurde die Demenz nach strukturierter Prüfung der Indikationsvorschläge indes nicht berücksichtigt [11]. Bis heute sind keine konkreten Bestrebungen zur Einrichtung eines strukturierten Behandlungsprogramms für Demenz-Erkrankte erkennbar.

Im Rahmen der Förderung innovativer Versorgungsformen hat der Gesetzgeber den Innovationsausschuss des G-BA mit der Auswahl förderfähiger sektorenübergreifender Versorgungsmodelle be-

auftragt. Diese werden mit Geldern aus dem Innovationsfonds gefördert. Unter den derzeit laufenden Förderprojekten befinden sich sechs Projekte im Förderbereich neue Versorgungsformen und vier Projekte im Förderbereich Versorgungsforschung, die sich vorwiegend mit fortgeschrittenen Demenzstadien befassen.

Auch die Vertreter der gemeinsamen Selbstverwaltung beteiligen sich aktiv am Diskurs zur Optimierung der Versorgung für Menschen mit Alzheimer-Krankheit und Demenzen. Sie sind als zentrale Akteure der Gesundheitsversorgung an den Maßnahmenkatalogen der nationalen Demenzstrategie beteiligt. Die Maßnahmen zielen dabei vor allem auf die Versorgung von Menschen mit fortgeschrittener Demenz und nicht auf frühe Alzheimer-Formen oder MCI ab. So verpflichten sich die Kassenärztliche Bundesvereinigung und der GKV-Spitzenverband in der Nationalen Demenzstrategie zur Prüfung einer Optimierung des psychosozialen Beratungskonzepts für Demenzbetroffene und Angehörige: „Das Konzept beinhaltet ausführliche Informationen zur Prognose und Behandlungsmöglichkeiten sowie zu regionalen Beratungsangeboten. Hierbei kann die Expertise von Fachgesellschaften wie DEGAM und SPIZ ZNS miteinbezogen werden. Bis Ende 2022 wird ein Ergebnis der Prüfung vorliegen.“ [2]

Des Weiteren stellt die Kassenärztliche Bundesvereinigung in diversen Ratgebern für Patientinnen und Patienten sowie für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte Informationen zur evidenzbasierten ambulanten Behandlung und Betreuung von Demenzbetroffenen zur Verfügung. Die deutsche Krankenhausgesellschaft infor-

miert in einem Praxisleitfaden der Robert Bosch Stiftung gemeinsam mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft über die besonderen Anforderungen von Menschen mit Demenz im Krankenhaus und zeigt Handlungsempfehlungen sowie Umsetzungsbeispiele zur Einrichtung demenzfreundlicher Strukturen in Krankenhäusern auf [17].

Im Zuge der demografischen Entwicklung und der zunehmend komplexeren Versorgung von Demenzbetroffenen stehen auch die gesetzlichen Krankenversicherungen mit ihren ca. 73 Mio. Versicherten einer wachsenden Herausforderung gegenüber. Der Einfluss der Erkrankung reicht in alle Lebensbereiche der Patientinnen und Patienten hinein und erfordert entsprechend vielschichtige Versorgungssettings. Integrierte Versorgungsmodelle (nach § 140a SGB V) können als Innovationstreiber einerseits einen quasi-experimentellen Rahmen zur Erprobung neuer Versorgungsformen bieten, andererseits können sie Struktur- und Prozessreformen zur Optimierung der Regelver-

sorgung aufzeigen. Als Leuchtturmprojekt der integrierten Demenzversorgung wurde 2008 die Integrierte Demenzversorgung in Oberbayern (IDOB), ein für zwei Jahre vom Freistaat Bayern gefördertes Versorgungskonzept, ins Leben gerufen [4]. Derzeit finden sich integrierte Versorgungsmodelle mit unterschiedlicher vertraglicher Basis in den zahlreichen dezentral organisierten Demenznetzwerken, die als Zusammenschlüsse von Leistungserbringern und Einrichtungen individuell ausgestaltete Versorgungsumfelder schaffen.

Ferner hat der Medizinische Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V. (MDS) als medizinisch-pflegerische Beratungsorganisation des GKV-Spitzenverbandes die besonderen Herausforderungen in der Pflege von Menschen mit Demenz in einer Grundsatzstellungnahme gewürdigt. Dabei wird auch auf die Relevanz von Frühdiagnostik und -erkennung als zentrale Bausteine zur Prävention des Eintritts in die Pflegebedürftigkeit eingegangen [20].

6.8 Referenzen

1. Alzheimer Forschung Initiative e.V. – Jahresbericht 2019. Abgerufen am 15.12.2020 unter: https://www.alzheimer-forschung.de/fileadmin/user_upload/0_Brosch%C3%BCren/Jahresbericht_2019.pdf, A.F.I.e.V. (AFI), Editor. 2019.
2. Bundesministerium für Familie, Frauen und Jugend & Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.). Nationale Demenzstrategie. Juli 2020.
3. Bundesministerium für Familie, Frauen und Jugend & Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.). Gemeinsam für Men-
4. schen mit Demenz - Bericht zur Umsetzung der Agenda der Allianz für Menschen mit Demenz 2014 – 2018. August 2018. Abgerufen am 10.12.2020 unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Pflege/Berichte/Bericht_zur_Umsetzung_der_Agenda_deutsch_final.pdf
4. Bundesministerium für Gesundheit, Kommunikationsstab (Öffentlichkeitsarbeit), Leuchtturmprojekt Demenz, abgerufen am 10.09.2020 unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/>

- fileadmin/Dateien/5_Publikationen/
Pflege/Berichte/Abschlussbericht_
Leuchtturmprojekt_Demenz.pdf
5. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Im Internet: www.dgn.org/leitlinien (Stand: 21.5.2016), 2016.
 6. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie (Hrsg.). Rahmenkonzept Integrierte Versorgung Demenz. Nervenarzt 2006; 77: 1263–1269.
 7. Deutsche Hirnstiftung – Unser Leitbild. Abgerufen am 26.05.2021 unter: <https://hirnstiftung.org/unser-netzwerk/#site-content>.
 8. Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen, Stellungnahme: Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen gegründet. Abgerufen am 10.12.2020 unter: <https://www.dga-netz.de/ambulanz/news1.html>.
 9. Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE) – Über uns. Abgerufen am 11.05.2021 unter: <https://www.dzne.de/ueber-uns/>.
 10. Füsgen I, Hallauer J, Frölich L. Zukunftsforum Demenz: Demenz – Auf dem Weg zu einem Disease Management Programm? 5. Workshop des „Zukunftsforum Demenz“. 24./25. Januar 2003 in Geisenheim.
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss zur Festlegung von geeigneten chronischen Krankheiten für die Entwicklung von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V, in BAnz AT 22.01.2015 B2. 2014.
 12. German Brain Council – Über das GBC. Abgerufen am 11.02.2021 unter: <https://braincouncil.de/ueber-das-gbc/fragen-antworten>.
 13. Hans und Ilse Breuer-Stiftung – Ziele der Stiftung. Abgerufen am 26.05.2021 unter: <https://www.breuerstiftung.de/breuerstiftung/ziele>.
 14. Hausner L, et al. Gedächtnisambulanzen in Deutschland – strukturell-organisatorische Voraussetzungen und Aufgabenfelder. Der Nervenarzt 2020; p. 1-8.
 15. Hirnliga e.V. Abgerufen am 26.05.2021 unter: <http://hirnliga.de/alzheimer/>.
 16. Jessen F, et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). Alzheimer's research & therapy 2018; 10(1): p. 1-10.
 17. Kirchen-Peters S, Krupp E. Praxisleitfaden zum Aufbau demenzsensibler Krankenhäuser. 2019: Robert Bosch Stiftung Stuttgart.
 18. Kofahl C, et al. Wirkungen der gemeinschaftlichen Selbsthilfe. PPmP – Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie 2018; 68(08): p. P-291.
 19. Kofahl C. Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland–Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven (SHILD). ZögU Zeitschrift für öffentliche und gemeinwirtschaftliche Unternehmen 2018; 41(1-2): p. 70-80.
 20. M.D.d.S.B.d.K. e.V. (Hrsg). Grundsatzstellungnahme: Menschen mit Demenz – Begleitung, Pflege und Therapie in Autorenteam der Sozialmedizinischen Expertengruppe „Pflege“ (SEG 2), Dezember 2019.
 21. Thelen M, et al. Nationales Gesundheitsziel „Gesund älter werden“. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2012; 55(8): p. 991-997.
 22. Wichmann HE, et al. Die Nationale Kohorte. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2012; 55(6-7): p. 781-789.

7 Kosten der Versorgung

*Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß,
Dr. rer. pol. Dipl.-Kfm. Bernhard Michalowsky*

7.1 Zusammenfassung

MCI und frühe Alzheimer-Demenz haben soziale, psychische und auch finanzielle Konsequenzen für Betroffene und pflegende Angehörige. Aufgrund der Häufigkeit der Erkrankung sind die finanziellen Auswirkungen auf Kostenträger und auf die Gesellschaft groß. Das Fortschreiten der Erkrankung geht dabei mit steigenden Kosten für alle Akteure einher.

Primärdatenbasierte Kostenstudien umfassen üblicherweise direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten, indirekte Kosten (wie Produktivitätsverlust der Betroffenen und der Pflegepersonen) sowie in wenigen Fällen sogenannte intangible Kosten (z. B. Lebensqualitätseinschränkungen). In einer Vielzahl von Kostenstudien fließen die Kosten der Angehörigenpflege mit ein. Gerade im Bereich der demenziellen Erkrankungen ist es von entscheidender Bedeutung, die vielfältigen Auswirkungen der Erkrankungen auf die pflegenden Angehörigen sowie die gesamte Gesellschaft in den Kostenstudien zu berücksichtigen.

Die jährlichen gesamtwirtschaftlichen Kosten der Demenz liegen in Deutschland Schätzungen zufolge zwischen 15 Mrd. Euro (Statistisches Bundesamt) und 73 Mrd. Euro (nationale Metaanalysen), abhängig davon, welche Kosten bei der

Betrachtung berücksichtigt werden und welche Perspektive (Gesetzliche Krankenversicherung oder Gesamtgesellschaft) eingenommen wird.

Für MCI existieren bislang nur wenige Krankheitskostenstudien. Diese weisen darauf hin, dass MCI-Betroffene zwar höhere direkte Kosten aufweisen als nicht kognitiv beeinträchtigte Vergleichspersonen, jedoch geringere direkte Kosten als Betroffene mit Alzheimer-Demenz. Die zugrunde liegenden Studien basieren auf unterschiedlichen methodischen Bewertungsansätzen der Kosten und unterliegen diversen Limitationen, weshalb auf Basis der aktuellen Literatur keine valide Aussage über die Kosten der MCI getroffen werden kann.

Für die Alzheimer-Demenz liegt hingegen eine Vielzahl an Krankheitskostenstudien für Deutschland vor. In der sogenannten GERAS-Studie wurden 552 von Demenz Betroffene untersucht. Die jährlichen Kosten lagen bei 15.735 Euro für eine Person mit milder Alzheimer-Demenz, ca. 29.000 Euro für moderate Alzheimer-Demenz und ca. 45.000 Euro für die schwere Alzheimer-Demenz.

Im Bereich niedergelassener Facharztpraxen können die Kosten für die Diagnose einer frühen Alzheimer-Krankheit anhand von Abrechnungsdaten ermittelt

werden: So belaufen sich Stand Anfang 2021 die Kosten für die zur Diagnosestellung tatsächlich abgerechneten Leistungen auf eine Spanne von 39 bis 132 Euro pro Patientin bzw. Patient basierend auf dem derzeit geltenden EBM-Katalog. Die für diese Leistungen ausgesprochen gering erscheinenden Beträge entstehen aus variierenden Durchführungsraten der genannten Leistungen in Haus- und Facharztpraxen, die nicht bei jedem Betroffenen eine vollumfängliche Diagnostik durchführen.

Darüber hinaus wurde in internationalen Studien der gesundheitsökonomische Effekt einer Alzheimer-Diagnose im Prä-Demenz-Stadium sowie der Effekt ei-

ner potenziellen Therapie mit krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln in diesen Stadien untersucht – mit widersprüchlichen Ergebnissen. Dabei weisen die bisherigen Daten zum Teil auf eine Kosteneffektivität krankheitsmodifizierender Arzneimittel hin. Eine fundierte Aussage für Deutschland lässt sich jedoch Stand Mitte 2021 nicht ableiten. Weitere gesundheitsökonomische Analysen werden benötigt, um die Kosten einer früheren Diagnose im Zusammenhang mit einer potenziell krankheitsmodifizierenden Therapie zu untersuchen und Langzeiteffekte eines verzögerten Eintritts der Alzheimer-Demenz zu modellieren.

7.2 Allgemeines

Die gesamtgesellschaftliche Relevanz von leichten kognitiven Störungen (Mild Cognitive Impairment; MCI) und der Alzheimer-Krankheit mit all ihren Stadien wird aus den vorhergehenden Ausführungen, insbesondere zur Epidemiologie (s. Kap. 2 „Epidemiologie“), deutlich.

