

Entwicklung eines Versorgungspfades für Menschen mit Alzheimer-Demenz (und ihrer Angehörigen)

Erkenntnisse eines Rapid Reviews und erste Implikationen für die Entwicklung des Versorgungspfades

STUDIEN
BERICHT

Entwicklung eines Versorgungspfades für Menschen mit Alzheimer-Demenz (und ihrer Angehörigen)

Veröffentlichung zum Zwischenbericht I

Dr. Elisabeth Hahnel
Ulrike Pörschmann-Schreiber
Esther Schwanemann
Isabelle Oehse
Prof. Dr. Johannes Pantel
Dr. Valentina Tesky
Dr. Arthur Schall

Veröffentlichung zum Zwischenbericht I
für das Bundesministerium für Gesundheit
Berlin, Dezember 2025

Autoren

Dr. Elisabeth Hahnel
Isabelle Oehse
Dr. Valentina Tesky
Prof. Dr. Johannes Pantel
Ulrike Pörschmann-Schreiber
Dr. Arthur Schall
Esther Schwanemann

Inhalt

1.	Zusammenfassung	8
2.	Hintergrund und Zielstellung	9
3.	Methoden	12
3.1	Suchzeitraum und Forschungsfragen	12
3.2	Vorgehen der Literaturrecherche und Kriterien der Selektion	13
3.3	Selektionsprozess	15
3.4	Qualitätsbewertung	16
3.5	Ergebnisdokumentation	16
4.	Ergebnisse	17
4.1	Studienselektion und Beschreibung der Studiencharakteristiken	17
4.2	Ursachen, Risikofaktoren und Verlauf der Alzheimer-Demenz	19
4.2.1	Beschreibung der Quellen	19
4.2.2	Epidemiologie und Erkrankungsbeginn	21
4.2.3	Pathophysiologie, neurobiologische Faktoren und damit zusammenhängende Risiko- und Schutzfaktoren	23
4.2.4	Erkenntnisse zu Beta-Amyloid und Tau-Protein	23
4.2.5	Erkenntnisse zu Genvarianten	25
4.2.6	Erkenntnisse zu neuroinflammatorischen Prozessen, vaskulären sowie metabolischen Faktoren und weiteren Entstehungsmechanismen	27
4.2.7	Der Verlauf der Alzheimer-Demenz	28
4.2.8	Zusammenfassung und Einordnung	31
4.3	Diagnoseverfahren und Früherkennung	32
4.3.1	Beschreibung der Quellen	32
4.3.2	Früherkennung, Differentialdiagnostik und Risikostratifizierung	35
4.3.3	Verlaufsdiagnostik und Monitoring	52
4.3.4	Diagnostische Pfade und Programme in der Alzheimer-Diagnostik	56
4.3.5	Zusammenfassung und Einordnung	58
4.4	Prävention bzw. präventive Strategien	60
4.4.1	Beschreibung der Quellen	60
4.4.2	Erkenntnisse entlang der Präventionsebenen	61
4.4.3	Zusammenfassung und Einordnung	67
4.5	Pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien der Alzheimer-Demenz	68
4.5.1	Beschreibung der Quellen	68
4.5.2	Pharmakologische Therapieansätze: Verfahren und Erkenntnisse	72
4.5.3	Nicht-pharmakologische Therapieansätze: Verfahren und Erkenntnisse	75
4.5.4	kombinierte/multimodale Therapieansätze	79

4.5.5	Zusammenfassung und Einordnung	80
4.6	Versorgungs- und Unterstützungsangebote	80
4.6.1	Beschreibung der Quellen	81
4.6.2	Lebensqualität, Versorgungshürden und Unterstützungsbedarf bei Alzheimer-Demenz	83
4.6.3	Interventionen zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Alzheimer-Demenz	84
4.6.4	Zusammenfassung und Einordnung	87
5.	Schlussfolgerungen und Diskussion	89
5.1	Neue Versorgungsmodelle und Implementierungsstrategien	90
5.2	Systemische Herausforderungen und Bereitschaft für neue Therapien	91
5.3	Ökonomische Aspekte und Kostenanalysen	92
5.4	Rolle der pflegenden Angehörigen	93
6.	Implikationen für den zu entwickelnden Versorgungspfad	95
6.1	Limitationen	97
6.2	Ausblick auf die weiteren Projektschritte	98
Abbildungen		3
Tabellen		3
Abkürzungsverzeichnis		4

Abbildungen

Abbildung 1:	Verlauf der Alzheimer-Demenz*	10
Abbildung 2:	Selektionsprozess	17
Abbildung 3:	Geografische Einordnung der Quellen, n = 442	18

Tabellen

Tabelle 1:	Ein- und Ausschlusskriterien	13
Tabelle 2:	Übersicht zur Häufigkeit identifizierter Themen zu Ursachen und Risikofaktoren in den Quellen	20
Tabelle 3:	Übersicht zur Häufigkeit identifizierter Diagnoseverfahren in den Quellen	34
Tabelle 4:	Übersicht der Häufigkeiten von pharmakologischen, nicht-pharmakologischen und kombinierten Ansätzen nach Therapieziel	69
Tabelle 5:	Übersicht der Häufigkeiten von Therapieansätzen nach Intervention in den identifizierten Quellen	71
Tabelle 6:	Übersicht der Häufigkeiten von Versorgungsbereichen und Angebotskontexte nach Zielpopulationen	82
Tabelle 7:	Übersicht zu den in der Literatur identifizierten Interventionen/Versorgungsmodellen	84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
7 α -OHC	7 α -Hydroxycholesterol
A β	Beta-Amyloid
AChE	Acetylcholinesterase
AChEI	Acetylcholinesterase-Hemmer
ACP	Advance Care Planning
AD	Alzheimer-Demenz
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AGT	Angiotensinogen
A-IADL-Q	Amsterdam-IADL-Fragenbogen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMSTAR	Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
API	Antero-Posterior-Index
APOE	Apolipoprotein E
ARIA	Amyloid-Related Imaging Abnormalities
AUC	Area under the Curve
BBM	blutbasierte Biomarker
BD-tau	Brain-derived tau
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Verhaltens- und psychische Symptome bei Demenz
BSH	Blut-Hirn-Schranke
CA	Cholsäure
CAMCOG-R	Cambridge Cognitive Assessment-Revised
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CAP1	Adenylylzyklase-assoziiertes Protein 1

Abkürzung	Erläuterung
CCI	Corpus Callosum Index
cCOG	digitales kognitives Testinstrument (computerized cognitive test tool)
CDR-SB	Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes
CDT	Clock Drawing Test
CIR	Veränderungen der Zirkularität
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
CT	Computertomographie
C3B	Cleveland Clinic Cognitive Battery
EADC	European Alzheimer's Disease Consortium
EOAD	Early-Onset Alzheimer Dementia
FAQ	Functional Activities Questionnaire
FDP-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
HDS-R	Hasegawa's Dementia Scale-Revised
HTS	Head-Turning Sign
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IL-15	Interleukin-15
IMCC	Integrated Memory Care Clinics
IPOS-Dem	Integrated Palliative Care Outcome Scale for People with Dementia
LIBRA	Lifestyle for Brain Health
LMT	Lern- und Merkfähigkeitstest
MAPT	Multidomain Alzheimer Preventive Trial
MCE	Multicultural Cognitive Examination
MCI	leichte kognitive Beeinträchtigung / mild cognitive impairment
md-aMCI	multi-domain amnestische MCI

Abkürzung	Erläuterung
md-naMCI	multi-domain nicht-amnestische MCI
MeSH	Medical Subject Heading
MIS	Memory Impairment Screen
MMSE	Mini-Mental State Examination
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
MTA	mediale temporale Atrophie
M	Mittelwert
n	Anzahl einer Teilmenge der Gesamtstichprobe
N	Anzahl der Gesamtstichprobe
NfL	Neurofilament light (chain)
NIA	National Institute on Aging
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NSCT	Number Symbol Coding Task
OCT	optischen Kohärenztomographie
OCRS	Occupational Cognitive Requirements Score
OR	Odds Ratio
PA	posteriore Atrophie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIB	Pittsburgh Compound B
PRMQ	Prospective and Retrospective Memory Questionnaire
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews
p-tau	phosphoryliertes Tau
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RNFL	peripapillären Nervenfaserschichtdicke

Abkürzung	Erläuterung
RUDAS	Rowland Universal Dementia Assessment Scale
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
preDIVA	Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care
SCD	subjektivem kognitiven Abbau
SD	Standardabweichung
sd-aMCI	single-domain amnestische MCI
sd-naMCI	single-domain nicht-amnestische MCI
SNAP	suspected non-Alzheimer pathology
TAC	Totale Antioxidative Kapazität
tACS	transkranielle Wechselstromstimulation
tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases
TMT	Trail Making Test
t-tau	totalem Tau
TRX-1	Thioredoxin-1
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WMH	White Matter Hyperintensities
YOAD	Young-Onset Alzheimer Dementia

1. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Alzheimer-Demenz (AD) stellt eine zunehmende gesundheitliche und gesellschaftliche Herausforderung dar. Deutschlandweit waren Alzheimer und andere Formen von Demenz auf Rang 2 (1) der häufigsten Todesursachen (Steigerung um 23,2 Prozentpunkte seit 2015; 2). Die Versorgung von Menschen mit AD ist durch verzögerte Diagnosestellung, komplexe Versorgungsstrukturen und erhebliche regionale Unterschiede gekennzeichnet (3). Besonders in ländlichen Regionen bestehen Defizite beim Zugang zu spezialisierten Angeboten und neuropsychologischen Tests. Die Bundesregierung rief 2014 die „Allianz für Menschen mit Demenz“ ins Leben und veröffentlichte 2020 gemeinsam mit einer Vielzahl an Akteuren die Nationale Demenzstrategie (NDS), die u. a. einen Versorgungspfad für Menschen mit Demenz mit definierten Akteursrollen und Schnittstellen zwischen den Sektoren vorsieht (4). Vor diesem Hintergrund wurde ein dreijähriges Forschungsprojekt initiiert, das einen sektorenübergreifenden, evidenzbasierten Versorgungspfad für Menschen mit AD und ihre Angehörigen u. a. unter Beteiligung der Akteure der Maßnahme 3.5.3 der NDS entwickeln soll. Grundlage hierfür bildet ein Rapid Review zu Ursachen, Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgungsangeboten.