MCI und Alzheimer-Krankheit können nicht nur schwerwiegende soziale und psychische Konsequenzen zur Folge haben, sondern auch zu erheblichen medizinischen und pflegerischen Versorgungskosten für die Kostenträger sowie zu Belastungen für pflegende Angehörige führen [15]. Angehörige und Pflegefachkräfte sehen sich insbesondere bei fortschreitender Alzheimer-Demenz und anderen Demenzerkrankungen mit zunehmenden Betreuungs- und Pflegeaufgaben konfrontiert und sind somit ebenfalls einem hohen Risiko für körperliche, psychi-

sche und soziale Belastungen ausgesetzt [3, 33]. Die Versorgungsleistung, vor allem in den frühen Phasen der Erkrankung, liegt insbesondere bzw. fast ausschließlich bei den Angehörigen. Auch wenn in den meisten Fällen Ehe- oder Lebenspartnerinnen und -partner die Pflege der Betroffenen übernehmen, ist jeder dritte pflegende Angehörige zudem berufstätig (in einigen Fällen erfolgt die Pflege durch erwachsene Kinder der Betroffenen), was das Problem der Vereinbarkeit von Beruf und Familie mit sich bringt [30]. Die Vereinbarkeitsproblematik von Beruf und Pflege führt hierbei häufig zu Arbeitsausfällen [30]. Diese Aufwendungen der Angehörigenpflege wurden bislang nur ansatzweise in gesundheitsökonomischen Studien abgebildet.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Alterung der Gesellschaft als Folge des

demografischen Wandels und dem damit verbundenen Anstieg altersassoziierter Erkrankungen, wie der MCI und der Alzheimer-Krankheit, stellt sich die Frage nach der Kostenentwicklung für die unterschiedlichen Akteure des Gesundheitssystems. Bei der Betrachtung der gegenwärtigen und künftig zu erwartenden Kosten für die medizinische und pflegerische Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit in Deutschland liegt der Fokus dieses Kapitels einerseits auf der Perspektive der Betroffenen, andererseits werden die finanziellen Belastungen der Kostenträger sowie der Gesellschaft in den Blick genommen. Eine wissenschaftliche Bearbeitung dieser Aspekte erscheint zielführend, um die steigende sozioökonomische Relevanz von frühen Alzheimer-Stadien zu erfassen, wenngleich eine Quantifizierung aufgrund der methodischen Komplexität oftmals mit Schwierigkeiten behaftet ist [32].

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden in der Gesundheitsökonomie Krankheitskostenstudien durchgeführt, in denen bestimmte Populationen miteinander verglichen werden, beispielsweise Erkrankte vs. Gesunde. In umfassenderen Studien wird darüber hinaus die Krankheitslast (Burden of Disease) ganzer Gesellschaften untersucht. Bei klassischen Krankheitskostenstudien sind drei Kostenarten zu unterscheiden: erstens direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten, zweitens indirekte Kosten sowie drittens intangible Kosten. Zudem wird zwischen der Perspektive der Kostenträger (Kranken- und Pflegeversicherung), der Patientinnen und Patienten sowie der ge-

samtgesellschaftlichen Perspektive unterschieden.

Einige Kostenstudien werden in den folgenden Abschnitten für die MCI und die (frühe) Alzheimer-Demenz näher erläutert. Der Schwerpunkt liegt dabei auf dem deutschen Gesundheitssystem, wenngleich stellenweise auch internationale Studien zur Illustration ausgewählter Aspekte herangezogen werden, vornehmlich aus den USA und Großbritannien. Stand Anfang 2021 existieren diverse Einzelarbeiten und umfassende Übersichtsarbeiten zu den Krankheitskosten der Demenz unter Berücksichtigung verschiedener Kostenperspektiven und Datengrundlagen. Die Studienlage zur Alzheimer-Demenz und zur MCI ist im Vergleich dazu deutlich lückenhafter. Es finden sich vereinzelt Publikationen, die auf Kostenauswertungen prospektiver Beobachtungsstudien basieren. Für die spezifische Diagnose der Alzheimer-bedingten MCI (MCI-AD) existieren ausgesprochen wenig Kostendaten. Dies liegt vermutlich einerseits daran, dass die Definition der MCI-AD vergleichsweise jung ist (s. Kap. 1.2 „Terminologie“), und andererseits daran, dass die MCI-AD, wie alle MCI-Formen, bisher in der primärärztlichen Versorgung durch Haus- und Fachärztinnen und -ärzte nur sehr selten (aber mit wachsenden Diagnoseszahlen) erkannt und diagnostiziert wird (s. Kap. 5.4 „Ambulante Versorgung“) [6]. Wie schon in den vorangegangenen Kapiteln wird vor diesem Hintergrund vereinzelt der Alzheimer-spezifische Fokus verlassen und der Blick auf die syndromale Ebene ausgeweitet, d. h. auf die allgemeine MCI und die mögliche Demenz.

7.3 Direkte Kosten

Direkte Kosten beschreiben den Ressourcenverbrauch, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist und diesen direkt zugeordnet werden kann. Unter die medizinischen Kosten fallen z. B. Krankenhausversorgung, ambulante ärztliche Leistungen, Heil- und Hilfsmittel sowie Arzneimittel. Zu den direkten nicht-medizinischen Kosten gehören z. B. Transportkosten, Investitionen und Pflege durch Familienangehörige [10].

7.3.1 Direkte medizinische und nicht-medizinische Kosten

Für MCI gibt es bislang nur wenige Krankheitskostenstudien, die die Inanspruchnahme von medizinischen und pflegerischen Versorgungsleistungen sowie deren Kosten untersucht haben. Lippa et al. analysierten auf Basis einer retrospektiven Erhebung aus dem Jahr 2008 die mit einer MCI-Erkrankung assoziierten Versorgungskosten aus gesellschaftlicher Perspektive. Insgesamt 39 MCI-Betroffene machten hierbei Angaben zur Inanspruchnahme von medizinischen und pflegerischen Versorgungsleistungen im Vergleich zu 413 kognitiv gesunden Personen in der Altersgruppe ab 75 Jahre. Die durchschnittlichen jährlichen direkten Kosten (bezogen auf das Basisjahr 2004/2005) waren für MCI-Betroffene im Vergleich zu kognitiv gesunden Personen höher (4.443 Euro vs. 3.814 Euro). Bezogen auf die untersuchten Kostenkategorien (ambulante und

stationäre Versorgung, nicht-ärztliche Leistungsanbieter, Verbrauchsmaterial, Zahnersatz sowie Arzneimittel) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur hinsichtlich der Arzneimittellkosten verzeichnet werden, die nicht durch Antidementiva verursacht wurden (1.210 Euro vs. 1.062 Euro). Der größte Kostentreiber der MCI-Patientinnen und -Patienten stellten die höheren (wenn auch statistisch nicht signifikanten) Kosten für die stationäre Versorgung im Krankenhaus (2.137 Euro vs. 1.329 Euro). Die Studienergebnisse liefern aufgrund methodischer Limitationen, die auf die geringe Stichprobengröße, unterschiedliche Ansätze in der Kostenberechnung, die Kostensteigerung im Gesundheitswesen und Änderungen in der Leistungsvergütung (z. B. durch die Einführung der fallpauschalierten Abrechnung auf Basis der Diagnosis Related Groups im stationären Sektor) zurückzuführen sind, nur begrenzte Aussagekraft hinsichtlich der absoluten Kostenbeträge. Gleichwohl geben sie zumindest Anhaltspunkte dafür, dass die direkten Kosten von MCI-Betroffenen im Vergleich zu kognitiv gesunden Personen derzeit (Stand Anfang 2021, d. h. zum Zeitpunkt fehlender medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapieoptionen) nicht signifikant, jedoch etwas erhöht sind aufgrund höherer Kosten für Medikamente und Krankenhausaufenthalte. Lippa et al. kamen zudem zu der Erkenntnis, dass bestehende chronische Begleiterkrankungen mit höheren Kosten bei MCI-Betroffenen assoziiert sind [25].

Im Vergleich zu den Kosten von Menschen mit Demenz zeigte sich in einer Studie von Reese et al., dass MCI-Betroffene signifikant geringere Gesamtkosten für einen Berichtszeitraum von drei Monaten aufwiesen (1.107 vs. 3.426 Euro) [38].

Verschiedene internationale Studien zu den Versorgungsausgaben von MCI-Patientinnen und -Patienten bestätigen hierbei die Ergebnisse der erhöhten direkten Kosten bei MCI-Betroffenen im Vergleich zu kognitiv gesunden Personen. Eine US-amerikanische Querschnittsstudie an 537 MCI-Betroffenen und 2.451 kognitiv gesunden Personen wies höhere direkte medizinischen Kosten von MCI-Betroffenen aus (MCI: 6.784 US-Dollar vs. 6.042 US-Dollar) [22]. Die erhöhten Gesamtkosten ergaben sich hier erneut aufgrund von höheren Kosten für die ambulante und stationäre Versorgung im Krankenhaus sowie zusätzlich für die primärärztliche Versorgung. Im Vergleich zu Menschen mit fortgeschrittener Demenz verblieben MCI-Betroffene kürzer im Krankenhaus, hatten jedoch häufiger Kontakt zu Haus- und Fachärztinnen und -ärzten. Unter Einbezug der (direkten nicht-medizinischen) Kosten für die informelle Pflege, die die Aufwendungen der Angehörigen für die Pflege, Betreuung und Beaufsichtigung der Patientinnen und Patienten miteinschließt, wies eine weitere amerikanische Studie von Zhu et al. (2013) mit vergleichbarer Populationsgröße ebenfalls statistisch höhere Kosten für MCI-Betroffene aus als für kognitiv Gesunde (MCI: 6.499 US-Dollar pro Patient/-in pro Jahr vs. Gesunde: 2.969 US-Dollar) [49].

Hinsichtlich der direkten nicht-medizinischen Kosten ermittelten Luppä et al. (2008) keine statistisch signifikanten Unterschiede bei ambulanter Pflege inkl. Haushaltshilfe und Menüservice, betreutem Wohnen und Transportkosten zwischen MCI-Betroffenen und Personen ohne kognitive Defizite [25]. Jedoch berichteten Zhu et al., dass in der Gruppe der MCI-Patientinnen und -Patienten eine höhere Inanspruchnahme von informeller Pflege (33 Prozent vs. 8,4 Prozent) zu verzeichnen war [49].

Im Gegensatz zum Indikationsgebiet der leichten kognitiven Störungen liegen für die Alzheimer-Demenz detailliertere Analysen zu den direkten (und indirekten) Kosten in Deutschland vor. Im Rahmen der prospektiven multizentrischen GERAS-Beobachtungsstudie wurden diese für 552 Patientinnen und Patienten (Durchschnittsalter $75,2 \pm 7,6$ Jahre) stratifiziert nach Schweregrad ermittelt: leicht (228 Betroffene; 41,3 Prozent); mittel (157 Betroffene; 28,4 Prozent); mittelschwer/schwer (167 Betroffene; 30,3 Prozent) (Tab. 25, Abb. 17) [5]. Während die direkten Kosten bei der leichten Alzheimer-Demenz etwas mehr als die Hälfte der Kosten ausmachten, verringerte sich ihr Anteil an den Gesamtkosten mit Fortschreiten der Erkrankung aufgrund der starken Zunahme der informellen Angehörigenpflege auf ca. ein Drittel der Gesamtkosten bei der schweren Alzheimer-Demenz. Die informelle Angehörigenpflege hatte bei leichter Alzheimer-Demenz noch einen Anteil von 49 Prozent und stieg bis auf 64 Prozent bei schwerer Alzheimer-Krankheit an. Studien konnten zeigen, dass dieser Anstieg an Pflegebe-

Gesellschaftliche Kosten der Alzheimer-Demenz in der GERAS-Studie

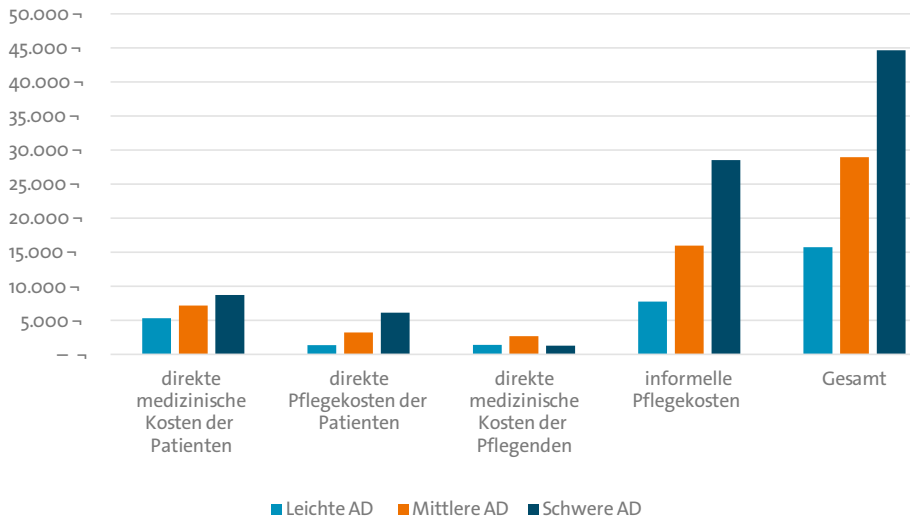


Abb. 17: Grafische Darstellung der jährlichen gesellschaftlichen Gesamtkosten (direkt und indirekt) von Alzheimer-Demenz (AD) pro Patient/in (nach Boess et al. [5]).

darf, der meistens von Angehörigen gedeckt wird, nicht nur auf die zunehmenden kognitiven Einschränkungen zurückzuführen ist, sondern vor allem auf die zunehmenden körperlichen Einschränkungen sowie auf Einschränkungen in der Alltagsbewältigung [28].

Jeder dritte pflegende Angehörige berichtet über erhebliche und klinisch relevante Belastungen, vor allem aufgrund der zunehmenden neuropsychiatrischen Symptome und körperlichen Defizite der MCI-Betroffenen sowie der schwierigen Vereinbarkeit von Beruf und Pflege [12]. Dieses Belastungsleben zeigt sich auch bei den eigenen Versorgungskosten der pflegenden Angehörigen, wenngleich eine

Zurechenbarkeit kritisch diskutiert werden kann. Innerhalb der GERAS-Studie beliefen sich die direkten medizinischen Kosten pflegender Angehöriger – je nach Erkrankungsstadium des Pflegebedürftigen – auf einen Betrag zwischen 1.253 Euro bis 2.655 Euro [5]. Die pflegenden Angehörigen von MCI-Betroffenen berichten über eine ähnlich hohe Gesamtbelastung (insbesondere emotionaler, physischer und sozialer Art) durch die Pflegetätigkeit wie Angehörige von Alzheimer-Patientinnen und -Patienten, die sich in einer geringeren Lebenszufriedenheit und einem erhöhten Unterstützungsbedarf widerspiegelt [40]. Für Näheres zu den indirekten Kosten durch Arbeitsausfall der Betroffene

Tab. 25: Jährliche gesellschaftliche Gesamtkosten (direkt und indirekt) von Alzheimer-Demenz pro Patient/in (nach Boess et al. [5]).

Kostenart	Jährliche Kosten pro Patient/in (in Euro)		
	Leichte Alzheimer-Demenz [MMST 21–26]	Mittlere Alzheimer-Demenz [MMST 15–20]	Schwere Alzheimer-Demenz [MMST < 15]
Direkte medizinische Kosten der Patienten (inkl. Medikation, stationäre Aufenthalte, Besuche Notfallaufnahme, ambulante Besuche)	5.287	7.144	8.710
Direkte Pflegekosten der Patienten (inkl. Pflegedienste, Kosten der Patienten-Wohnunterkunft, strukturelle Anpassungen, Verbrauchsgüter und erhaltene finanzielle Unterstützung)	1.340	3.194	6.113
Direkte medizinische Kosten der Pflegenden (Kosten der Medikamente für Erkrankungen der Pflegeperson, Krankenhausübernachtungen, Notfallaufnahme und ambulante Besuche), die teilweise durch die Alzheimer-Demenz des Angehörigen beeinflusst werden	1.392	2.655	1.253
Informelle Pflegekosten (Kosten der Pflegezeit und des Arbeitsausfalls der Pflegeperson)	7.720	15.949	28.512
Gesamtkosten	15.735	28.941	44.662

Hinweis: Die Gesamtkosten entsprechen nicht immer der Summe der vier Einzelkomponenten, da für die Berechnung nur vollständige Datensätze einbezogen wurden, weshalb geringe Abweichungen auftreten können.

Legende: MMST, Mini-Mental-Status-Test.

nen und pflegender Angehöriger s. Kap. 7.4 „Indirekte Kosten“.

Die in der GERAS-Studie identifizierten Kosten für verschiedene Stadien der Alzheimer-Demenz werden in ihrer Größenordnung von anderen Studien bestätigt. Eine Routinedatenauswertung von sechs Mio. Versicherten der DAK-

Gesundheit aus den Jahren 2005 bis 2008 ergab für Betroffene mit Alzheimer-Demenz 2,2- bis 2,5-fach erhöhte direkte medizinische Kosten im Vergleich zu Menschen ohne Alzheimer-Demenz. Dabei waren 70 bis 75 Prozent der Langzeitpflege zurechenbar. Für das Jahr 2008 wurde für Betroffene mit Alzheimer-De-

menz die direkte medizinische Kostenbelastung für die Krankenkasse mit 9.207 Euro vs. 3.850 Euro für Nicht-Betroffene beziffert. Da Alzheimer-Betroffene im Durchschnitt älter und multimorbider sind als der Bevölkerungsdurchschnitt, wurde für eine Subkohorte von 14.166 Alzheimer-Demenz-Betroffenen eine artifizielle Kontrollgruppe mit vergleichbarer Morbiditätsstruktur geschaffen, um diejenigen Kosten zu identifizieren, die ausschließlich durch die Alzheimer-Demenz verursacht wurden. Hier zeigten sich für Betroffene mit Alzheimer-Demenz jährliche Gesamtkosten von 10.266 Euro, während die Kontrollgruppe 6.495 Euro an Gesundheitsausgaben verursachte. Der Differenzbetrag von 3.771 Euro kann damit spezifisch der Alzheimer-Demenz zugeordnet werden [9].

Eine weitere Auswertung der AgeCoDe-Studie (German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients) aus dem Jahr 2011 mit 176 Teilnehmenden mit allgemeiner Demenz und 176 kognitiv gesunden Vergleichspersonen ergab gesamtgesellschaftliche Kosten von 15.840 Euro für leichte Demenz, 32.356 Euro für moderate und 41.476 Euro für schwere Demenz. Auch in dieser Studie wurden die informellen Pflegekosten als größter Kostenfaktor mit ca. 38 Prozent der Gesamtkosten ausgewiesen [23]. Eine internationale Metaanalyse aus dem Jahr 2018 kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis. Die gesellschaftlichen Kosten für die leichte Alzheimer-Demenz wurden mit 14.675 US-Dollar, für die moderate Alzheimer-Demenz mit 19.975 US-Dollar und für die schwere

Demenz mit 29.708 US-Dollar angegeben [27].

7.3.1.1 Exkurs Diagnosekosten der MCI-Diagnostik

Im folgenden Abschnitt werden die direkten Kosten der MCI-Diagnostik in Deutschland aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für den niedergelassenen Bereich beleuchtet. Bei Vorliegen von kognitiven Beeinträchtigungen werden (in Einklang mit deutschen und internationalen Leitlinien, die eine kombinierte Diagnostik aus klinischen, laborchemischen und radiologischen Maßnahmen empfehlen) durch niedergelassene Haus- und Facharztpraxen sowohl neuropsychologische Testungen als auch Bildgebung und Laboruntersuchungen erbracht [14, 34]. Die Abrechnung von MCI-assoziierten diagnostischen Gesamtkosten erstreckt sich somit über die Hausärztinnen und -ärzte sowie mehrere Facharztgruppen und erfolgt auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) [19]. Die relevanten Gebührenordnungspositionen (GOP) ergeben sich aus dem EBM.

Eine Vollausswertung des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung der ambulanten Abrechnungsdaten der Jahre 2009 bis 2017 identifizierte die in Tabelle 26 dargestellten Gebührenordnungspositionen als diagnoserelevante Leistungen. Zudem wurde der Publikation von Schulz et al. (2020) die Leistungsdichten der einzelnen GOP entnommen und zur Berechnung eines gewichteten Durchschnittswertes herangezogen [8, 14].

Wenn man von einer 100-prozentigen Durchführungsrate der oben genannten

Tab. 26: Relevante GOP und Durchführungsraten der MCI-Diagnostik (Stand: Oktober 2020) [8, 14]).

	Hausarzt			Haus- und Facharzt			Facharzt		
	Versorgungsanteil 46,68 %			Versorgungsanteil 15,20 %			Versorgungsanteil 38,12 %		
Diagnostische Prozedur	GOP gem. EBM	Vergü- tung (in Euro)	DR (in %)	GOP gem. EBM	Vergü- tung (in Euro)	DR (in %)	GOP gem. EBM	Vergü- tung (in Euro)	DR (in %)
Neuropsychologische Testung	03360	12,42	77,4	-	28,65 ²	83,5	35600	44,88	70,6
Labor (Blut)	32122 32025 32083 32081 32082 32066 32460 32101 ¹	11,25	96,6	-	25,33 ⁴	98,0	Vgl. hierzu Legen- de ³	39,40	97,2
Bildgebung	34410	115,69	16,4	34410	115,69	57,2	34410	115,69	53,3
Lumbal- punktion + Biomarker⁵	02342	163,54	0,38	02342	163,54	0,38	02342	163,54	0,38

Legende: DR, Durchführungsraten; EBM, Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP, Gebührenordnungsposition.

¹ Im Gegensatz zu den Laborparametern der fachärztlichen Versorgung, deren Auswahl auf der S3-Leitlinie Demenzen basiert, wurden die GOP der im Rahmen der hausärztlichen Versorgung zu bestimmenden Laborparameter in Abstimmung mit einem Experten (Hausarzt) ermittelt.

² Für die Berechnung wurde der Mittelwert aus der GOP 03360 (12,42 Euro) sowie der GOP 35600 (44,88 Euro) herangezogen.

³ Für die Berechnung wurden die folgenden GOPs herangezogen: 32120, 32122, 32025, 32057, 32101, 32373, 32083, 32081, 32082, 32042, 32460, 32128, 32069, 32071, 32066, 32067, 32065, 32051, 32123, 32372, 32318, 32030.

⁴ Für die Berechnung wurde der Mittelwert aus den Laborkosten für Hausärzte (11,25 Euro) und Fachärzte (39,40 Euro) herangezogen.

⁵ Die Kosten setzen sich zusammen aus der GOP 02342 (64,74 Euro) sowie der Bestimmung von vier Biomarkern („Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay“) gem. GOP 32416 (24,90 Euro) im Rahmen der hausärztlichen Versorgung (als veranlasste Leistung) bzw. vier Biomarkern im Rahmen der fachärztlichen Versorgung.

GOPs bei allen MCI-Betroffenen ausgeben würde, würden sich die MCI-relevanten GOP auf einen maximalen abrechnungsfähigen Erstattungsbetrag von 302,90 Euro (hausärztliche Versorgung) bis 363,51 Euro (fachärztliche Versorgung) pro Patientin bzw. Patient aufsummieren, je nach Dauer des standardisierten Testverfahrens bei Menschen mit Demenzverdacht (z. B. Syndrom-Kurz-Test, Mini-Mental-Status-Test, Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung).

Aus den in der Realität variierenden tatsächlichen Durchführungsraten ergeben sich jedoch unterschiedliche Beträge [41]. Wie der Tabelle 26 zu entnehmen ist, werden in der Regelversorgung die Einzelleistungen nicht routinemäßig vollumfänglich bei allen Patientinnen und Patienten erbracht, sondern nur analog entsprechender Durchführungshäufigkeiten. Wird dies bei der Kalkulation berücksichtigt, ergibt sich eine gewichtete Vergütung in Höhe von 39,45 Euro (rein hausärztliche Versorgung), 115,35 Euro (haus- und fachärztliche Versorgung) sowie 132,27 Euro (rein fachärztliche Versorgung). Zieht man abschließend noch die entsprechenden Versorgungsanteile (hausärztliche Versorgung 46,68 Prozent, haus- und fachärztliche Versorgung 15,2 Prozent und fachärztliche Versorgung 38,12 Prozent) in Betracht, so beträgt die durchschnittliche Gesamtvergütung pro diagnostischem Prozess 86,37 Euro.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die aufgeführten GOP keineswegs spezifisch für die Diagnostik der MCI oder gar für die MCI-Diagnose aufgrund von Alzheimer-Krankheit sind. Sie decken

vielmehr eine ganze Reihe potenzieller Diagnosen ab, darunter manifeste Demenzformen und nicht-demenzbedingte kognitive Einschränkungen. Eine Kalkulation der diagnostischen Gesamtkosten kann anhand der diagnoserelevanten GOP grundsätzlich vorgenommen werden. Im Umkehrschluss kann jedoch keine Schlussfolgerung auf MCI-spezifische Entwicklungen in der Versorgung bei Veränderung von Abrechnungshäufigkeiten gezogen werden. Komplexe Abrechnungsbeziehungen der einzelnen GOP untereinander, regionale Unterschiede wie auch die unterschiedliche Einordnung in budgetierte und nicht-budgetierte Leistungen erschweren zudem die Ermittlung von repräsentativen Gesamtkosten, da die exakte Ausgestaltung der Vergütungssysteme in den einzelnen KV-Bezirken sowie die Verhandlungen des Honorarverteilungsmaßstabs mit den gesetzlichen Krankenkassen im Aufgabenbereich der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigungen liegt [20].

Im Vergleich dazu sind die Diagnosekosten der MCI in Memory-Kliniken nur ansatzweise dokumentiert. Die durchschnittlichen Prozesskosten (d. h. für den Klinikträger durch eingesetzte personelle und gerätebezogene Ressourcen entstandene Kosten) zur Diagnostik bei MCI-Betroffenen werden für Deutschland in der Literatur auf 477 Euro beziffert. Diese liegen unter den berichteten Diagnosekosten für die Alzheimer-Krankheit (649 Euro) [29].

Die Diagnostik von kognitiven Beeinträchtigungen im MCI-Stadium erfährt in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland bislang nur eine geringe Aufmerksamkeit, sodass die abgerechneten

ten Leistungen gegenüber den Sozialversicherungsträgern vermutlich zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Versorgungsausgaben führen dürften. Der tatsächliche Ressourcenverbrauch im klinischen Versorgungsalltag ist vermutlich höher, als die aktuellen Zahlen widerspiegeln. Dennoch ist eine Veränderung in der Wahrnehmung von MCI-Betroffenen durch die in die Behandlung eingebundenen haus- und fachärztlichen Praxen zu

verzeichnen, wie die steigende Behandlungsprävalenzrate von 0,13 Prozent auf 0,42 Prozent für die Jahre 2009 bis 2016 zeigt [8]. Im Verhältnis zur geschätzten MCI-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung von drei bis sechs Mio. Betroffenen offenbaren diese Diagnosezahlen jedoch eine deutliche Unterdiagnostizierung (s. Kap. 2.7 „Kodierprävalenz in der ambulanten Versorgung“).

7.4 Indirekte Kosten

Die indirekten Kosten (Folgekosten) bilden den volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlust durch Morbidität und Mortalität ab, der aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit am Arbeitsplatz, frühzeitigem Renteneintritt, verminderter Leistungsfähigkeit sowie dem vorzeitigen Tod von Erwerbstätigen entstehen kann. Im Kontext der betrachteten Indikationsgebiete, die sich überwiegend in fortgeschrittenem Lebensalter manifestieren, kommt der Bewertung von indirekten Kosten nur eine eingeschränkte Bedeutung zu, da die meisten Betroffenen nicht mehr am Erwerbsleben teilnehmen und somit aus volkswirtschaftlicher Perspektive auch kein Verlust entsteht. So konnte für Deutschland auf der Basis einer umfangreichen Routinedatenstichprobe in hausärztlichen Praxen ein durchschnittliches Patientenalter zum Zeitpunkt der MCI-Erstdiagnose von $73,9 \pm 10,6$ Jahren ermittelt werden. Insgesamt waren 73 Prozent der betrachteten 4.057 MCI-Patientinnen und -Patienten älter als 70 Jahre.[27]

Da viele MCI-Betroffene trotz Erkrankung weiterhin im häuslichen Lebensumfeld verbleiben, kann von volkswirtschaftlichem Produktivitätsverlust bzw. einem Verlust an Arbeitspotenzial ausgegangen werden, der dadurch entsteht, dass Familienangehörige informelle Pflegeleistungen erbringen und deshalb nur eingeschränkt oder gar nicht einer Erwerbstätigkeit nachgehen können [45].