Methodik: Ein Rapid Review erfolgte in den Datenbanken PubMed, PubPsych, ZBMED und der Cochrane Library sowie durch eine ergänzende Handrecherche. Eingeschlossen wurden deutsch- und englischsprachige Publikationen ab 2018. Die Studienauswahl erfolgte in einem mehrstufigen Screeningprozess durch zwei unabhängige Forschende; auf „backward tracking“ und Autorenanfragen wurde verzichtet. Die Ergebnisse wurden gemäß PRISMA 2020 strukturiert und thematisch kategorisiert.

Ergebnisse: Von 2.125 identifizierten Quellen wurden nach Screening und Prüfung 442 Studien in die Analyse aufgenommen. Diese verteilen sich auf fünf Kategorien: Ursachen/Risikofaktoren (132), Prävention (20), Diagnostik (173), Therapie (48) und Versorgungsangebote (64) sowie n = 5 übergeordnete Quellen. Die Mehrheit der Studien stammt aus den Jahren 2023/2024, vor allem aus den USA, den Niederlanden und Deutschland. Die Ergebnisse unterstreichen die Komplexität der AD, die eine multidimensionale Diagnostik und einen personenzentrierten, interdisziplinären Versorgungsansatz erfordert. Moderne Präventions- und Therapieansätze adressieren multiple Risikofaktoren und umfassen pharmakologische wie nicht-pharmakologische Interventionen.

Schlussfolgerung: Ein zukunftsfähiger Versorgungspfad für AD sollte multimodal, flexibel und interdisziplinär gestaltet sein, um der Heterogenität der Erkrankung gerecht zu werden. Die Integration von Prävention, früher Diagnostik, personalisierter Therapie sowie psychosozialen, pflegerischen, entlastenden, palliativen und digitalen Angeboten ist essenziell. Eine sektorenübergreifende Koordination und enge Zusammenarbeit aller Akteure sind zentrale Voraussetzungen. Für die Entwicklung des Versorgungspfades ergeben sich vielfältige Implikationen aus der Literaturanalyse sowie Anforderungen an die weiteren Projektschritte.

2. Hintergrund und Zielstellung

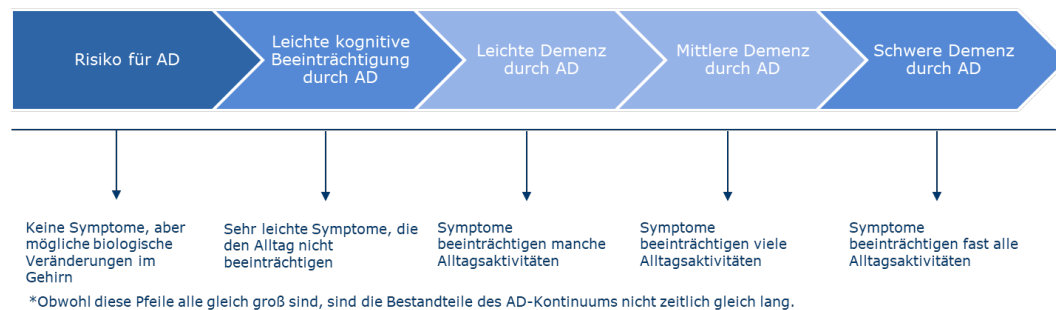
Das Thema Demenz stellt unsere Gesellschaft vor große Herausforderungen. Die Zahl der Menschen, die an Demenz erkranken bzw. indirekt davon betroffen sind (insb. Angehörige), wächst aufgrund der steigenden Lebenserwartung und des demografischen Wandels weltweit stetig an.

Deutschlandweit waren Alzheimer und andere Formen von Demenz auf Rang 2 (1) der häufigsten Todesursachen (Steigerung um 23,2 Prozentpunkte seit 2015; 2). Angesichts dieser Zahlen ist es nicht verwunderlich, dass bereits im Jahr 2018 insgesamt 23 OECD-Länder Nationale Demenzpläne entwickelt und mehr als 90 % der OECD-Länder Initiativen zur Entwicklung demenzfreundlicher Kommunen ergriffen hatten (5).

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Form der Demenz und macht etwa 60 % bis 80 % aller Demenzfälle aus, wobei viele Betroffene auch Hirnveränderungen anderer Demenzformen aufweisen (6). Rund 15 % der Demenzerkrankten leiden an einer vaskulären Demenz, weitere 15 % sind von Mischformen der beiden zuvor genannten Demenzen betroffen. Darüber hinaus gibt es seltene Formen (rund 10 % der Betroffenen), wie die frontotemporale Demenz, die Lewy-Körper-Demenz oder eine Demenz infolge einer anderen Grunderkrankung (z. B. Parkinson-Krankheit, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit etc.) (7). Die AD ist eine neurodegenerative Erkrankung, die traditionell als unaufhaltsam fortschreitender Prozess betrachtet wurde. Neue wissenschaftliche Entwicklungen haben jedoch gezeigt, dass in bestimmten Fällen und frühen Stadien gezielte Behandlungsansätze möglich sind. Auch wenn diese nicht für alle Betroffenen geeignet sind und ihre Wirksamkeit bislang begrenzt ist, rückt die Möglichkeit einer Einflussnahme stärker in den Fokus (8).

Die nachfolgende Abbildung 1 veranschaulicht exemplarisch das Krankheitskontinuum der AD. Der Verlauf beginnt mit einem Risikostadium, in dem noch keine Symptome auftreten, aber bereits biologische Veränderungen im Gehirn sind möglich. Daran schließt sich eine Phase mit leichter kognitiver Beeinträchtigung an, in der sehr milde Symptome auftreten, die den Alltag jedoch meist nicht wesentlich einschränken. Allerdings merken Betroffene zumeist, dass sich etwas verändert. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine Demenz aufgrund der Alzheimer-Erkrankung, die in drei Schweregrade unterteilt wird: mild, moderat und schwer. In der milden Phase beeinträchtigen die Symptome einige Alltagsaktivitäten, im moderaten Stadium wird die Selbstständigkeit, durch zunehmende Beeinträchtigungen, bei vielen Tätigkeiten weiter eingeschränkt. Im schweren Stadium kommt es schließlich zu einer umfassenden Abhängigkeit, da die Symptome nahezu alle Alltagsaktivitäten beeinträchtigen (8).

Abbildung 1: Verlauf der Alzheimer-Demenz*



Quelle: übersetzte Grafik: European Brain Council, 2024 (8)

Demenzerkrankungen wie die AD stellen Betroffene und ihre Angehörigen vor große Herausforderungen. Beginnend mit dem Verdacht sehen sie sich mit zahlreichen Unsicherheiten konfrontiert: Liegt tatsächlich eine Demenz vor? Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es? Wie verläuft eine Demenzerkrankung? Welche Unterstützungsangebote gibt es? Häufig wird das Leben mit einer Demenzerkrankung bzw. die Begleitung eines Betroffenen als ein Labyrinth empfunden (9). Leistungserbringer stehen vor der Herausforderung, die medizinischen Informationen zu Erkrankung und Verläufen verständlich und nachvollziehbar für Betroffene darzulegen und sich mit lokalen Anbietern zu vernetzen, um Empfehlungen für relevante Angebote aussprechen zu können. Auch wenn es bereits zahlreiche Informations-, Beratungs-, Versorgungs- und Unterstützungsangebote für die circa 1,8 Millionen Menschen mit Demenz in Deutschland gibt, sind diese häufig nicht leicht bzw. zum richtigen Zeitpunkt auffindbar oder zugänglich (10, 11).