In einer Studie von Reese et al. aus dem Jahre 2011 wurden die Kosten (direkt + indirekt) von MCI-Betroffenen mit denjenigen von Menschen mit Demenz verglichen. Auch wenn die Kosten der MCI-Betroffenen deutlich geringer waren, ergaben sich diese Kosten vor allem aufgrund von indirekten Kosten durch Erwerbsausfälle pflegender Angehöriger. Ihr Anteil belief sich in der Studie auf 65 Prozent. Dies unterstreicht die Bedeutung dieser Kostenkomponente [38].

Die durch eine Krankheit verursachten Gesamtkosten aus der Perspektive der Gesellschaft entstehen also nicht nur durch diagnostische und therapeutische

Interventionen, „sondern auch durch die zeitliche Bindung von pflegenden Angehörigen, die keine oder nur eine eingeschränkte Berufstätigkeit möglich macht und zusätzliche indirekte Kosten verursacht“. Dieser zulasten der Angehörigen auftretende Anteil an den Gesamtkosten kann bis zu 70 Prozent betragen [32].

Die GERAS-Studie wies für die indirekten Kosten, die durch die informelle Pflege von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz entstehen (bestehend aus den Kosten der Pflegezeit und des Arbeitsausfalls der Pflegepersonen), jährliche Beträge in Höhe von 7.720 Euro (leichte Alzheimer-Demenz), 15.949 Euro (mittlere Alzheimer-Demenz) sowie 28.512 Euro (schwere Alzheimer-Demenz) aus. Zur Berechnung wurde der Opportunitätskostenansatz zur Erfassung der Produktivitätsverluste bei erwerbstätigen Pflegepersonen sowie der verlorenen

Freizeit für nicht erwerbstätige Pflegepersonen herangezogen [5, 37]. Dabei *„[...] entsprechen die Opportunitätskosten dem Nutzen, den die Pflegekraft bei Ausübung der nächstbesten Alternative erzielt hätte“* [4]. Im Verhältnis zu den Gesamtkosten aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive machten diese Kostenblöcke bis zu zwei Drittel der Gesamtkosten aus (49 Prozent bei leichter Alzheimer-Demenz, 55 Prozent bei mittlerer Alzheimer-Demenz sowie 64 Prozent bei mittelschwerer bzw. schwerer Alzheimer-Demenz; Tab. 25) [5, 37]. Eine weitere Differenzierung zwischen Kosten der Pflegezeit und Kosten durch Arbeitsausfall der informellen Pflegepersonen wurde nicht vorgenommen, sodass die durch den Arbeitsausfall der pflegenden Angehörigen entstehenden indirekten Kosten nicht separat ausgewiesen werden können.

7.5 Intangible Kosten

Intangible Kosten umfassen die durch eine Krankheit verursachten subjektiven Einschränkungen, die nicht unmittelbar in monetären Einheiten bewertet werden können. Hierzu gehören unter anderem psychosoziale Aspekte wie Leid, Schmerz oder Depressionen und die daraus resultierende verminderte Lebensqualität. Aufgrund der methodischen Komplexität bei der monetären Bewertung werden diese intangiblen Kosten selten in gesundheitsökonomischen Evaluationen oder Krankheitskostenstudien berücksichtigt [10]. Sie werden vielmehr *„[...] im Rahmen der Messung der Lebensqualität zur Erfassung*

des Nutzens negativ berücksichtigt, d. h. [...] durch eine verringerte Lebensqualität erfasst“ [45]. Grundsätzlich ist die Lebensqualität als Outcome-Parameter in medizinischen und gesundheitsökonomischen Studien bereits etabliert, jedoch sind die Auswirkungen von demenziellen Krankheiten sowie der Nutzen entsprechender therapeutischer Interventionen dadurch nur eingeschränkt zu ermitteln [39].

Ungeachtet dessen liegen Anhaltspunkte bezüglich dieser patientenrelevanten Endpunkte vor, dass Demenzerkrankungen die Lebensqualität der Betroffenen mindert. Eine Auswertung der

deutschen AgeCoDe-Studie (s. S. 48) aus dem Jahr 2020 ermittelte die Lebensqualität bei 903 über 75-jährigen Teilnehmenden, davon 110 mit MCI und 793 kognitiv Gesunden. Individuen mit MCI zeigten in den speziell für das höhere Alter gestalteten Fragebögen (sogenannte WHO-Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität im Alter, WHOQoL Old) eine geringere Lebensqualität in vier von sechs Domänen (Autonomie, allgemeine Lebenseinstellung, soziale Teilhabe und Intimität). Nach Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, des Bildungsstatus und weiterer Faktoren zeigte sich vor allem ein Unterschied zwischen MCI-Betroffenen und den gesunden Personen in der Lebensqualitäts-Domäne Autonomie [18]. Eine weitere Studie aus dem Jahr 2015, die mit demselben Fragebogen und insgesamt 997 Menschen in der Altersgruppe über 60 Jahre (730 kognitiv Gesunde und 267 MCI-Betroffene) durchgeführt wurde, bestätigt die geringer ausgeprägte wahrgenommene Lebensqualität unter Menschen mit MCI mit den größten Unterschieden in den Domänen soziale Teilhabe, Sinnesfunktion und Autonomie [13].

An einer österreichischen Studie von 2015 zur Lebensqualität nahmen jeweils

98 ältere kognitiv Gesunde, Menschen mit subjektiv empfundenen kognitiven Störungen (SCD) sowie Personen mit amnestischer und nicht-amnestischer MCI (aMCI, naMCI, s. Kap. 1 „Krankheitsbild“) teil. Die Studie wurde anhand des SF36-Fragebogens (Short Form 36 Health Survey) durchgeführt und zeigte bereits eine signifikant geringere Lebensqualität bei SCD-Betroffenen, die bei den beiden MCI-Formen noch einmal signifikant abnahm [35]. Eine weitere österreichische Studie konnte aufzeigen, dass die Depressivität der Patientinnen und Patienten einen zentralen Einflussparameter auf die Lebensqualität darstellt. Laut den Autorinnen und Autoren der Studie hat die Depressivität wahrscheinlich einen stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität als die kognitiven Beeinträchtigungen selbst [44].

Grundsätzlich steht zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein breites Spektrum an Methoden zur Verfügung. Dennoch existieren wenige Daten zur frühen Alzheimer-Krankheit (MCI-AD und leichte Alzheimer-Demenz). Künftige Forschungsarbeiten sollten insbesondere auch die Auswirkungen der unterschiedlichen Demenzstadien (inkl. MCI) auf die Lebensqualität von informellen Pflegekräften untersuchen [21].

7.6 Gesamtgesellschaftliche Kosten

Der folgende Abschnitt beleuchtet den Aspekt der Krankheitslast im Hinblick auf die Kosten aus der Perspektive der Gesellschaft und der Gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Krankheitskostenrechnung 2015 des Statistischen Bundesamts beziffert die Kosten für alle allgemeinen Demenzerkrankungen (ICD10-Codes F00–F03) auf 15,12 Mrd. Euro [42]. Auch wenn eine feinere Granularität der Kostendaten nicht

vorliegt, so sind die mit leichten kognitiven Störungen und Alzheimer-Demenz einhergehenden Gesundheitsausgaben für die Gesellschaft sowie für die Sozialversicherungsträger hoch. Zwar entwickeln mehr als 70 Prozent aller MCI-Betroffenen in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von annähernd drei Jahren nach der Erstdiagnose keine Demenzsymptome und verursachen somit auch nur geringere Mehrkosten im Vergleich zu nicht erkrankten Personen [7], dennoch führen angesichts hoher Prävalenzzahlen auf Gesamtbevölkerungsebene (s. Kap. 2.4 „Inzidenz und Prävalenz der MCI“) auch geringere Progressionsraten hin zur Alzheimer-Demenz zu hohen monetären und sozialen Belastungen.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 weist auf die eingeschränkte Datenqualität der Krankheitskostenberechnung des Statistischen Bundesamtes hin. Die auf Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung basierenden Berechnungen berücksichtigen nicht die Kosten der informellen Angehörigenpflege, die einen erheblichen Anteil an den gesamtgesellschaftlichen Kosten haben, sowie keine indirekten Kosten in Form von Erwerbsausfall seitens der Betroffenen bzw. der Angehörigen. Sie fassen daher lediglich die medizinischen und pflegerischen Versorgungskosten aus Sicht der Kostenträger (Kranken- und Pflegekassen) der diagnostizierten Menschen mit Demenz zusammen. Ein signifikanter Anteil (ca. 58 Prozent der MCI-Betroffenen und 46 bis 48 Prozent der Demenz-Betroffenen) wird jedoch in der hausärztlichen Primärversorgung nicht diagnostiziert und bleibt demnach zunächst uner-

kannt [17]. Aus diesem Grund wurden in der genannten Metaanalyse neben Sekundär- auch alle Primärdatenanalysen zu Kosten der Demenz für das deutsche Gesundheitssystem eingeschlossen. Die ermittelte Kostenlast ergab für das Jahr 2016 34 Mrd. Euro für die gesetzliche Krankenversicherung und 73 Mrd. Euro für die Gesamtgesellschaft unter Einbezug informeller Pflege und Produktivitätsverlusten pflegender Angehöriger [31].

Eine weitere literaturbasierte Studie der Economist Intelligence Unit aus dem Jahr 2017 berechnete für das Jahr 2016 Gesundheitsausgaben von 52,7 Mrd. Euro, basierend auf direkten und indirekten Kosten für Demenz-Betroffene [43]. Im Vergleich zu fünf weiteren Industrieländern, die in der Studie betrachtet wurden, liegt Deutschland damit auf Platz eins vor Großbritannien mit Kosten von umgerechnet 40,7 Mrd. Euro.

Die enorme ökonomische Relevanz der Alzheimer-Demenz verdeutlicht auch eine aktuelle Studie für den europäischen Raum. So ermittelten Cimler et al. (2019) mittels eines computerbasierten Prädiktionsmodells die Gesamtkostenentwicklung (medizinische, nicht-medizinische und Kosten der informellen Pflege) für die Behandlung und Pflege von Alzheimer-Patientinnen und -Patienten im Zeitraum von 2015 bis 2080 für die 28 EU-Länder, Großbritannien eingeschlossen, unter Berücksichtigung unterschiedlicher Krankheitsstadien (mild, moderat, schwer). Unter der Annahme eines konstanten Versorgungsniveaus beliefen sich die prognostizierten Kosten auf eine Summe zwischen 420,8 Mrd. bis 632,6 Mrd. Euro (Tab. 27) [11]. Bedeutsam ist, dass nach diesen Berechnungen ca.

Tab. 27: Simulierte Kosten (in Mrd. Euro) im Zeitraum 2030 bis 2050 für einzelne Krankheitsstadien für EU-28 (modifiziert nach Cimlér et al. [11]. Simulation 2060 – 2080 nicht dargestellt).

Krankheitsstadium	Jährliche Kosten (in Mrd. €)		
	2030	2040	2050
Leicht	222,0	276,0	330,4
Mittelschwer	119,5	149,4	180,8
Schwer	79,2	99,6	121,3
Gesamt	420,8	525,0	632,6

53 Prozent der Gesamtausgaben für Alzheimer-Demenz auf die leichte Alzheimer-Demenz entfielen, wenngleich dies weniger

den hohen Jahreskosten pro Person, sondern vielmehr der vergleichsweise geringen jährlichen Übergangswahrscheinlichkeit in ein höheres Demenzstadium geschuldet ist, was zu einer längeren Verweildauer im milden Demenzstadium führt. Dennoch unterstreicht die Simulation die ökonomische Bedeutung der früheren Stadien der Alzheimer-Krankheit.

Es wird deutlich, dass die finanziellen Auswirkungen für Krankenkassen und Gesamtgesellschaft für die Demenz in der Vergangenheit umfassend analysiert wurden. Derartige Betrachtungen für die MCI oder für die prädemenziellen Alzheimer-Stadien existieren bislang kaum.

7.7 Kosten der Diagnostik und Therapie in frühen Alzheimer-Stadien

Angesichts der erwarteten zunehmenden Relevanz neuartiger, teilweise auch krankheitsmodifizierender Therapieansätze für Betroffene in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit, insbesondere im Stadium der MCI, erscheint eine differenzierte Darstellung des Zusammenhangs zwischen Diagnosezeitpunkt und den daraus resultierenden Versorgungskosten geboten. So analysieren einzelne Untersuchungen (vorwiegend aus den USA und Großbritannien), ob eine frühzeitige Diagnose – mit und ohne krankheitsmodifizierende Behandlung – zu Kosteneinsparungen führen kann, sowohl aufseiten der Versorgung als auch auf gesamtgesellschaftlicher Ebene. Innovative Therapieansätze, die den Beginn einer Alzheimer-Demenz zumindest verzögern würden, könnten demnach auch erheblichen Einfluss auf

die gesamtgesellschaftlichen Kosten haben. Aufgrund der institutionellen Ausgestaltung der jeweiligen nationalen Gesundheitssysteme mit unterschiedlichen Morbiditäts-, Versicherungs- und Versorgungsstrukturen lassen sich die Ergebnisse jedoch nur bedingt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen.