Die Bundesregierung hat 2014 die „Allianz für Menschen mit Demenz“ ins Leben gerufen – „ein breites Bündnis von Politik und Zivilgesellschaft, welches die Belange von Demenzerkrankten und ihren An- und Zugehörigen in allen Lebensbereichen gemeinsam besser durchsetzen kann.“ Zentrale Maßnahmen waren die Neugründung von 500 Lokalen Allianzen und die Neubestimmung des Pflegebedürftigkeitsbegriffs im Rahmen der Pflegestärkungsgesetze (12). Zur Fortführung und Verstetigung der Maßnahmen zur Herausbildung einer demenzfreundlichen Gesellschaft entwickelte die Bundesregierung gemeinsam mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft und allen weiteren relevanten Akteuren eine Nationale Demenzstrategie, die im Juni 2020 veröffentlicht wurde (4). Ein Ziel der nationalen Demenzstrategie ist es, einen Versorgungspfad für Menschen mit Demenz zu entwickeln. Innerhalb des Pfades sollen die relevanten Akteure ihre jeweiligen Aufgaben definieren und die relevanten Schnittstellen zwischen den Sektoren beschreiben (ebd.).

Der Bereich Pflege der IGES Institut GmbH und der Arbeitsbereich Altersmedizin der Goethe Universität Frankfurt a. M. wurden im Dezember 2024 beauftragt, einen „realistischen“ Versorgungspfad für Menschen mit AD und ihre Angehörigen zu entwickeln, basierend auf dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft und umsetzbar mit den zur Verfügung stehenden Mitteln im ambulanten Versorgungssetting. Das dreijährige Forschungsprojekt zielt darauf ab,

1. die sektorenübergreifende Zusammenarbeit der an der Versorgung von Menschen mit AD beteiligten Akteure zu stärken, und
2. die Qualität der Versorgung von Menschen mit AD im Vergleich zur derzeitigen angebotenen Versorgung messbar zu verbessern und sicherzustellen.

In einem der ersten Projektschritte wurde neben der Erstellung einer Projektwebseite (<https://Versorgungspfad-Demenz.de>) ein Rapid Review durchgeführt. Dieses dient als Grundlage, um aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zu unterschiedlichen Themenbereichen zusammen zu tragen. Die Ergebnisse des Rapid Reviews und daraus abgeleitete Implikationen für die Entwicklung des Versorgungspfades sind Inhalt dieser Veröffentlichung. Dabei verfolgte das Rapid Review¹ das Ziel, mit der Herausforderung begrenzter zeitlicher Ressourcen, einen möglichst breiten Ein- und Überblick der aktuellen Evidenz zu AD aufzuzeigen und aggregiert zusammenzufassen. Rapid Reviews bieten sich dafür besonders an: sie dienen der schnellen Entscheidungsunterstützung, etwa für Politik, Praxis oder Forschung, und stehen damit aber auch in einem Spannungsverhältnis zwischen Vollständigkeit und Aktualität. Obwohl nicht alle Ansätze vollständig, bspw. aufgrund verschiedener Rahmenbedingungen, den spezifischen Kriterien des zu entwickelnden nationalen Versorgungspfades entsprechen, bieten sie wichtige Erkenntnisse. Daher wurden die Literaturergebnisse unabhängig von bspw. der nationalen Verfügbarkeit von Maßnahmen oder Umsetzungsmöglichkeiten bzw. der Übertragbarkeit aggregiert dargestellt. Die Erkenntnisse dienen auch als fundierte Diskussionsgrundlage und zeigen mögliche Potenziale für zukünftige Versorgungsansätze auf, auch wenn sie nicht unmittelbar in den aktuellen nationalen Versorgungspfad übernommen werden können. Andere Entwicklungen und Ansätze benötigen erst weitere größer angelegte Studien, um die Wirksamkeit aufzuzeigen und werden daher ebenfalls nicht in den Versorgungspfad eingehen. Auch hier ist die Maßgabe, diese Entwicklungen weiter zu verfolgen. Ebenso wenig leisten Rapid Reviews Übertragbarkeitsanalysen, da solche Analysen eine vertiefte Kontextbetrachtung, populationsspezifische Daten sowie die Berücksichtigung struktureller und organisatorischer Bedingungen der Versorgungspraxis erfordern. Diese Form der Detailprüfung überschreitet den Rahmen und Zweck eines Rapid Reviews, der primär auf eine komprimierte, aber methodisch nachvollziehbare Zusammenfassung des vorhandenen Wissens abzielt.

¹ Durchgreifende wissenschaftliche Entwicklungen, wie bspw. die Zulassungen krankheitsmodifizierbare Therapien (Leqembi (04/2025), Kisunla (09/2025)) oder die nicht-pharmakologische Ansätze zuletzt durch den aktuellen Weltzheimer-Report hervorgehoben (13), werden während der Projektlaufzeit entsprechend berücksichtigt.

3. Methoden

Rapid Reviews nutzen, ähnlich wie systematische Übersichtsarbeiten, systematische und transparente Methoden, um relevante Literatur zu identifizieren, auszuwählen, kritisch zu bewerten und die Ergebnisse zusammenzufassen. Im Unterschied zu systematischen Übersichtsarbeiten werden bei Rapid Reviews jedoch bestimmte Teile des systematischen Review-Prozesses entweder eingeschränkt, ausgelassen oder der Umfang verkleinert, um schnellere Ergebnisse zu erzielen (14, 15). Die Durchführung des Rapid Reviews erfolgte gemäß internationalen wissenschaftlichen Standards (16).

Im Rahmen des Rapid Reviews wurde auf das Durchsuchen der Referenzlisten der eingeschlossenen Volltexte („backward tracking“) verzichtet, da Literatur zum Erkenntnisinteresse erfahrungsgemäß auf den bibliographischen Datenbanken verschlagwortet ist und durch das backward tracking kaum weitere Erkenntnisse zu erwarten sind. Zudem wurde im Rahmen des Forschungsprojektes eine erweiterte Literaturrecherche unter Einbezug der Leitlinien (S3-Leitlinie) und Forschungs- bzw. Konsensusberichte relevanter Fachgesellschaften durchgeführt. Von einer Kontaktaufnahme mit Autoren/Autorinnen für zusätzliche Informationen wurde abgesehen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Forschungsfragen, die Ein- und Ausschlusskriterien, die Suchstrategie, der Selektionsprozess sowie die Ergebnisdokumentation zusammenfassend erläutert. Eine ausführliche Beschreibung wurde in einem vorab erstellten Studienprotokoll festgehalten.

3.1 Suchzeitraum und Forschungsfragen

Ziel des Rapid Reviews war es, die wissenschaftlichen Entwicklungen seit dem 01.01.2018 bis zum Zeitpunkt der Suche (18. Februar 2025) zu den verschiedenen Themenbereichen zusammenzutragen. Ausgehend von diesen Zieldefinitionen wurden die Forschungsfragen in Anlehnung an das PICO-Schema („Population“, „Interest“, „Setting/Context“, „Outcome“) formuliert:

1. Welche wissenschaftlich fundierten Erkenntnisse zur Prävention, (Früh-) Erkennung, Diagnostik, Therapie sowie Palliativ- und (psychosozialen) Versorgung bzw. Unterstützung (*Interest*) existieren im Suchzeitraum für Menschen mit AD und ihre Angehörigen (*Population*) in der ambulanten Primär- und Langzeitversorgung und kommunalen Daseins- und Gesundheitsfürsorge (*Setting*)?
2. Wie beeinflussen diese Angebote und Interventionen die Versorgungsqualität und das Fortschreiten der Erkrankung, die Inzidenz und Prävalenz, die Weiterentwicklung der Angebotsstrukturen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Personen (*Outcome*)?

3.2 Vorgehen der Literaturrecherche und Kriterien der Selektion

Gemäß PICO wurden die Fragestellungen in vier Teile gegliedert, denen systematisch deutsche und englischsprachige Suchbegriffe, Schlag- und Stichworte (vorrangig Medical Subject Heading (MeSH-Terms) des jeweiligen Thesaurus der bibliografischen Datenbank) zugeordnet wurden. Diese wurden je nach Datenbank in einen angepassten Suchstring überführt und im Rahmen der Testrecherchen angepasst. Die Testrecherchen wurden nach Abstimmung zwischen den Projektpartnern und der Auftraggeberin Anfang Februar 2025 durchgeführt. Die einzelnen Schlagworte bzw. Synonyme wurden mithilfe von Bool'schen Operatoren zu Suchstrings verknüpft. Innerhalb einer Spalte wurden die Begriffe mittels des Bool'schen Operators „OR“ verknüpft. Im Anschluss wurden dann die einzelnen Spalten mittels des Bool'schen Operators „AND“ kombiniert abgefragt. Die Literaturrecherche erfolgte zunächst in der Datenbank Medline über das Portal PubMed. Im ersten Schritt wurden die entlang des PICO-Schemas entwickelten Suchbegriffe an die Syntax von PubMed angepasst. Mithilfe des Thesaurus von Medline bestehend aus den „Medical Subject Headings“ (kurz MeSH) wurden gezielt verschlagwortete Publikationen identifiziert. Zusätzlich wurden die MeSH auf relevante Stichworte (keywords) geprüft, welche bei Eignung den einzelnen PICO-Komponenten als weitere Suchbegriffe hinzugefügt wurden. Darüber hinaus wurden geeignete Filter zur Eingrenzung der Treffer auf den interessierenden Veröffentlichungszeitraum und die Veröffentlichungssprache genutzt. Die Entwicklung der Suchstrings und deren Eignung erfolgte ausgehend von den Suchbegriffen gemäß der jeweiligen Syntax von Medline, PubPsych, BASE, der Cochrane Library und ZBMED. Die Suchstrings sind dem Anhang: Ergebnisse Rapid Review (Excel-Datei) zu entnehmen.