Eine von der Alzheimer's Association in Auftrag gegebene Studie aus dem Jahr 2018 untersuchte die Effekte von Früherkennungsmaßnahmen zur Diagnosestellung einer Alzheimer-Krankheit im Prä-Demenz-Stadium (MCI-AD) auf die zukünftigen Kosten der medizinischen Versorgung, Arzneimittelversorgung und stationären Langzeitpflege im US-amerikanischen Gesundheitssystem bis zum Jahr 2050. Alle entsprechenden Personen der US-Bevölkerung (Bezugsjahr 2018)

wurden vom 50. Lebensjahr bis zu ihrem Tod einbezogen. Die Diagnosewahrscheinlichkeit für die Alzheimer-Krankheit wurde mittels eines Regressionsmodells prognostiziert, das die Wahrscheinlichkeit für die Variablen kognitive Leistungsfähigkeit, funktionelle Einschränkungen, andere Begleiterkrankungen und weitere soziodemografische Merkmale einer Person adjustierte. Unter der Annahme, dass bei vielen Menschen keine Diagnose gestellt wird bzw. diese erst in fortgeschrittenem Krankheitsverlauf erfolgt, wenn sich die Demenz manifestiert hat, wurden kumulierte jährliche Gesamtkosten von 47,1 Mrd. US-Dollar prognostiziert. Dies entspricht Pro-Kopf-Ausgaben von 424.000 US-Dollar pro Alzheimer-Patient/-in. Diese Kosten beinhalten die Ausgaben beginnend ein Jahr vor der MCI-Manifestation bis zum Ableben der Person, jedoch keine Kosten für Patientinnen und Patienten, die bereits eine Alzheimer-Diagnose erhalten hatten. Unter der Annahme einer Gesamtdiagnoserate von 88 Prozent (beginnend im MCI-Stadium) belaufen sich die kumulierten Gesamtkosten voraussichtlich auf 40,1 Mrd. US-Dollar (360.000 US-Dollar pro Patient/-in). Somit ergibt sich im Vergleich zum Ausgangsszenario ein Einsparpotenzial von etwa 7,0 Mrd. US-Dollar pro Jahr (64.000 US-Dollar pro Patient/-in). Eine zunehmende Früherkennung und Diagnose der Alzheimer-Krankheit resultiert also in erheblichen Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem [1].

Der ökonomische Zusammenhang zwischen krankheitsmodifizierenden Therapien und krankheitsassoziierten Kosten wurde in verschiedenen Studien beleuch-

tet, die zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen. Die in Kap. 7.6 „Gesamtgesellschaftliche Kosten“ erwähnte Simulation von Cimler et al. untersuchte den Einfluss der Einführung von Arzneimitteln in den verschiedenen Stadien der Alzheimer-Demenz (mild, moderat, schwer). Eine daraus resultierende Verzögerung des Krankheitsverlaufes in den einzelnen Demenzstadien würde keine Kosteneinsparung mit sich bringen, so die Autorinnen und Autoren.

Ein anderes Bild zeichnen Studien, die den ökonomischen Einfluss krankheitsmodifizierender Substanzen für Prä-Demenz-Stadien untersuchen. So zeigte eine US-amerikanische Mikrosimulationsstudie für den Zeitraum 2010 bis 2050 eine Reduktion der Krankheitskosten aus gesellschaftlicher Perspektive (direkte und indirekte Kosten) um 40 Prozent bei einer Verzögerung der Demenz-Manifestation um fünf Jahre durch eine mögliche krankheitsmodifizierende Therapie [50]. Eine weitere durch die Alzheimer's Association (2015) initiierte Studie prognostizierte unter der Hypothese einer Einführung einer krankheitsverändernden Therapie im Jahr 2025, die ebenfalls zu einer fünfjährigen Verzögerung der Alzheimer-Manifestation führt, ein Einsparpotenzial bei den Gesamtkosten in Höhe von 20 Prozent (Zeitraum von 2026 bis 2035) bzw. 33 Prozent (Zeitraum von 2026 bis 2050) [2]. Eine Simulationsstudie von Wimo et al. kam zu dem Schluss, dass krankheitsmodifizierende Therapiemöglichkeiten der Alzheimer-Krankheit sowie der MCI eine hohe Kosteneffektivität aufgrund eines erheblichen Einflusses auf die Lebensqua-

lität erzielen könnten (70.000 US-Dollar pro qualitätsbereinigtes Lebensjahr), jedoch nicht mit Kosteneinsparungen einhergeht [46].

In der Gesamtbewertung der ökonomischen Evaluationen krankheitsmodifizierender Substanzen scheint sich die Tendenz abzuzeichnen, dass der Einsatz in Prä-Demenz-Stadien ein weitaus größeres Einsparpotenzial birgt als der Einsatz nach Eintreten einer manifesten Demenz, wenngleich die vorliegende Evidenzlage für eine robuste Einschätzung noch unzureichend ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl für Deutschland als auch im internationalen Vergleich gegenwärtig nur wenig Evidenz zu den Versorgungskosten sowie zu den Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von MCI-Betroffenen sowie von Menschen mit früher Demenz existiert. Aus ökonomischer Sicht bietet eine frühzeitige Diagnose (trotz zusätzlicher Diagnostikkosten für PET oder Lumbalpunktion [46]) potenzielle Ansatzpunkte für Interventionen (sofern verfügbar) zur Erhaltung der Gedächtnisleistung und Milderung von Begleitscheinungen (z. B. Depression) sowie möglicherweise daraus resultierende Kosteneinsparungen. Angesichts des Paradigmenwechsels hinsichtlich einer Diagnose in frühen Stadien des Krankheitskontinuums sind weitere gesundheitsökonomische Ana-

lysen erforderlich, um die Kosten für Betroffene, Pflegekräfte und das Gesundheitssystem im Zeitraum vor der Manifestation einer Demenz sowie die Langzeiteffekte einer verzögerten Demenz zu untersuchen [16, 47]. Ein Rückschluss von nationalen Studien auf die Kosten in Deutschland ist nur eingeschränkt möglich. Der Grund dafür liegt in der heterogenen Definition der einzelnen Kostenarten (direkte, indirekte und intangible Kosten), die in die jeweiligen Studien einbezogen werden, sowie der inkonsistenten Methoden der Kostenbewertung selbst [26, 36]. Als gesichert erscheint jedoch, dass MCI-Betroffene höhere Kosten verursachen als kognitiv Gesunde und geringere als Demenz-Betroffene. Die Kosten ergeben sich vor allem aufgrund von höheren Hospitalisierungsraten, andere Studien zeigten jedoch auch hohe Kosten durch Produktivitätsverluste und informelle Pflege [26].

Dennoch bestehen viele Unsicherheiten hinsichtlich der potenziellen Kosteneffektivität von MCI-Früherkennung und Therapie. Lin und Neumann (2013) betonen deshalb die Notwendigkeit von weiteren ökonomischen Analysen, um die langfristigen Outcomes von Interventionen bei MCI-Betroffenen sowie die daraus entstehenden Auswirkungen auf die Produktivität sowie die langfristigen Kosten zu ermitteln [24].

7.8 Referenzen

1. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2018; 14(3): p. 367-429.
2. Alzheimer's Association. Changing the trajectory of Alzheimer's disease: How a treatment by 2025 saves lives and dollars. Chicago: Alzheimer's Association, 2015.

3. Austrom MG, Lu Y. Long term caregiving: helping families of persons with mild cognitive impairment cope. *Curr Alzheimer Res* 2009; 6(4): p. 392-8.
4. Bock JO, et al. [Calculation of standardised unit costs from a societal perspective for health economic evaluation]. *Gesundheitswesen* 2015; 77(1): p. 53-61.
5. Boess F, et al. Kosten der Alzheimer-Erkrankung in Deutschland – aktuelle Ergebnisse der GERAS-Beobachtungsstudie. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2016;21(05): p. 232-241.
6. Bohlken J, et al. Trends in Dementia and Mild Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in German General and Specialist Practices Between 2015 and 2019. *Journal of Alzheimer's Disease* 2021; 79(4):1683-1690
7. Bohlken J, Kostev K. [Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia of Patients in German Primary Care Practices: A Retrospective Database Analysis]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2017; 85(1): p. 43-47.
8. Bohlken J, von Stillfried D, Schulz M. Prävalenz von leichten kognitiven Störungen und Demenzen in der ambulanten Routineversorgung in Deutschland 2009–2016. *Psychiatrische Praxis* 2020; 47(01): p. 16-21.
9. Brüggenjürgen B, et al. Medical management, costs, and consequences of Alzheimer's disease in Germany: an analysis of health claims data. *Journal of Medical Economics* 2015; 18(6): p. 466-473.
10. Brunner H, Stollenwerk B. Standard-Methoden der gesundheitsökonomischen Bewertung, in *Gesundheitsökonomie – Lehrbuch für Mediziner und andere Gesundheitsberufe*, K.W. Lauterbach, S. Stock, and H. Brunner, Editors. 2009, Verlag Hans Huber: Bern p. 279-313.
11. Cimler R, et al. Predictions of Alzheimer's disease treatment and care costs in European countries. *PLoS One* 2019; 14(1): p. e0210958.
12. Connors MH, et al. Mild cognitive impairment and caregiver burden: A 3-year-longitudinal study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2019; 27(11): p. 1206-1215.
13. Conrad I, et al. Lebensqualität von älteren Menschen mit leichten kognitiven Störungen. *Psychiatrische Praxis* 2015; 42(03): p. 152-157.
14. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie „Demenzen“. AWMF-Register-Nummer: 038-013. (Stand: 21. Januar 2016). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2016; Available from: https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/038013_LL_Demenzen_2016.pdf.
15. Draper B, Withall A. Young onset dementia. *Intern Med J* 2016; 46(7): p. 779-86.
16. Dubois B, et al. Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *J Alzheimers Dis* 2016. 49(3): p. 617-31.
17. Eichler T, et al. Rates of formal diagnosis in people screened positive for dementia in primary care: results of the DelpHi-Trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 42(2): p. 451-458.
18. Hussennoeder FS, et al. Mild cognitive impairment and quality of life in the oldest old: a closer look. *Quality of Life Research* 2020; 29(6): p. 1675-1683.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 2020 [19.12.2020]; Available from: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
20. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KBV). Erläuterungen zum Honorarverteilungsmaßstab der KV Bayerns ab 1. Januar 2020. 2020 19.12.2020]; Available from: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Infomaterial/Abrechnung-Honorar/KVB-Broschuere-Erlaeuterungen-zum-HVM-2020.pdf>.
21. Landeiro F, et al. Health-related quality of life in people with predementia Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or dementia measured with preference-based instruments: a systematic literature review. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1): p. 154.
22. Leibson CL, et al. Direct medical costs and source of cost differences across the spectrum of cognitive decline: a population-ba-

- sed study. *Alzheimers Dement* 2015; 11(8): p. 917-32.
23. Leicht H, et al. Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011; 124(5): p. 384-395.
24. Lin PJ, Neumann PJ. The economics of mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2013; 9(1): p. 58-62.
25. Luppá M, et al. Direct costs associated with mild cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(9): p. 963-71.
26. Marešová P, Dolejš J, Kuca K. Call for a Uniform Strategy of Collecting Alzheimer's Disease Costs: A Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(1): p. 227-238.
27. Marešová P, et al. Cost of treatment and care for people with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Current Alzheimer Research* 2019; 16(14): p. 1245-1253.
28. Michalowsky B, et al. Healthcare utilization and costs in primary care patients with dementia: baseline results of the DelpHi-trial. *The European Journal of Health Economics* 2018; 19(1): p. 87-102.
29. Michalowsky B, et al. Cost of diagnosing dementia in a German memory clinic. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9(1): p. 65.
30. Michalowsky B, et al. Economic analysis of formal care, informal care, and productivity losses in primary care patients who screened positive for dementia in Germany. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016; 50(1): p. 47-59.
31. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W. Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine Metaanalyse. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2019; 62(8): p. 981-992.
32. Michel C, Niemann A. [Socioeconomic significance of dementia and mild cognitive disorders]. *Versicherungsmedizin* 2002; 54(1): p. 26-31.
33. Paradise M, et al. Caregiver burden in mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2015; 19(1): p. 72-8.
34. Petersen RC, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the
35. Pusswald G, et al. Health-related quality of life in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment and its relation to activities of daily living. *Journal of Alzheimer's Disease* 2015; 47(2): p. 479-486.
36. Quentin W, et al. Cost-of-illness studies of dementia: a systematic review focusing on stage dependency of costs. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121(4): p. 243-59.
37. Reed C, et al. What Drives Country Differences in Cost of Alzheimer's Disease? An Explanation from Resource Use in the GERAS Study. *J Alzheimers Dis* 2017; 57(3): p. 797-812.
38. Reese JP, et al. Cost and care of patients with Alzheimer's disease: clinical predictors in German health care settings. *Journal of Alzheimer's Disease* 2011; 27(4): p. 723-736.
39. Riepe MW, et al. Quality of life as an outcome in Alzheimer's disease and other dementias--obstacles and goals. *BMC Neurol* 2009; 9: p. 47.
40. Ryan KA, et al. Neuropsychiatric symptoms and executive functioning in patients with mild cognitive impairment: relationship to caregiver burden. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34(3-4): p. 206-15.
41. Schulz M, von Stillfried D, Bohlken J. Diagnoseverfahren bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen und bei Patienten mit Demenz. *Der Nervenarzt* 2020; 91(2):141-147
42. Statistisches Bundesamt, Gesundheit. Krankheitskosten. Fachserie 12 Reihe 7.2.1. 2017: Wiesbaden.
43. The Economist Intelligence Unit - Assessing the Socioeconomic Impact of Alzheimer's Disease in Western Europe and Canada, E. McCormack, Editor. 2017.
44. Weiss EM, et al. [Quality of life in mild cognitive impairment, patients with different stages of Alzheimer disease and healthy

- control subjects]. *Neuropsychiatr* 2012; 26(2): p. 72-7.
45. Wessels M, *Pflegeökonomie*. 2019, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
46. Wimo A, et al. Quantifying and Describing the Natural History and Costs of Alzheimer's Disease and Effects of Hypothetical Interventions. *Journal of Alzheimer's Disease* 2020; 75(3):891-902
47. Wimo A, et al. Health economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease: impact of new diagnostic criteria. *J Intern Med* 2014; 275(3): p. 304-16.
48. Wittenberg R, et al. Economic impacts of introducing diagnostics for mild cognitive impairment Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement (NY)* 2019; 5: p. 382-387.
49. Zhu CW, et al. Health-related resource use and costs in elderly adults with and without mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61(3): p. 396-402.
50. Zissimopoulos J, Crimmins E, Clair PS. The value of delaying Alzheimer's disease onset. *Forum for health economics & policy* 2014; 18(1):25-39

8 Expertenkapitel

Dr. med. Doron B. Stein, Hans-Holger Bleß

8.1 Zusammenfassung

Die Einschätzungen der Expertinnen und Experten stimmten weitestgehend mit den im Weißbuch präsentierten epidemiologischen Größenordnungen zur MCI und zur frühen Alzheimer-Krankheit überein. Die tatsächliche Krankheitslast leichter kognitiver Störungen werde aufgrund der Milde der Symptomatik und fehlender Therapieoptionen unterschätzt. Andererseits dürfe das Vorhandensein positiver Biomarker bei ansonsten klinischer Gesundheit nicht zur Pathologisierung einzelner Personengruppen führen.

Bis heute werde der Einsatz von Biomarkern bei MCI in Leitlinien mit Vorsicht behandelt. Dennoch sei eine Ausweitung der Liquor-Biomarker-Diagnostik in niedergelassenen Facharztpraxen im Falle einer Zulassung krankheitsmodifizierender Substanzen zur Unterstützung bei der Indikationsstellung prinzipiell umsetzbar. Dies sei aufgrund fehlender personeller Ressourcen und unzureichender Vergütung bei neuropsychologischen Testverfahren derzeit eher weniger der Fall. Insgesamt wurde die bisherige Vergütung für die Diagnose und Versorgung Betroffener als deutlich unzureichend empfunden. Dies gelte für diagnostische Maßnahmen und insbesondere für Betreuungs- und Beratungsleistungen, die bislang in der Honorierung nicht ausrei-

chend abgebildet seien. Vor allem die noch wenig kognitiv eingeschränkten Patientinnen und Patienten hätten einen deutlich erhöhten Beratungsbedarf im Sinne einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (Shared Decision Making).

Mögliche Lösungsansätze für eine effiziente Versorgung von Betroffenen wurden in einer stärkeren Vernetzung der Leistungserbringer durch integrierte Versorgungsprogramme oder z. B. lotsenbasierte Netzwerke skizziert. Die Rolle der Hausärztinnen und Hausärzte als primäre Bezugspersonen wurde dabei von allen als zentral wahrgenommen. Gleichzeitig wurde die Gefahr einer Überlastung der Hausarztpraxen mit Gatekeeper-Funktionen anerkannt. Zukünftig könnten blutbasierte Biomarker und digitale Anwendungen, z. B. als Diagnostik- oder Monitoring-Tools, zur Entlastung einzelner Akteure beitragen.

Die Expertinnen und Experten unterstrichen die gesellschaftliche Relevanz des Themas, u. a. angesichts der hohen Pflegebedürftigkeit Betroffener im manifesten Demenzstadium. Durch krankheitsmodifizierende Therapieansätze könne der Beginn der Pflegebedürftigkeit ins höhere Alter verschoben werden, jedoch blieben finanzielle Herausforderungen für die Pflegeversicherung bestehen. Bei einem Zugewinn an Lebenszeit und Lebensqualität für Be-

troffene und ihre Angehörigen sei eine Zahlungsbereitschaft der Gesamtgesellschaft und aufseiten der Sozialversicherung sicherlich vorhanden, wenn ausreichende

Transparenz über die Verteilung von Beitragszahlungen zur Sozialversicherung geschaffen werde und der Mehrwert einer Therapie nachgewiesen und anerkannt sei.

8.2 Einführung

Ziel der vorangehenden Kapitel war die literaturbasierte Bestandsaufnahme des aktuellen Forschungs- und Empfehlungsstands sowie der tatsächlichen Versorgungssituation im Bereich der frühen Alzheimer-Krankheit. Das vorliegende Kapitel fasst die Bewertung und Interpretation der zusammengetragenen Informationen aus Sicht von Experten zusammen und gibt Raum zur ausführlichen Einschätzung und Diskussion der aktuellen und zukünftigen Versorgung. Zur Anfertigung des Kapitels wurde im April 2021 im

Rahmen der Erstellung dieses Buches ein Experten-Workshop durchgeführt, an dem maßgebliche Akteure der Versorgungsgestaltung teilnahmen. Die Ergebnisse der Diskussion werden im folgenden Kapitel dargestellt. Die Freigabe durch die Teilnehmenden ist erfolgt.

Die beteiligten Expertinnen und Experten vertraten folgende Versorgungsebenen (Tab. 28):

- Universitätsmedizin und Memory-Klinik
- Niedergelassene Neurologie

Tab. 28: Teilnehmende des Experten-Workshops.

Name	Organisation
Prof. Dr. med. Lutz Frölich	Abteilungsleiter Gerontopsychiatrie Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim
Angelika Haus	Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie Niedergelassen in eigener Praxis in Köln
PD Dr. rer. med. Dipl.-Psych. René Thyrian	AG-Leiter Interventional Health Care Research Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Rostock/Greifswald
Dr. med. Frank Bergmann	Vorstandsvorsitzender Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein, Niedergelassener Facharzt für Neurologie, Psychiatrie, Psychotherapie und forensische Psychiatrie
Christoph Rupprecht	Leiter Stabsbereich Gesundheitspolitik/Gesundheitsökonomie AOK Rheinland / Hamburg – Die Gesundheitskasse
Sabine Jansen	Geschäftsführerin Deutsche Alzheimer-Gesellschaft e. V.
Dr. Christine Schwendner	Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

- Versorgungsforschung (universitär)
- Kassenärztliche Vereinigung
- Gesetzliche Krankenversicherung
- Politik (Landesgesundheitsministerium)
- Nationale Patientenvertretung

Im Rahmen des Experten-Workshops wurden den Teilnehmenden die wesentlichen Ergebnisse des Weißbuchs präsen-

tiert und zur Diskussion gestellt. Die Expertinnen und Experten wurden gebeten, die dargestellten Daten aus ihrer Perspektive zu bewerten und Anforderungen, Ziele und Problemfelder der Versorgung der frühen Alzheimer-Krankheit zu diskutieren. Zudem wurden Lösungsansätze und zukünftige Handlungsbedarfe skizziert.

8.3 Epidemiologie und Krankheitslast

Insgesamt wurden die Größenordnungen der in Kap. 2 dargestellten epidemiologischen Kennzahlen als grobe Richtwerte anerkannt. Es wurde jedoch betont, dass epidemiologische Daten, insbesondere zu MCI, breiten Diskussionsspielraum lassen. Der Charakter epidemiologischer Querschnittsstudien werde aufgrund ihrer Limitationen in der Erhebungssystematik (z. B. geodemografische Spezifität, Selektionsbias) von einer methodischen Unschärfe begleitet. Die Datenqualität werde durch die Verknüpfung mit Biomarker-Daten und die Imputation fehlender Werte zur Hochrechnung von Bevölkerungsprävalenzen (wie in Kap. 2.5 „Die Epidemiologie der Alzheimer-bedingten MCI (MCI-AD)“) zusätzlich reduziert. Es sei nicht ausreichend, allein anhand hoher Inzidenz- und Prävalenzzahlen eine schwerwiegende epidemiologische Situation festzustellen. Entscheidend sei die klinische Einordnung hinsichtlich der Differenzierbarkeit in eindeutig diagnostizierbare und unklare Fälle sowie in verschiedene MCI- und SCD-Gruppen, wie z. B. „subjective complainers“ und „worried well“. Insbesondere müsse bei allen Betrachtungen die

Evidenz zur Übertrittswahrscheinlichkeit in eine Alzheimer-Demenz berücksichtigt werden. Auch die Darstellung der Prävalenz von biomarkerpositiven, aber kognitiv gesunden Personen sei nicht unproblematisch, da die Gefahr der Pathologisierung klinisch gesunder Menschen bestehe. Es sei notwendig, diese Personengruppe nicht als behandlungsbedürftig, sondern als „At-risk“-Population zu verstehen.

Die Krankheitslast (also die Belastung für die Betroffenen, aber auch die Kosten) früher kognitiver Störungen werde eher unterschätzt, so die Expertinnen und Experten. Dies resultiere aus Unsicherheiten und Missverständnissen in der Diagnosestellung. MCI verlaufe über einen langen Zeitraum und umfasse ein breites Kontinuum der Symptome bzw. der Symptomschwere. Der zunehmende kognitive Abbau im Alter werde in vielen Fällen fälschlicherweise als normaler Alterungsprozess wahrgenommen und nicht als medizinisch behandlungsbedürftig erkannt. Dazu trage auch die Bezeichnung des MCI-Syndroms bei, die als „milde“ Störung bereits einen entsprechenden Leidensdruck vermissen lasse. Darüber hinaus gebe es bislang keine

Therapieoptionen im MCI- bzw. Prä-Demenz-Stadium, was die generelle Motivation niedergelassener Haus- und Fachärztinnen und -ärzte zur Veranlassung diagnostischer Maßnahmen beeinflusse. In naher Zukunft sei angesichts des Alterwerdens der Baby-Boomer-Generation ein erheblicher Versorgungsbedarf zu erwarten. Bei einer insgesamt älter werdenden Gesellschaft verschiebe sich das Durchschnittsalter bei Demenzentwicklung in ein höheres Lebensalter.

„MCI-Betroffene sind häufig multimorbide, eine Polypharmakotherapie wird von den behandelnden Ärzten oft abgelehnt. Eine zusätzliche medikamentöse Behandlung bei frühen MCI-Patienten muss gute Argumente vorweisen können, um verschrieben zu werden.“

„Wir haben ein großes Spannungsfeld aus der Anzahl der Betroffenen und den wenigen Handlungsoptionen.“

8.4 Diagnostik und Therapie

Die Expertinnen und Experten wiesen hinsichtlich der Darstellung von Leitlinieninhalten darauf hin, dass der unterschiedliche Stellenwert verschiedener Publikationsformen berücksichtigt werden müsse. Konsensusempfehlungen auf Basis eines Delphi-Prozesses, wie sie beispielsweise von der italienischen Arbeitsgruppe Boccardi et al. [1] publiziert wurden, seien nicht als Leitlinienempfehlungen für die Regelversorgung zu verstehen. Die Leitlinienentwicklung selbst sei stark abhängig von Forschungsentwicklungen im Bereich der Biomarker-Dynamik und der Behandlungsoptionen. Die S3-Leitlinie Demenzen aus dem Jahr 2016 [2] fuße vorrangig auf Daten und Evidenz aus den Jahren vor dem Erscheinen der Erstversion 2009 sowie auf Folgeevidenz bis 2014. Die neueste Zusammenfassung der jüngsten Evidenz stelle die AAN Practice Guideline 2018 dar, doch sei selbst dort keine Empfehlung zur Biomarker-Diagnostik ausgesprochen worden. Detailliertere Auswertungen zum Validierungsprozess

von Biomarkern seien vorhanden, bislang jedoch nicht in einer Empfehlung verarbeitet worden, da Leitlinien dem aktuellen Forschungsstand immer einige Jahre hinterherhinkten. Zudem werde die derzeitige Diskussion um Liquor-Biomarker und PET-Scans möglicherweise in den nächsten Jahren durch die Entwicklung von Blut-Biomarkern relativiert, die bereits jetzt kurz vor der Validierung stehen. Die Übertragung von Biomarker-Untersuchungen in die klinische Regelversorgung im niedergelassenen Bereich werde jedoch nicht ausschließlich von wissenschaftlichen Publikationen und Validitätsdaten abhängen. Es fehle bislang auch die Prüfung der Machbarkeit beim großflächigen Einsatz in der Praxis im Sinne eines „Reality Checks“.

Biomarker trügen, so die Expertinnen und Experten, bereits jetzt wesentlich zur Sicherheit in der Diagnosevermittlung bei. Sie seien u. a. dann von Bedeutung, wenn sie Aufschluss geben, bei welchem Schwellenwert oder zu welchem Zeit-

punkt der Einsatz einer möglichen verlaufsmodifizierenden Behandlung Nutzen stiftet. Hier liege noch entsprechend großer Forschungsbedarf bezüglich der Diagnostik und den Behandlungsoptionen vor.

Das Vorliegen eines Alzheimer-typischen Liquorprofils und einer damit verbundenen Risikoziffer zur Entwicklung einer Alzheimer-Demenz vereinfache die

Kommunikation mit den Patientinnen und Patienten über die individuelle Prognose erheblich und bestimme auch über den weiteren Versorgungsweg. Gleichzeitig betonten die Expertinnen und Experten das Recht auf Nichtwissen/-information der Betroffenen, das vor jeder Biomarker-Untersuchung abgefragt werden müsse.

8.5 Versorgung

8.5.1 Probleme und Herausforderungen in der aktuellen Versorgung

Die Expertinnen und Experten stimmten mit den im Weißbuch dargestellten Häufigkeitsdaten zu einzelnen diagnostischen Maßnahmen in der Regelversorgung überein. Eine interne Sekundärdatenauswertung der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Nordrhein zeige, dass in den Jahren 2019 und 2020 im gesamten KV-Gebiet insgesamt 49 Lumbalpunktionen mit der Indikation MCI, 46 Punktionen bei Demenz (nicht näher bezeichnet) und 47 Punktionen bei Alzheimer-Demenz durchgeführt worden seien [4]. Dies decke sich grundsätzlich mit den im Weißbuch dargestellten Lumbalpunktionsraten sowie mit der persönlichen Erfahrung der Workshop-Teilnehmenden aus dem niedergelassenen Bereich.