Angesichts des breit gefassten Interesses wurden Oberkategorien sowie dazugehörige Unterkategorien und Synonyme (exkl. der etwaigen Trunkierung) dargestellt. Die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Recherche in den bibliografischen Datenbanken sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Population	Menschen mit AD (inkl. der frühen Formen, Mischformen, mid-stages der AD unabhängig des Alters der Betroffenen) und ihre (pflegenden) Angehörigen	Menschen ohne AD <u>oder</u> ausschließlich andere Formen der Demenz und kognitiver Beeinträchtigung
Setting/Kontext	Ambulante Primär- und Langzeitversorgung (inkl. fachärztlich-spezialisierte Versorgung)	Untersuchungen außerhalb dieser Versorgungssettings
	Teilstationäre Primär- und Langzeitversorgung (z. B. Tagespflegen, Gedächtnisambulanzen)	

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
	Kommunale Daseins- und Gesundheitsfürsorge, auch außerhalb institutioneller Settings	
Interesse	♦ Ursachen und Risikofaktoren ♦ Präventionsmaßnahmen ♦ Diagnoseverfahren (inkl. Früherkennung) ♦ (Innovative) Therapieansätze, (pharmakologisch und nicht-pharmakologisch) ♦ (Psychosoziale) und palliative Unterstützungs- und Versorgungsangebote	Grundlagenforschung ohne unmittelbaren Versorgungsbezug <u>oder</u> Untersuchungen zu anderen Aspekten als die des Erkenntnisinteresses
Ergebnisparameter	Einfluss auf die Versorgungsqualität	Veröffentlichungen ohne messbare Ergebnisse zu Aspekten der Versorgungsqualität
	Einfluss auf die Angebotsstrukturen	Veröffentlichungen ohne messbare Ergebnisse zu Aspekten der Angebotsstrukturen
	Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung, Prävalenz, Inzidenz	Veröffentlichungen ohne Erkenntnisse zu Aspekten des Fortschreitens der Erkrankung, der Prävalenz und der Inzidenz.
	Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der betroffenen Personen (einschl. Angehörige)	Veröffentlichungen ohne messbare Ergebnisse zu Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
Verortung	OECD-Länder ² , um die Vergleichbarkeit mit Deutschland zu erhöhen.	Nicht OECD-Länder
Publikationstyp	Systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Interventionsstudien (randomisierte kontrollierte Studien), Pilotstudien oder präklinische Studien, Versorgungspfade	Andere Publikationstypen (Positionspapiere und Briefe (i. S. von „letter to the editor“) oder Kongressabstracts)

² Australien, Österreich, Belgien, Chile, Costa Rica, Kanada, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Estland, Griechenland, Ungarn, Island, Israel, Irland, Italien, Japan, Korea, Kolumbien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Portugal, Slowakische Republik, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz, Türkei, Großbritannien und die Vereinigten Staaten. (17).

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
	AD, Implementierungs- und Evaluationsberichte	
Sprache	Deutsch, Englisch	Andere Sprachen
Veröffentlichungszeitraum	Veröffentlichungen ab dem 01.01.2018 bis 18.02.2025	Veröffentlichungen vor dem 31.12.2017

Quelle: IGES

Die Literaturrecherche wurde am 18.02.2025 in den bibliografischen Datenbanken PubMed (MEDLINE), PubPsych, ZBMED³ - Informationszentrum Lebenswissenschaften inkl. BASE (Bielefeld Academic Search Engine) via LIVIVO und der Cochrane Library durchgeführt. Darüber hinaus wurde über Google Scholar und auf den Plattformen PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) und clinicaltrials.gov geprüft, inwiefern weitere bestehende oder laufende Studien bzw. systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden können. Ergänzend wurde nach Abschluss der Datenanalyse am 22.06.2025 eine Handrecherche zur Identifikation zentraler Quellen, welche im Anschluss an den Suchzeitpunkt bis zur Berichtslegung erschienen sind.

3.3 Selektionsprozess

Die identifizierten Literaturstellen wurden mit der Literatursoftware Citavi 7 verwaltet und zur Prüfung hinsichtlich ihrer Relevanz für Forschungsfrage(n) einem mehrstufigen Selektionsprozess unterzogen. Nach Methodik eines Rapid Review sichtete eine Person auf Titel- und Abstraktebene, eine zweite Person überprüfte stichprobenartig etwa 20 % der gesichteten Titel und Abstracts. In einem anschließenden Schritt wurden die resultierenden Volltexte hinsichtlich der definierten Kriterien auf Eignung überprüft. Eine weitere Person sichtete die ausgeschlossenen Volltexte. Die Gründe für den Ausschluss jeder Publikation wurden auf Ebene der Volltexte dokumentiert. Eine vollständige Übersicht aller im Rahmen des Rapid Reviews analysierten Studien sowie deren erhobenen Daten befindet sich in der dem Bericht beigefügten Excel-Datei (Anhang: Ergebnisse Rapid Review). Der Selektionsprozess ist in Form eines Fließdiagramms in den Ergebnissen dargestellt.

³ ZBMED enthält neben der Recherche in BASE (kombinierte Abfrage) u. a. die Suche in den folgenden für dieses Rapid Review relevanten Datenbanken: Verlagsdaten (Hogrefe, Karger, Thieme, Krause und Pachermege), bibnet.org, DissOnline, ECONBIZ (Deutsche Zentralbibliothek für Wirtschaftswissenschaften - Leibniz-Informationszentrum Wirtschaft), EZB (Elektronische Zeitschriftenbibliothek), Katalog ZB MED, PSYINDEX (<https://www.livivo.de/app/misc/dbinfo>)

3.4 Qualitätsbewertung

Aufgrund der methodischen Anforderungen an ein Rapid Review wurde auf eine umfassende Bewertung der methodischen Qualität der einzelnen Primärstudien mittels standardisierter Verfahren verzichtet. Eine bei Rapid Reviews gängige Form ist die Bewertung des Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Publikationen (16). Die Risk of Bias-Bewertung wurde anhand etablierter und validierter Instrumente und aufgrund des engen zeitlichen Rahmens für die Analysen nur für systematische Reviews und Metanalysen mittels „Measurement Tool to Assess Systematic Reviews“ (AMSTAR). Für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wird das Cochrane RoB-Tool 2.0 herangezogen. Beschreibende Studien oder Veröffentlichungen (z. B. die internationalen Versorgungspfade, sofern vorhanden) mit niedrigem Evidenzgrad, wie Literaturreviews ohne systematische Methodik, werden aus Gründen der Vereinfachung mit einem kritischen Verzerrungsrisiko bewertet, um der geringeren Robustheit dieser Studien im Vergleich zu Studien mit höherem Evidenzgrad gerecht zu werden.

3.5 Ergebnisdokumentation

Zur strukturierten Analyse der Volltexte wurde eine Dateneingabemaske mittels Microsoft Excel programmiert. Diese enthält auf Basis des Erkenntnisinteresses generierte Itemlisten, welche sich während des Datenextraktionsprozesses um bislang unbekannte Aspekte modifizierten. Für jedes Review-Ziel und Ergebnismaß wurden iterativ Kategorien gebildet und im elektronischen Datenextraktionsformular dokumentiert. Das Extraktionsschema bildet die Grundlage für die Analyse der eingeschlossenen Volltexte. Aufgrund der unerwartet hohen Anzahl an eingeschlossenen Quellen und des relativ kurzen Zeitrahmens wurde die Datenextraktion teilweise mit Hilfe von KI-Technologien unterstützt, um eine effiziente und systematische Bearbeitung der umfangreichen Datenmenge zu gewährleisten. Die Ergebnisse des Rapid Review wurden entlang PRISMA 2020 Statement (18) strukturiert aufbereitet⁴ und für den vorliegenden Bericht unter Verwendung von KI-Technologien in möglichst aggregierter Form zusammengefasst. Die verwendete KI-Technologie Sidekick ist ein KI-Assistent, der auf einem Large Language Model (LLM) basiert und speziell für die Mitarbeitenden der IGES-Gruppe entwickelt wurde. Das System kann Dokumente durchsuchen, Daten analysieren und evidenzbasierte Antworten liefern. Sidekick extrahierte ausschließlich auf Basis der eingeschlossenen Studien die relevanten Daten, wobei alle KI-generierten Ergebnisse systematisch mit den Originaltexten abgeglichen wurden, um die Genauigkeit und Vollständigkeit zu gewährleisten. Die inhaltliche Analyse und Bewertung der Erkenntnisse erfolgten ohne KI-Unterstützung durch die Forschenden selbst.

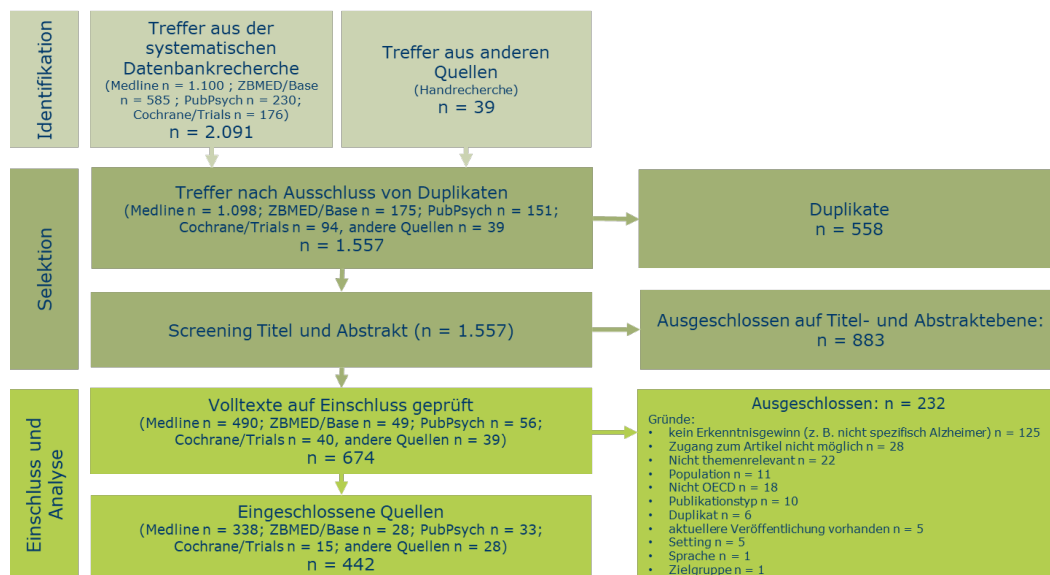
⁴ Da eine spezifische Guideline für Rapid Reviews derzeit noch in der Entwicklung ist (19), beziehen wir uns sowohl auf diese vorläufige Leitlinie als auch auf das PRISMA Statement 2020 als aktuellste und anerkannte Guideline für systematische Übersichtsarbeiten.

4. Ergebnisse

4.1 Studienselektion und Beschreibung der Studiencharakteristiken

Über die systematische Datenbankrecherche wurden insgesamt 2.091 Treffer in den Datenbanken PubMed (Medline, n = 1.100), ZBMED/Base via Livivo (n = 585), PubPsych (n = 230) und der Cochrane Library/Trials (n = 176) erzielt. Ergänzend kamen über die Handrecherche weitere 39 Quellen dazu. Nach Bereinigung von Duplikaten erfolgte die Sichtung der Titel und Abstracts von 1.557 Treffern. Nach Ausschluss von 883 Quellen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten, wurden 674 Volltexte auf ihre Eignung geprüft. Abschließend wurden 442 Quellen in die Analyse eingeschlossen. Der häufigste Grund für den Ausschluss nach vertiefter Sichtung war mit 53,9 %, dass die Quelle keinen Erkenntnisgewinn liefert, weil z. B. die Zielgruppe nicht spezifisch untersucht wurde oder Teil der untersuchten Gruppe war. Mit 12,1 % war der zweithäufigste Ausschlussgrund, dass kein Zugriff auf den Volltext möglich ist. Der Selektionsprozess ist in Abbildung 2 dargestellt, die Gründe für den Ausschluss pro Volltext sind dem Anhang: Studiendaten Rapid Review (Excel-Datei) zu entnehmen.

Abbildung 2: Selektionsprozess



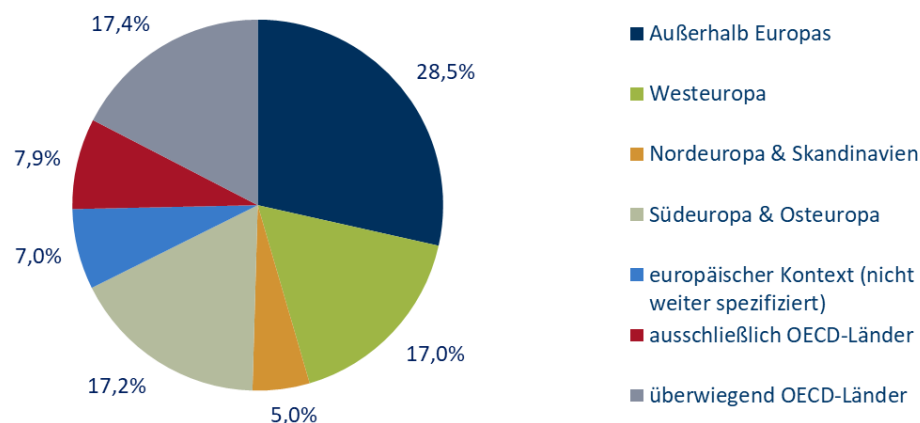
Quelle: IGES eigene Darstellung, angelehnt nach Page et al. 2021 (18)

Die 440 analysierten Quellen wurden entsprechend den Erkenntnisinteressen fünf Kategorien zugeordnet, die in den folgenden Abschnitten in dieser Reihenfolge vorgestellt werden: 132 zu Ursachen und Risikofaktoren, 20 zu Präventionsmaßnahmen, 173 zu Diagnoseverfahren (einschließlich Früherkennung), 48 zu Thera-

pieansätzen (pharmakologisch und nicht-pharmakologisch) sowie 64 zu psychosozialen und palliativen Unterstützungs- und Versorgungsangeboten. Fünf weitere Quellen ließen sich nicht eindeutig zuordnen, behandeln aber Themen wie Systemwandel oder gesamtgesellschaftliche Folgen und dienen deshalb als Hintergrund oder zur Einordnung der Ergebnisse. Für einen grundlegenden Überblick lassen sich die Charakteristika der analysierten Quellen wie folgt zusammenfassen:

- (1) **Veröffentlichungsjahr:** Der Zeitraum der identifizierten Studien erstreckt sich gem. den Ein- und Ausschlusskriterien von 2018 bis Beginn 2025. Die Mehrheit der Quellen wurde in den Jahren 2024 (18,6 %) und 2023 (16,7 %) veröffentlicht. In geringerer Häufigkeit sind Studien aus den Jahren 2021-2022 vertreten (je 10,9 %).
- (2) **Sprache und Land:** Die Mehrheit der Quellen ist englischsprachig (99,1 %). Der überwiegende Teil der Quellen wurde außerhalb Europas (v. a. in den USA, Japan und Kanada) und in Westeuropa (v. a. in den Niederlanden, Deutschland und UK) durchgeführt. Die geografische Zuordnung der analysierten Quellen ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Geografische Einordnung der Quellen, n = 442



Quelle: IGES

- (3) **Evidenzgrad und Design:** Die analysierten Quellen entsprechen am häufigsten dem Evidenzgrad IIb (Kohortenstudien) mit 61,1 %, gefolgt von IV (nicht analytische Studien: Fallbeschreibungen, Berichte/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder Erfahrung anerkannter Autoritäten: 10,6 %), Ib (randomisierte/kontrollierte Interventionsstudien: 8,1 %) und IIIb (Kontroll-Studie: 7,2 %). Dies deutet auf die breite Verwendung von Beobachtungsstudien hin, welche 55,8 % ausmachen, während Quellen der Evidenzgrade Ia, Ic, IIa und IIIa vergleichsweise weniger vertreten sind. Diagnostische/Prognostische Studien waren die zweithäufigsten Studientypen (15,8 %) gefolgt von Literaturübersichten (10,4 %, darunter am häufigsten Systematic Reviews).

(4) Zielgruppen und Setting (Mehrfachangaben): Gem. den Ein- und Ausschlusskriterien sind am häufigsten Menschen mit AD (31,5 %) und Menschen mit Frühstadium der AD/mild cognitive impairment (MCI) (18,6 %) Zielgruppe der Quellen. Darüber hinaus untersuchten die Quellen Menschen mit anderen Demenzerkrankungen (14,1 %) und/oder Menschen mit subjektiv kognitiven Störungen (13,2 %). Der überwiegende Anteil der Daten wurde mit 44,7 % in Gedächtnisambulanzen erhoben, gefolgt von haus- und fachärztlichen Daten (15,9 %) und in der Häuslichkeit lebenden Menschen (12,8 %).

Aufgrund der hohen Anzahl der analysierten Evidenz enthalten die nachfolgenden Abschnitte jeweils eine zusammenfassende Einordnung der Quellencharakteristika.

4.2 Ursachen, Risikofaktoren und Verlauf der Alzheimer-Demenz

Das Rapid Review wurde durchgeführt, um u. a. aufbauend auf bereits bestehendem Wissen den aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse zu den Ursachen und der Entstehung der AD systematisch zusammenzutragen. Ziel war es, durch die strukturierte Zusammenführung vorhandener Forschungsergebnisse relevante Erkenntnisse aus der Fachliteratur zu bündeln, um konkrete Implikationen für die Entwicklung des Versorgungspfades abzuleiten und einzuordnen.