Nach Einschätzung der Expertinnen und Experten sei die verhältnismäßig seltene Anwendung von Lumbalpunktionen zur Biomarker-Diagnostik bei MCI im niedergelassenen Bereich vor allem

durch das Fehlen von Therapieoptionen begründet. Die Kriterien, nach denen bei MCI eine Therapie indiziert sei, seien im Leistungskatalog kaum abgebildet. Antidementiva könnten bei Bedarf lediglich off-label verordnet werden, nicht-medikamentöse Therapieoptionen, wie Ergotherapie, kognitives Training etc., seien nicht vorgesehen. Zudem erschwere eine unzureichende Vergütung die Ausweitung von Punktionen in niedergelassenen Praxen (Vergütung Stand April 2021: GOP 02342 Lumbalpunktion 64,74 € [3]). Grundsätzlich könne die Durchführung von Lumbalpunktionen in der Facharztpraxis jedoch mit überschaubarem Aufwand durchgeführt und bei Bedarf auch ausgeweitet werden. Punktionen würden im niedergelassenen Bereich bereits routinemäßig bei anderen Erkrankungen durchgeführt, vor allem in neurologischen und neurologisch-psychiatrischen Praxen, die etwa zwei Drittel der neuropsychiatrischen Fachärzte und -ärztinnen ausmachten. Von einigen Workshop-Teilnehmenden wurden die Ausweitungsmöglichkeiten für die Durch-

führung von Lumbalpunktionen hinterfragt, da die anschließende Überwachung von mindestens zwei Stunden und die vorherige Aufklärung über Chancen und Risiken der Biomarker-Diagnostik einen größeren Zeitaufwand mit sich bringe.

„Biomarker müssen als notwendiger Teil des diagnostischen Repertoires akzeptiert werden. Sie können bei der Strukturierung von Patientenströmen in der Versorgung helfen. Bisher gibt es jedoch zurzeit zurecht noch keine Guideline, die die Erhebung von Biomarkern bei MCI explizit empfiehlt.“

Eine vergleichbare Ausweitung von neuropsychologischen Tests sei hingegen nicht ohne Weiteres möglich. Für eine detaillierte Testung benötige man qualifiziertes Personal (v. a. Neuropsychologinnen und -psychologen), ausreichend Zeit und durchgehend zur Verfügung stehende Räumlichkeiten. Bereits heute gebe es zu wenig ausgebildetes Testpersonal. Eine (kurzfristige) Ausweitung der Testungen sei angesichts der überwältigenden Personalknappheit nicht realistisch. Darüber hinaus sei die neuropsychologische Testung in niedergelassenen Facharztpraxen sehr gering vergütet und reiche kaum zur Fixkostendeckung (Vergütung Stand April 2021: GOP 35600 „Standardisierte Testverfahren“ 3,78 Euro pro 5 Minuten bzw. GOP 35601 „Psychometrische Testverfahren“ 4,34 Euro pro 5 Minuten [4]). Die durch Hausärztinnen und -ärzte im Rahmen des geriatrischen Basisassessments durchzuführende kognitive Kurztestung anhand standardisierter Kurztests sei darüber hinaus fakultativ und nicht geeignet, einen Stan-

dard in der MCI-Diagnostik in haus- und fachärztlichen Praxen zu setzen. Vor diesem Hintergrund sei die Kooperation mit Angeboten des stationären Sektors bzw. von Memory-Kliniken sowie mit niedergelassenen neurologischen oder ergotherapeutischen Praxen oder anderen qualifizierten Personen geboten.

Die unzureichende Vergütung für die Versorgung von MCI- bzw. frühen Alzheimer-Betroffenen werde noch in einem weiteren Aspekt deutlich, so die ärztlichen Expertinnen und Experten. Betroffene und Angehörige benötigten deutlich mehr Beratung und Betreuung, da ein intensives „Shared-Decision-Making“ gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten erfolgen müsse. Dieser Bedarf bestünde in der Regel über einen längeren Zeitraum, vor allem in den frühen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung, und wandle sich im Verlauf in einen zunehmenden pflegerischen Versorgungsbedarf. Weder die Beratung der Betroffenen noch die der Angehörigen sei in der Honorierung abgebildet. Die derzeit übliche allgemeine Beratungsziffer sei zu unspezifisch. Eine Ausweitung entsprechender mündlicher ärztlicher Leistungen zur Kompensation gesteigerter Patientenvolumina sei bei der aktuellen Vergütungssituation nicht umsetzbar. Darüber hinaus komme bei einer Zulassung krankheitsmodifizierender Therapien voraussichtlich ein signifikanter Monitoring-Aufwand hinzu, um die in den Zulassungsstudien aufgetretenen Nebenwirkungen (sogenannte Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ARIA) zu überwachen. Dies sollte ebenfalls in einem zukünftigen MCI-Vergütungsprofil abgebildet werden. Damit ver-

bunden sei auch die Herausforderung, den richtigen Zeitpunkt für eine Beendigung mit krankheitsmodifizierenden Substanzen zu definieren, da diese in fortgeschrittenen Stadien eventuell nicht mehr indiziert seien.

„Bei MCI haben wir Shared Decision Making, da ist der Patient wirklich mit involviert, nicht wie bei der fortgeschrittenen Demenz, wo die Angehörigen das Meiste entscheiden.“

Darüber hinaus bestand unter den Teilnehmenden Einigkeit, dass sich die durchgeführten Leistungen von Memory-Kliniken (syn. Gedächtnissprechstunden, Gedächtnisambulanzen) und niedergelassenen Praxen substanziell unterscheiden. Gleichzeitig wurde unterstrichen, dass Memory-Kliniken bereits heute eine biomarkerorientierte Diagnose und Versorgung bei MCI – teilweise sogar darüber hinausgehend – anbieten. Allerdings seien Memory-Kliniken nicht flächendeckend verfügbar.

„Es besteht eine große Kluft bei diagnostischen und therapeutischen Leistungen zwischen Memory-Kliniken und niedergelassenen Praxen. Hier sollte eine stärkere Kooperation beider Sektoren gefördert werden.“

Die Expertinnen und Experten erläuterten, dass die derzeit ausgesprochen seltenen MCI-Kodierungen (ICD-10 F06.7) in niedergelassenen Praxen auch die Folge der aktuellen Honorierungssystematik seien. Niedergelassene Haus- und Fachärztinnen und -ärzte kodierten auch bei Vorliegen einer Demenz-Vorform eher eine Demenz als eine MCI, da nur dann der beginnende intensivere Betreuungsauf-

wand angerechnet werde (z. B. durch die Abrechenbarkeit von speziellen Ziffern wie GOP 16233 „Zusatzpauschale Mitbetreuung eines Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems und/oder des peripheren Nervensystems in der häuslichen und/oder familiären Umgebung“).

Abseits der Vergütungsdiskussion wiesen die Expertinnen und Experten auf die besondere Situation von Randgruppen hin. Betroffene mit Migrationshintergrund hätten spezielle Versorgungsbedarfe, aber gleichzeitig einen schlechteren Zugang zur Versorgung. Auch jüngere Menschen mit früher Manifestation kognitiver Einschränkungen oder Betroffene, deren kognitive Veränderungen von Vorbehandlern auf eine normale Altersentwicklung geschoben worden seien, hätten oftmals bereits einen langen Leidensweg durch das Gesundheitssystem hinter sich und benötigten eine besondere Betreuung. In Einzelfällen läge eine Demenz zudem als Nebendiagnose bei Erkrankungen mit stärkerer körperlicher Beeinträchtigung vor. Diesen Personengruppen sei zukünftig bei der Diskussion um den zunehmenden Versorgungsaufwand besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Die Expertinnen und Experten sahen auch das Problem, dass vermehrt besorgte Patientinnen und Patienten, die keine objektivierbare kognitive Einschränkung zeigten, um diagnostische Maßnahmen bitten werden. Diese Entwicklung werde durch die Zulassung einer krankheitsmodifizierenden Therapie und die damit verbundene mediale Aufmerksamkeit für das Thema MCI zusätzlich getriggert.

8.5.2 Lösungsansätze für die Versorgung

Angesichts der vielfach wahrgenommenen unzureichenden Vergütung für Leistungen bei MCI-Betroffenen sprachen sich einige Expertinnen und Experten für die Schaffung eines eigenen MCI-Vergütungskonstrukts aus, das Diagnostik, Therapie und Betreuung beinhalten sollte. Dies würde einen Anreiz zur bedarfsgerechten Versorgung von MCI-Patientinnen und -Patienten setzen. Alternativ könnten MCI-bezogene Leistungen vor dem Hintergrund der deutlich höheren Leistungsvergütung auch als Demenzversorgung kodiert werden.

Um den ansteigenden Versorgungsbedarf bei MCI- bzw. frühen Alzheimer-Betroffenen abzufangen, skizzierten die Workshop-Teilnehmenden beispielhaft potenzielle Versorgungspfade, die im Falle der Zulassung krankheits- bzw. verlaufsmodifizierender Substanzen eine zunehmende Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Basis vorhandener Strukturen der Regelversorgung bewältigen könnten. So könne die Anamnese sowie ein kognitives Kurzscreening in niedergelassenen Haus- und Facharztpraxen sowie in Memory-Kliniken erfolgen. Dabei wurde die Rolle der Hausärztinnen und -ärzte analog zu anderen chronischen Erkrankungen als primärer Ansprechpartner der Menschen sowie als Gatekeeper wahrgenommen. Bei zukünftiger Verfügbarkeit eines zugelassenen blutbasierten Biomarker-Tests könne auch dieser als Screening beim Hausarzt eingesetzt werden, um die für eine krankheitsmodifizierende Therapie potenziell geeigneten Personen zu

identifizieren und an eine Facharztpraxis weiterzuleiten. Zusätzlich könne ein digitaler neuropsychologischer Test mit ausreichender Sensitivität für eine leichte kognitive Beeinträchtigung als Entscheidungshilfe dienen. Neurologinnen und Neurologen würden anschließend nach Durchführung einer detaillierten (Differenzial-)Diagnostik die Indikation zur medikamentösen Therapie stellen. Die Expertinnen und Experten erkannten in dem vorgeschlagenen Szenario gleichwohl die Problematik, dass die Rolle des Gatekeepers für Hausärztinnen und -ärzte so mit einer deutlichen Mehrbelastung verbunden sei. Dies gelte umso mehr vor dem Hintergrund des erheblichen Beratungsbedarfs der Betroffenen. Es müsste daher vorab geklärt werden, ob und wie vorhandene nicht-medizinische Einrichtungen, wie soziale und gesundheitliche Beratungsstellen, Netzwerke und Gesundheitszentren, in die Primärversorgung einbezogen und natürlich auch honoriert werden könnten. Verschiedene Honorierungswege unterschiedlicher Akteure müssten dabei in einen gemeinsamen Versorgungspfad integriert werden. Unabhängig von der MCI-spezifischen Versorgung müsse die ambulante Gesundheitsversorgung insgesamt breiter aufgestellt werden, Rollen und Funktionen müssten bei Bedarf verlagert werden können, z. B. auch auf nicht-ärztliche Akteure. Angesichts der Dauer der Erkrankung und der vielfältigen Herausforderungen Betroffener im Alltag sei die Betreuung durch einzelne Angehörige oft schwierig, so die Expertinnen und Experten. Pflegepersonen seien einer Mehrfachbelastung ausgesetzt, unter der sie oft

selbst krank würden. Betroffene benötigten vielmehr ein ganzes Netzwerk an Unterstützungsangeboten auf medizinischer und nicht-medizinischer Ebene.

„Ich wünsche mir für Betroffene einen klar definierten Versorgungspfad in einer vernetzten Versorgungslandschaft.“

8.5.3 Case Manager und integrierte Versorgungsansätze

Vor dem Hintergrund sich wandelnder Rollenverteilungen wurde insbesondere die Rolle des Case Managements seitens der Expertinnen und Experten vertieft diskutiert. Dabei wurden unterschiedliche Erfahrungen mit entsprechenden integrierten Versorgungsprojekten angeführt. Ein Teil der Workshop-Teilnehmenden berichtete, dass diese nur so lange funktionierten, wie eine ausreichende Finanzierung gesichert sei. Oftmals würden integrierte Case-Manager-Projekte nach dem Ende der Finanzierung wieder eingestellt. Andere Beteiligte waren der Ansicht, dass Case-Manager-Projekte durchaus mit strukturierter Förderung am Leben erhalten werden könnten. Der Fokus liege bei Projekten inzwischen nicht mehr auf der Überprüfung der Wirksamkeit auf harte medizinische Endpunkte, diese habe sich bereits in randomisiert-kontrollierten Studien gezeigt [5]. Es gehe nun vielmehr darum, wie Versorgung sinnvoll gestaltet und evidenzbasierte Konzepte sinnvoll und nachhaltig implementiert werden könnten. Darüber hinaus komme es bei Case Managern weniger darauf an, bei welcher Institution sie angegliedert seien, sondern dass das Angebot den regi-

onalen Gegebenheiten angepasst sei. Vor diesem Hintergrund solle auch die Profession der Case Manager möglichst offen gehalten sein. Einige Expertinnen und Experten vertraten wiederum die Ansicht, für innovative Versorgungsmodelle müssten keine neuen Strukturen geschaffen werden, vielmehr müssten die Aufgaben innerhalb bestehender Strukturen besser verteilt werden. Dabei sollten das medizinische System im Sinne des SGB V und das soziale System im Sinne der SGB XI und XII gemeinsam gedacht werden.

Als Beispiel zur Verbesserung regionaler Gesundheitsvorsorge und -versorgung wurde von den Expertinnen und Experten das Konzept der Gesundheitsregionen^{plus} und das Innovationsfondsprojekt NPPV – Verbesserte Versorgung psychischer und neurologischer Erkrankungen angeführt. Die Bayerischen Gesundheitsregionen^{plus} seien fachlich kompetente Netzwerke regionaler Akteure des Gesundheitswesens. Bestehend aus einem Gesundheitsforum mit Management- und Steuerungsaufgaben, themenbezogenen Arbeitsgruppen und einer koordinierenden Geschäftsstelle widmen sich die Gesundheitsregionen^{plus} vorrangig den Handlungsfeldern Gesundheitsförderung und Prävention, Gesundheitsversorgung sowie Pflege. Seit 2015 werden bisher 56 Gesundheitsregionen^{plus}, bestehend aus 71 Landkreisen und kreisfreien Städten, vom Freistaat Bayern gefördert. Die Projekte stießen bei den Gemeinden auf großes Interesse, stünden jedoch teilweise vor der Herausforderung, medizinische Leistungserbringer zur Teilnahme am Netzwerk zu bewegen. Dies habe sich auch bei dem in Nordrhein ansässigen NPPV-In-

novationsfondsprojekt gezeigt. Dieses Projekt erprobt eine gestufte und koordinierte Versorgung von Menschen mit bestimmten psychischen und neurologischen Erkrankungen, wie beispielsweise Depression oder Schlaganfall, anhand eines Ärztenetz-gesteuerten Versorgungspfads. Das mit 423 teilnehmenden Praxen stark ärztlich ausgerichtete Projekt wurde 2020 mit dem Gesundheitspreis NRW ausgezeichnet und wird Ende 2021 abgeschlossen sein. Eine Übertragung in die Regelversorgung gemäß § 92 Abs. 6b SGB V steht im Gemeinsamen Bundesausschuss kurz vor der Umsetzung.