4.2.1 Beschreibung der Quellen

Insgesamt wurden 132 der 442 analysierten Quellen dem Themenfeld Ursachen und Risikofaktoren der AD zugeordnet. Die meisten Quellen stammen aus den Jahren 2023 sowie 2024 (jeweils 15,9 %). Der Großteil wurde in den Niederlanden (11,4 %), den USA (9,1 %) sowie UK und Schweden (je 8,3 %) durchgeführt. Identifizierte systematische Übersichtsarbeiten oder Metaanalysen sind naturgemäß länderübergreifend und waren mit 9,1 % aller Quellen vertreten. Die eingeschlossenen Studien sind überwiegend dem Evidenzgrad IIb (Kohortenstudien: 86,4 %) zuzuordnen und vom Typus Beobachtungsstudien (84,1 %). Das Studiendesign größtenteils Längsschnitt- (33,3 %) und Querschnitterhebungen (30,3 %). Die Studienpopulationen sind überwiegend den über 65jährigen zuzuordnen, hingegen zehn Studien auch Populationen der früh beginnenden AD (Young-Onset (YOAD) oder Early-Onset (EOAD), Alter unter 65 Jahre) untersuchten. Der überwiegende Anteil der Quellen wurde in Gedächtnisambulanzen (58,5 %), in der Häuslichkeit (10,6 %) und der haus- und fachärztlichen Versorgung (9,9 %) durchgeführt.

Die Vielzahl der eingeschlossenen Studien zeigt deutlich, dass die Ursachen und Risikofaktoren der AD ein vielschichtiges und interdisziplinäres Forschungsfeld darstellen, in dem zahlreiche Einflussfaktoren – von genetischen und metabolischen bis hin zu soziodemografischen und lebensstilbezogenen Aspekten – untersucht werden. Die nachfolgenden Abschnitte sollen einen zusammenfassenden und unter Berücksichtigung der S3-Leitlinie ergänzenden Einblick in die Erkenntnisse veranschaulichen, um abschließende Implikationen für die Entwicklung des

Versorgungspfad evidenzbasiert zu unterstützen. Eine Darstellung der einzelnen analysierten Quellen ist an dieser Stelle nicht zielführend. Eine vollständige Übersicht aller im Rahmen des Rapid Reviews analysierten Studien sowie deren erhobenen Daten befindet sich im Anhang: Ergebnisse Rapid Review.

Tabelle 2: Übersicht zur Häufigkeit identifizierter Themen zu Ursachen und Risikofaktoren in den Quellen

Hauptkategorie	Unterkategorien	TOTAL*, n [%]
Ätiologie/Genetische Faktoren	Genmutationen (u. a. im APP-Gen, PSEN1, PSEN2)	2 [1,5]
	Genvarianten (u. a. APOE-Gen: Allel APOE-E4)	29 [22,0]
	Epigenetische Faktoren (umweltbezogene Veränderungen von z. B. Micro-RNA)	1 [0,8]
Epidemiologie	Prävalenz, Inzidenz (u. a. auch zu Subtypen), Progression, Überlebenszeit, Demografische Faktoren (Alter, Geschlecht)	22 [16,7]
Pathophysiologie/Neurobiologische Mechanismen	Amyloid-Pathologie (Beta-Amyloid-Peptide)	48 [36,4]
	Tau-Pathologie	39 [29,5]
	Neuroinflammation (chron. Entzündungsprozesse im Gehirn, proinflammatorische Zytokine)	16 [12,1]
	Synaptische Dysfunktionen (u. a. durch Mangel an Acetylcholin)	5 [3,8]
	Vaskuläre Dysfunktionen (Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, Mikroangiopathie)	17 [12,9]
	Mitochondriale Dysfunktion/oxidativer Stress	2 [1,5]
	Anderes (IGF-IRs und andere Prädiktoren)	2 [1,5]
Risiko- und Schutzfaktoren	Umwelt- und Lebensstilfaktoren (u. a. Ernährung, körperliche Aktivität, kognitive Aktivität, Schlaf, Rauchen, Substanzmissbrauch)	32 [24,2]
	Kardiovaskuläre Faktoren (u. a. Hypertonie)	13 [9,8]
	Metabolische Faktoren (u. a. Hypercholesterinämie, Adipositas, Diabetes)	20 [15,2]
	Hormonelle/Endokrine Einflüsse (Schilddrüsenhormone, Insulin**, Vitamin-D-Spiegel)	5 [3,8]

Hauptkategorie	Unterkategorien	TOTAL*, n [%]
Risiko- und Schutzfaktoren	Soziodemografische Faktoren (Bildungsstand, Beruf, Einkommen, Familienstand, Urbanität/Land, ethnische Zugehörigkeit, soziales Netzwerk, Zugang zu Gesundheitsversorgung)	4 [3,0]
	Demografische Faktoren (Alter, Geschlecht)	17 [12,9]
	Psychiatrische/Neuropsychiatrische Faktoren (u. a. Depression, Angststörungen, Schlafstörungen, chronischer Stress, frühere psychiatrische Erkrankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Psychosen, Delir, Verhaltensstörungen (Apathie, Aggressivität))	40 [30,3]
	Anderes (u. a. atypisches Ekzem, Augenverletzungen als frühes Anzeichen, weitere Komorbiditäten, z. B. HIV)	6 [4,5]
SUMME*		318

Quelle: IGES

Anmerkung: Anzahl der analysierten Quellen N = 132 [Grundgesamtheit]; *Anzahl der auftretenden Themen in den Quellen [Mehrfachnennung]; **Insulin kann auch als metabolischer Faktor betrachtet werden

4.2.2 Epidemiologie und Erkrankungsbeginn

Die Prävalenz und Inzidenz von Demenzen steigen mit zunehmendem Alter deutlich an: Während unter den 65- bis 69-Jährigen etwa 1–2 % betroffen sind, liegt die Prävalenz bei den über 90-Jährigen bei über 40 % (20). Der Erkrankungsbeginn der AD ist meist schleichend und verläuft über mehrere Jahre, wobei erste klinische Symptome häufig nach dem 65. Lebensjahr auftreten. Es existieren jedoch auch seltene, genetisch bedingte Formen mit einem früheren Beginn (ebd.).

Angaben zu Altersstrukturen bei Diagnosestellung, Inzidenz und Prävalenz von AD wurden aus insgesamt 11 Studien extrahiert. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag zwischen 72,8 und 85,7 Jahren (21–26). Frauen wurden im Durchschnitt mit 81,2 Jahren (SD 7,2) diagnostiziert, Männer mit 80,2 Jahren (SD 7,7) (27). Frauen waren häufiger betroffen als Männer. Menschen mit bestimmten genetischen Risikofaktoren ($\epsilon 4/\epsilon 4$ -Trägerinnen und Träger) erhielten ihre AD-Diagnose im Durchschnitt 4,9 Jahre früher, heterozygote⁵ $\epsilon 4$ -Trägerinnen und Träger durchschnittlich 1,4 Jahre früher als Nicht-Trägerinnen und Nicht-Träger (24).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter bei der früh beginnenden AD (EOAD) wurde in zwei Studien mit 60,9 Jahren (Standardabweichung 3,8) beziehungsweise 58,1 Jahren (Standardabweichung 7,3) angegeben (28, 29). Die Prävalenz der EOAD lag bei Frauen bei 0,4 % und bei Männern bei 0,2 %. Eine weitere Quelle schätzte die altersstandardisierte Prävalenzrate auf 50,9 pro 100.000 Personen in

⁵ Heterozygot: Die beiden Allele unterscheiden sich (z. B. ein „normales“ und ein „mutiertes“ Allel). Homozygot: Beide Allele sind identisch (z. B. beide „normal“ oder beide „mutiert“).

der Risikopopulation (95 %-Konfidenzintervall: 43,9–57,9) (30), wobei das relative Risiko für Frauen höher ausfiel. Die Inzidenzrate der EOAD wurde für Frauen mit 0,02 % und für Männer mit 0,01 % angegeben.

Die Prävalenz der AD bei Personen ab 65 Jahren lag bei 3,8 % und betrug alters- und geschlechtsstandardisiert 3,1 %; bei Personen ab 75 Jahren stieg sie auf 5,8 % an. Mit zunehmendem Alter nahm die Prävalenz weiter zu, zeigte jedoch bei den ältesten Altersgruppen einen leichten Rückgang (25). Eine weitere Quelle berichtet, dass die Populationsprävalenz der AD zwischen den Jahren 2000 und 2010 von 0,3 % auf 0,7 % anstieg. In einer zusätzlichen Studie wurde die Gesamtprävalenz der AD mit 0,8 % angegeben, wobei ein deutlicher Anstieg mit zunehmendem Alter beobachtet wurde. Besonders hohe Prävalenzraten wurden für Menschen über 90 Jahre festgestellt: Im Jahr 2010 lag sie bei Männern bei 8,7 % und bei Frauen bei 14,2 % (31). Darüber hinaus zeigte eine Studie, dass Menschen mit HIV eine höhere Prävalenz der AD aufwiesen (26,4 % bei Männern und 39,4 % bei Frauen) als Menschen ohne HIV (22,9 % bzw. 29,4 %) (32).

Die Inzidenz der AD variiert in den verfügbaren Studien je nach Altersgruppe und Atrophie-Subtyp deutlich. So wurden alters- und geschlechtsstandardisierte Inzidenzraten von 4,2 bis 4,7 Fällen pro 1.000 Personenjahre berichtet, bei über 75-Jährigen lag die Inzidenz bei 8,1 Fällen pro 1.000 Personenjahre (25). In weiteren Studien wurden Werte von 11,5 beziehungsweise 30 Fällen pro 1.000 Personenjahre für unterschiedliche Subtypen der Gehirnatrophie angegeben, wobei die Inzidenz bei typischer oder diffuser Atrophie nahezu fünfmal höher war als bei minimaler oder fehlender Atrophie (33, 34). Eine weitere Quelle nennt eine Gesamtinzidenzrate von 0,9 Fällen pro 1.000 Personenjahre (35). In einer großen Kohorte mit 145.319 Personen wurde eine Inzidenz von 3,1 % erfasst (26). Insgesamt waren Frauen häufiger betroffen, und das Erkrankungsrisiko stieg mit zunehmendem Alter an.

Für das wichtigste prädementielle Syndrom, die leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI), lässt sich ebenfalls ein altersassoziierter Anstieg feststellen, insofern die Prävalenz der multiple domain MCI (s. u.) vor dem 60. Lebensjahr noch relativ selten ist, in der 7. und 8. Lebensdekade auf 15 % bzw. 25 % - 30 % ansteigt, um in der weiteren Altersentwicklung auf diesem Niveau zu stagnieren (36). Letzteres mag einerseits darauf zurückzuführen sein, dass ein bedeutender Anteil der Betroffenen zur Demenz konvertiert, andererseits auf die Tatsache, dass die leichte kognitive Störung mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Demgegenüber wird die Prävalenz des rein amnestischen Subtyps der MCI (single domain amnestische MCI; sd-aMCI) mit 3 - 8 % über die Altersgruppen hinweg in der aktuellen Evidenz relativ stabil beschrieben (ebd.).

Die analysierten epidemiologischen Daten zu AD bestätigen und ergänzen die Erkenntnisse der S3-Leitlinie „Demenzen“, insbesondere den alters- und geschlechtsspezifischen Anstieg von Prävalenz und Inzidenz. Die Leitlinie unterstreicht die Bedeutung dieser epidemiologischen Erkenntnisse für Diagnostik,

Prävention und Versorgung und hebt die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung verschiedener Subtypen sowie von Komorbiditäten hervor (20).

4.2.3 Pathophysiologie, neurobiologische Faktoren und damit zusammenhängende Risiko- und Schutzfaktoren

Die AD ist eine komplexe neurodegenerative Erkrankung, deren Pathophysiologie durch ein Zusammenspiel verschiedener neurobiologischer Prozesse gekennzeichnet ist (20). Im Mittelpunkt stehen, die Ablagerung von Beta-Amyloid-Peptiden und die Bildung von Tau-Protein-Fibrillen im Gehirn, die zu einer fortschreitenden Schädigung und zum Verlust von Nervenzellen führen. Diese Veränderungen gehen mit einer Störung der neuronalen Kommunikation, synaptischem Verlust und ausgeprägter Hirnatrophie einher. Genetische Faktoren, insbesondere das Vorhandensein des Apolipoprotein-E (APOE) 4-Allels, erhöhen das Erkrankungsrisiko deutlich, während seltene Mutationen in bestimmten Genen für familiäre Frühformen verantwortlich sind. Neben genetischen Einflüssen spielen auch zahlreiche modifizierbare Risiko- und Schutzfaktoren eine Rolle: Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen u. a. ein höheres Lebensalter, vaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck und Diabetes mellitus, geringe körperliche und geistige Aktivität sowie ungesunde Lebensgewohnheiten. Umgekehrt können ein aktiver Lebensstil, ausgewogene Ernährung, soziale Einbindung und die konsequente Behandlung vaskulärer Risikofaktoren das Risiko für die Entwicklung einer AD senken (20). Im Rahmen des Rapid Review wurden auf Basis dieser bestehenden Erkenntnisse Daten aus 45 Studien extrahiert und werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

4.2.4 Erkenntnisse zu Beta-Amyloid und Tau-Protein

Die Alzheimer-Erkrankung ist durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener pathophysiologischer Mechanismen geprägt, wobei die krankhafte Ablagerung der Eiweißstoffe Beta-Amyloid (A β) zwischen den Hirnzellen und die Bildung von Tau-Fibrillen innerhalb der Nervenzellen zentrale, jedoch unterschiedlich gewichtete Rollen einnehmen. Diese Veränderungen führen zu strukturellen und funktionellen Störungen bis hin zum Absterben von Hirnzellen. Während die klassische Amyloid-Kaskaden-Hypothese weiterhin als Grundlage dient, deuten neue Befunde darauf hin, dass die Abfolge der Pathologien komplexer und teils auch umgekehrt verlaufen kann. Die Amyloid- β -Pathologie breitet sich in verschiedenen subkortikalen und kortikalen Regionen des Hirns unterschiedlich aus und ist mit spezifischen kognitiven Funktionen und Krankheitsstadien assoziiert (37). AD folgt dabei einem charakteristischen Muster der Ausbreitung, wobei verschiedene Hirnregionen und kognitive Funktionen in unterschiedlichen Stadien betroffen sind. Dies unterstützt die Annahme eines biphasischen Modells kortikaler Veränderungen: Im frühen präklinischen Stadium mit ausschließlich Amyloid-Pathologie kommt es zu einer kortikalen Verdickung und verringerten Diffusivität, während im späteren präklinischen Stadium und insbesondere in der symptomatischen

Phase (Amyloid plus Tau-Pathologie) eine Atrophie und erhöhte Diffusivität in typischen Alzheimer-Regionen auftreten (38).

Die Amyloid-Anreicherung im Gehirn ist mit einer erhöhten allostatischen Belastung assoziiert, die wiederum signifikant mit niedrigeren CSF (Cerebrospinalflüssigkeit) und A β 42-Spiegeln verknüpft ist, jedoch nicht signifikant mit t-tau oder phosphoryliertem Tau (p-tau) (39). Eine weitere Studie schlussfolgert, dass niedrigere, aber noch normale A β 42-Werte und höhere t-tau- und p-tau-Werte signifikant mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden sind. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die dichotome Einteilung in Amyloid-positiv und -negativ nicht das gesamte Kontinuum des Alzheimer-Risikos abbildet (40). Matrix-Metalloproteinasen wie MMP-10 und Gewebe-Inhibitoren wie TIMP-2 und TIMP-4 zeigen spezifische Muster bei Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen oder AD, was auf eine differenzierte Rolle dieser Marker in der Amyloid-Pathologie hinweisen könnte (41). Nanoplaques im Blut scheinen zudem signifikante Prädiktoren für AD zu sein, unabhängig von Alter, Geschlecht oder APOE-Genotyp (42). Niedrigere Leptin-Spiegel im Plasma bei Amyloid-positiven Personen (43), ein veränderter Cholesterinstoffwechsel (erhöhtes 27-Hydroxycholesterol) (44), erhöhte Leber-Enzymwerte wie ALT (Alanin-Aminotransferase) (45) sowie niedrigere Serumkonzentrationen von 7 α -OHC, CA und CDCA (46) deuten auf eine enge Verbindung zwischen metabolischen und hepatischen Prozessen und der Amyloid-Pathologie hin. Auch der Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel zeigt signifikante Korrelationen zu A β 42-Werten, was auf einen systemischen Einfluss auf die Amyloid-Ablagerung hindeutet (47). Diabetes mellitus zeigt dabei eine umgekehrte Beziehung zu Amyloid, aber eine positive Assoziation zu Tau-Biomarkern, was die Rolle des Glukosestoffwechsels unterstreicht (48). Trotz dieser Zusammenhänge zeigte globales Amyloid- β wie auch Tau allein keine direkte Assoziation mit kognitiven Veränderungen, während die Tau-Pathologie bei Amyloid-positiven Personen (A+T+⁶) eng mit dem Abbau kognitiver Funktionen wie Sprache verbunden ist (33, 49, 50).

Für Tau, insbesondere p-tau, zeigen sich enge Zusammenhänge mit dem kognitiven Abbau. Blutbasierte Biomarker (BBM) wie p-tau181 und Neurofilament light chain (NfL) können den kognitiven und funktionellen Abbau über Jahre vorhersagen und korrelieren stärker mit klinischen Symptomen als Amyloid-Marker (50, 51). Die Leberfunktion, dargestellt durch niedrigere Bilirubin-Werte, beeinflusst ebenfalls die Zunahme von Tau-Ablagerungen (45). Auch der Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel spielt eine Rolle für Tau-Werte (47), während Synapsenmarker wie SNAP-25 (suspected non-Alzheimer pathology) und neuroinflammatorische Proteine wie AGT und GFAP (glial fibrillary acidic protein) – insbesondere bei der A+T+-Gruppe – deutlich erhöht sind und mit Tau assoziiert werden (52). Eine positive Korrelation zwischen der Acetylcholinesterase-Aktivität und Tau-Werten

⁶ Typisches Alzheimer-Muster im sogenannten ATN-System: A steht für Amyloid-Pathologie; T steht für Tau-Pathologie; N steht für Neurodegeneration. Jede der drei Kategorien (A, T, N) kann entweder positiv (+) oder negativ (–) sein, je nachdem, ob der jeweilige Biomarker pathologisch verändert ist oder nicht.

deutet auf eine Verbindung zu cholinergen Systemen hin, wobei eine weitere analysierte Quelle keine Zusammenhänge zwischen Acetylcholin-abbauenden Enzymen (AChE und BuChE) und Amyloid- β -Spiegeln feststellen konnte. Das könnte darauf hindeuten, dass die cholinerge Dysfunktion unabhängig von der Amyloid-Pathologie auftritt (53). Insgesamt scheint eine komplexe Beziehung zwischen cholinergem Aktivität, Neuroinflammation und Neurodegeneration vorzuliegen, unabhängig von der Amyloid-Pathologie (53).