Auch für Krankenkassen liege der Schwerpunkt auf effizienten Behandlungspfaden, einem diagnostischen Instrumentarium und ausreichend Zeit für Diagnostik und Therapie, betonten die Expertinnen und Experten. Konsultationen, insbesondere im Sinne eines Case-Manager-Konzepts, seien eigenständige Leistungen und müssten auch als solche vergütet werden. Einzelne Abrechnungsziffern stellten dabei nicht die entscheidende Hürde dar. Es bestünden diverse Möglichkeiten, die ambulante Versorgung finanziell zu stärken, z. B. über die Umschichtung von Geldern oder durch Finanzierung aus dem stationären System. Wichtig sei, dass Case Manager ausreichend qualifiziert und entsprechend vergütet würden. Versorgung sollte auf einem hochqualifizierten Niveau abgebildet werden.

„Nach Möglichkeit sollte die Versorgung für Betroffene aus einem Haus oder einem Setting heraus angeboten werden.“

„Wir haben nicht nur einen demografischen Wandel, sondern auch einen sozialen Wandel. Durch die berufliche Mobilität

und Doppelbeschäftigung von Haushalten verlieren die familialen Unterstützungsstrukturen an Bedeutung.“

8.5.4 Die Rolle digitaler Lösungen

Die Rolle digitaler Lösungen wurde von den Expertinnen und Experten allgemein positiv bewertet, trotz des vermeintlich älteren Patientenlientels. Im Hinblick auf die Nutzung von digitalen neuropsychologischen Tests wurden dabei verschiedene Perspektiven beleuchtet. Einerseits könne der Einsatz digitaler Testoptionen im ländlichen Raum den Zugang zur Diagnostik vereinfachen und somit zu einem Mehr an Diagnosen führen. Gerade die Nutzung von digitalen Anwendungen im eigenen häuslichen Umfeld könne zu validen Ergebnissen führen, z. B. beim Einsatz von Screeningtests. Zudem stünden digitale Lösungen nicht vor denselben Herausforderungen wie die Anwendung neuropsychologischer Tests in der Arztpraxis, wo vielfach qualifiziertes Personal, ausreichend Zeit und geeignete Räumlichkeiten fehlten. Auch ein Monitoring der kognitiven Funktion über digitale Anwendungen sei denkbar. Andererseits wurden Erfahrungen angeführt, nach denen digitale Tests in der Häuslichkeit nur geringgradig angewandt würden. Manche Tests müssten außerdem durch Fachpersonal angeleitet werden und könnten nicht allein über eine digitale Anwendung erfolgen. Eine digitale Nutzung neuropsychologischer Tests könne jedoch insbesondere in psychiatrischen Facharztpraxen angeleitet und überwacht werden. Eine abschlie-

ßende Bewertung des Testbefunds könne bislang ohnehin nicht durch digitale Verfahren, sondern nur auf Basis des klinischen Gesamtbilds durch die Ärztin bzw. den Arzt vorgenommen werden. Digitale Anwendungen müssten gemeinsam mit nicht-digitalen Lösungen in Gesamtkonzepte überführt werden, um ihre Wirkung effektiv entfalten zu können. Zudem brauche es Qualitätskriterien, um einen Standard in der Anwendung digitaler Produkte zu setzen. Patientinnen und Patienten sowie Angehörige müssten in die Produktentwicklung einbezogen werden, um Bedienbarkeit und Alltagstauglichkeit entsprechender Produkte frühzeitig zu testen. Als Beispiel für ein Pro-

jekt mit digitalen Interventionselementen wurde digiDEM Bayern (Digitales Demenzregister Bayern) genannt. Das Forschungsprojekt besteht aus zwei Säulen: Zum einen wird ein Demenzregister aufgebaut, um Verläufe der Krankheit und die Lebenslagen der Angehörigen zu erforschen. Zum anderen werden digitale Unterstützungsangebote entwickelt. Dazu zählen ein „Wegweiser Demenz“ und Therapien für Betroffene.

„Digitale Gesundheitsanwendungen und elektronische Patientenakten sind wichtig, die Umsetzung digitaler Tools in praktische Anwendung ist aber oft noch nicht ausgereift.“

8.6 Nutzen und Zahlungsbereitschaft

Nach Einschätzung der Expertinnen und Experten sei es gesellschaftlicher Konsens, dass die Alzheimer-Krankheit eine nicht zu unterschätzende Krankheitslast darstellt. Insofern würde eine verlaufs- oder krankheitsmodifizierende Behandlung, die einen entsprechenden klinischen Nutzen für die Betroffenen aufweise, auch den vorgezeichneten Weg in die Erstattung finden. Das deutsche Gesundheitssystem sei auf die Wegbereitung von qualitätsgesicherten Innovationen in die Gesundheitsversorgung ausgerichtet.

Möglicherweise nähmen die Kosten durch die Einführung krankheitsmodifizierender Substanzen zunächst weiter zu, da die Kosten für Diagnostik, medikamentöse Therapie, das Therapiemonitoring und auch potenziell komplementäre nicht-medikamentöse Maßnahmen zu

schultern seien. Dabei sei noch weitestgehend unklar, ob der Kostenfaktor Pflege in den manifesten Demenzstadien durch krankheitsmodifizierende Therapien reduziert werden könne. Die Annahme sei, dass der Eintritt in die Pflegebedürftigkeit sich zwar nach hinten verschiebe, die Kostenaspekte aber noch nicht quantifiziert werden könnten. Zudem entstünden weitere Kosten, z. B. im Rahmen der Betreuung der Personen mit Demenz im häuslichen Bereich, die oftmals nicht beziffert werden könnten. Es sei davon auszugehen, dass Betroffene und Angehörige im Behandlungsfenster Lebenszeit und Lebensqualität hinzugewinnen. Dies müsse im Fokus der Überlegungen stehen und erfordere klare Nachweise.

„Eine Rektangularisierung der Überlebenskurve wird es mit krankheitsmodifizie-

renden Substanzen nicht geben.“ (Anm.: Die Rektangularisierung beschreibt einen rechteckigen Verlauf der Überlebenskurve, im Sinne eines langen Lebens mit hoher Lebensqualität und abruptem Ende.)

„Der Zugewinn an Gesundheit und Lebensqualität wirkt sich auch für die Gesellschaft als Ganzes positiv aus.“

„Eine krankheitsmodifizierende Therapie sollte zeigen, welchen Zugewinn sie an Gesundheit und welche positive Auswirkung sie auf die Lebensqualität und Pflegebedürftigkeit sowie auf zusätzlichen Kosten oder Einsparungen hat.“

In Übereinstimmung mit den wissenschaftlichen Daten in Kap. 7 „Kosten der Versorgung“ erläuterten die Expertinnen und Experten, dass Demenzerkrankungen meist mit Pflegebedürftigkeit der Betroffenen korrelierten und sich finanziell vor allem auf die Pflegeversicherungen auswirkten. Zudem würden pflegende Angehörige sowohl körperlich und psychisch als auch finanziell enorm belastet. Vor diesem Hintergrund stelle die steigende Pflegebedürftigkeit das Gesundheitssystem erneut vor Herausforderungen, wie z. B. den Mangel an qualifizierten Pflegekräften. Da auch Pflegepersonen altern und in ihrer Anzahl abnehmen, werde es zukünftig eine stärkere Verschiebung der informellen Pflegekosten hin zu formellen Pflegekosten geben.

Die Expertinnen und Experten waren sich einig, dass in der Gesellschaft grundsätzlich eine ausgeprägte Zahlungsbereitschaft für krankheitsmodifizierende Therapien gegen die Alzheimer Krankheit besteht. Es gebe bereits jetzt eine große Motivation einzelner Betroffener, gegen

beginnende kognitive Einschränkungen vorzugehen. Diese proaktive Haltung finde sich auch in der Gesellschaft. Im Falle von Beitragserhöhungen müsse für zahlende Individuen dann vor allem erkennbar sein, wohin die Beiträge fließen. Die Beitragserhöhung zur Pflegeversicherung um 0,5 Prozent durch das Pflegestärkungsgesetz im Jahr 2015 wurde breit akzeptiert. Demenzerkrankungen seien insgesamt in den letzten Jahren deutlich stärker in den Fokus der Gesellschaft gerückt. Dies zeige auch die Einführung des Entlastungsbetrags nach § 45b SGB XI (zuerst 2002, zuletzt im Jahr 2017), der u. a. Entlastungsangebote für die zuvor wenig berücksichtigten von Demenz Betroffenen finanziere. Die Expertinnen und Experten vertraten die Auffassung, dass die spezielle Situation der Demenz stärker in den Fokus gelange und das System anpassungsfähig für diese Herausforderung sei; dies zeigten die letzten Reformen der Pflegeversicherung.

8.6.1 Beitragssatzstabilität und strukturelle Anpassungen des Vergütungssystems

Für das System sei eine Beitragssatzerhöhung für derartige Zwecke angesichts der Mehrbelastung durch die Corona-Pandemie aktuell keine Strategie. Im Gesundheitssystem existierten immer noch Ineffizienzen, sodass an einigen Stellen eine Umverteilung zielführender wäre. Versicherungen müssten gerade in schwierigen Zeiten robust finanziert sein. Krankenkassen hätten durchaus ein innovatives Grundverständnis, Beiträge dürften jedoch nicht einfach steigen, bevor eine effi-

ziente Verteilung aller Gelder gewährleistet sei. Eine kooperationsfördernde Vergütung, die durch Anreize die Zusammenarbeit zwischen den Professionen stärke, sei für Krankenkassen wünschenswert. Für Innovationen sei das deutsche Gesundheitssystem grundsätzlich auch finanziell offen.

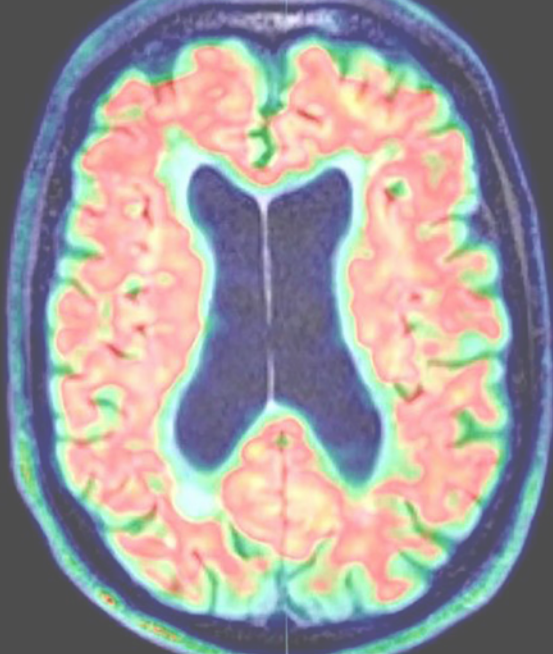
Die Expertinnen und Experten wiesen angesichts der aktuellen Honorar-Verteilungssystematik darauf hin, dass innerhalb der ärztlichen Selbstverwaltung über eine Neubewertung von Leistungen und

Professionen im kognitiven Bereich nachgedacht werden sollte. Die Vertreterinnen und Vertreter der stärker manuell geprägten Disziplinen würden schwerpunktmäßig bei Reformen berücksichtigt, die kognitiven Professionen insgesamt weniger.

„Die Zahlungsbereitschaft für Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit besteht in der Gesellschaft und bei Kassen. Natürlich erwarten wir dann klare, nachweisbare Effekte von einer Therapie, zum Beispiel muss die Verzögerung der späteren Krankheitsstadien quantifizierbar sein.“

8.7 Referenzen

1. Boccardi M. et al. Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *European Journal of Neurology* 2020; 27(3): p. 475-483.
2. Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. (25.1. 2016). Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Im Internet: <https://dgn.org/leitlinien/> (Stand: 21.5.2016), 2016.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab Online Version. Fassung mit Wirkung vom 01. April 2021, abgerufen am 26.04.2021 unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
4. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Interne Datenauswertung der Jahre 2019 und 2020. Nicht veröffentlicht.
5. Thyrian JR, et al. Effectiveness and safety of dementia care management in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(10): p. 996-1004.



Demenzielle Erkrankungen, vor allem die Alzheimer-Krankheit (AD), stellen eine große Herausforderung für das deutsche Gesundheitswesen dar. Denn demografiebedingt sind immer höhere Erkrankungszahlen in den nächsten Jahrzehnten zu erwarten. Gerade bei der Alzheimer-Krankheit ist der Verlust der kognitiven Fähigkeiten unwiederbringlich, weshalb therapeutische Optionen so früh wie möglich gezogen werden sollten, um Lebensqualität zu erhalten und Kosten zu vermeiden.

Dieses Weißbuch bilanziert nicht nur den Status quo bei (Differenzial-) Diagnostik und Behandlung der frühen Alzheimer-Formen, sondern bereitet auch die aktuelle Versorgungssituation von Menschen mit früher Alzheimer-Krankheit in Deutschland systematisch auf und diskutiert die Gestaltung künftiger Versorgungsformen.

ISBN 978-3-89935-320-4



9 783899 353204