Die Beziehung zwischen A β 42 und Tau zeigt eine starke, aber nicht vollständige Übereinstimmung zwischen klinisch definierter AD und Biomarker-Positivität für sowohl Amyloid- β als auch Tau (54), scheint aber darüber hinaus dynamisch und abhängig vom Biomarker-Profil zu sein. In Alzheimer-typischen Mustern (A+N+) zeigte sich eine negative Assoziation, während Personen ohne AD-Pathologie (SNAP) häufiger später ein Alzheimer-Profil entwickelten (55). Entzündungsmarker wie IL-6 beeinflussen die Blut-Hirn-Schranke (BHS) und verstärken das Verhältnis von p-Tau zu Amyloid- β , insbesondere bei Trägerinnen und Trägern von APOE- ϵ 4 (56). TRX-1, AGT und IL-15 stellen zentrale Knotenpunkte in diesem Netzwerk dar. Die unterschiedlichen Beziehungen zwischen Biomarkern je nach Profil bzw. AD-Mustern deuten auf verschiedene pathophysiologische Prozesse in unterschiedlichen Krankheitsstadien hin (54). Das bessere Verständnis dieser Zusammenhänge könnte die Frühdiagnostik und Risikovorhersage verbessern (55).

Diese Erkenntnisse bestätigen die Aussagen der S3-Leitlinie „Demenzen“ (20). Die Leitlinie hebt bereits die zentrale Rolle von Amyloid und Tau sowie die Bedeutung von Biomarkern für Diagnostik und Verlaufsbeobachtung hervor. Die hier dargestellten Forschungsergebnisse untermauern die Komplexität der Pathophysiologie und betonen, dass neben den klassischen Proteinablagerungen auch metabolische, immunologische und vaskuläre Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Sie bestätigen die Leitlinienempfehlung, Biomarker stets im klinischen Kontext und unter Einbezug weiterer diagnostischer Verfahren zu interpretieren, und unterstreichen die Notwendigkeit eines ganzheitlichen Verständnisses der Erkrankung für Prävention, Diagnostik und Therapie.

4.2.5 Erkenntnisse zu Genvarianten

APOE ϵ 4 ist der bedeutendste genetische Risikofaktor für die sporadische AD (23, 34, 54, 57–60). Seltene genetische Varianten wie Mutationen in PSEN1, PSEN2 und APP⁷ führen nahezu immer zur Erkrankung bei den Trägern und verursachen die autosomal-dominante Form der AD bzw. familiäre AD (57). Im Vergleich zu Menschen ohne ϵ 4-Allel haben heterozygote ϵ 4-Träger ein etwa 3- bis 8-fach beziehungsweise 4,6-fach erhöhtes Risiko, während homozygote ϵ 4/ ϵ 4-Träger ein 17,6- bis 25,4-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer sporadischen AD aufweisen

⁷ Gene, deren Mutationen für die seltene, autosomal-dominant vererbte, familiäre Form der Alzheimer-Krankheit (familiäre Alzheimer-Demenz, FAD) verantwortlich sind

(24, 54). Der Einfluss von APOE $\epsilon 4$ auf das Erkrankungsrisiko folgt einer Glockenkurve und ist bei Menschen unter 55 Jahren und über 85 Jahren weniger stark ausgeprägt (24). Neben Risikovarianten wurden auch protektive genetische Varianten identifiziert: Homozygote Träger der APOE3Ch-Variante (Arg136Ser, spezifische genetische Variante (Mutation)) zeigen einen um mehr als 30 Jahre verzögerten Krankheitsbeginn, während die RELN-COLBOS-Variante (His3447Arg, Austauschmutation in einem Protein) den Symptombeginn um über 20 Jahre hinauszögern kann (61, 62).

Die Prävalenz des APOE $\epsilon 4$ -Allels variiert in Abhängigkeit vom klinischen Stadium: Bei AD liegt sie bei etwa 66 %, bei einer leichten kognitiven Beeinträchtigung/MCI bei 64 % und bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen, aber Amyloid- β -positiven Personen bei 51 %. Bei Amyloid- β -negativen Personen ist die Prävalenz deutlich niedriger: 24,5 % bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen, 27,9 % bei MCI und 24,8 % bei AD (61). Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz von APOE $\epsilon 4$ bei kognitiv unbeeinträchtigten Personen und Personen mit MCI ab, nicht jedoch bei Menschen mit AD (61). Eine weitere Studie zeigte eine starke, aber altersabhängige Assoziation zwischen dem APOE- $\epsilon 4$ -Genotyp und einer biomarker-positiven AD. Die abnehmende Prävalenz von APOE $\epsilon 4$ mit zunehmendem Alter bei kognitiv normalen und MCI-Personen könnte die Effektivität eines Screenings nach APOE-Status zur Anreicherung von Amyloid- β -Positivität im höheren Alter einschränken.

Der APOE- $\epsilon 4$ -Status wirkte sich signifikant negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit (23, 37, 63), das Sprachvermögen und die visuelle Verarbeitung aus (64). Allerdings zeigte eine Studie, dass im mittleren Lebensalter keine signifikanten Assoziationen zwischen APOE $\epsilon 4$ und kognitiver Funktion bestehen (65) und in Bezug auf Geschlecht und Bildungsniveau fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von APOE $\epsilon 4$ (61). APOE- $\epsilon 4$ -Träger durchlaufen präklinische und prodromale Stadien der AD schneller als Nicht-Träger. Sie weisen eine höhere Progressionsrate vom präklinischen zum prodromalen Stadium (HR 1,63) und vom prodromalen Stadium zur leichten AD (HR 1,50) auf, während das Fortschreiten von leichter zu mittelschwerer AD tendenziell langsamer verläuft (HR 0,77) (66). Andere Studien zeigen, dass der APOE-Genotyp zwar mit bestimmten kognitiven (64) oder Biomarker-Profilen (33) assoziiert ist, jedoch kein signifikanter Prädiktor für die Progression der Erkrankung ist (64, 67). Zudem weisen viele Personen mit klinischer Alzheimer-Diagnose keine Hinweise auf eine Amyloid- β -Pathologie auf, was besonders häufig bei APOE- $\epsilon 4$ -Nichtträgern vorkommt (61).

Diese zusammenfassenden Erkenntnisse, insbesondere die zentrale Rolle des APOE $\epsilon 4$ -Allels und seltener autosomal-dominanter Mutationen, stehen in enger Übereinstimmung mit den Aussagen der S3-Leitlinie „Demenzen“ (20). Die Leitlinie hebt APOE $\epsilon 4$ als wichtigsten genetischen Risikofaktor der sporadischen AD hervor, spricht sich jedoch dagegen aus, die Bestimmung des APOE-Genotyps für die Diagnostik, Differenzialdiagnostik oder prognostische Fragestellungen einzusetzen und begründet, dass diese für die Sicherung einer ätiologischen Demenzdiagnose eine zu geringe Aussagekraft und daher keinen Nutzen für die Betroffenen habe. Zudem könne das Wissen um einen genetischen Risikofaktor für Betroffene

belastend sein. Gleichzeitig verweist die Leitlinie auf die hohe Penetranz von PSEN1-, PSEN2- und APP-Mutationen bei familiären Formen der Erkrankung. Auch die altersabhängige Risikoverteilung, der Einfluss von APOE ε4 auf den Krankheitsverlauf und die Bedeutung weiterer genetischer Varianten werden in der Leitlinie thematisiert. Die in der Forschung beschriebenen Zusammenhänge zwischen APOE-Status, Biomarker-Profilen und klinischem Verlauf spiegeln die Empfehlungen der S3-Leitlinie wider, Biomarker und genetische Faktoren stets im Kontext weiterer klinischer und diagnostischer Informationen zu interpretieren. Damit unterstreichen die analysierten Quellen die Relevanz der in der Leitlinie formulierten Empfehlungen und zeigen, dass eine differenzierte genetische Diagnostik und Beratung integraler Bestandteil einer zeitgemäßen Alzheimer-Diagnostik sind.

4.2.6 Erkenntnisse zu neuroinflammatorischen Prozessen, vaskulären sowie metabolischen Faktoren und weiteren Entstehungsmechanismen

Die Forschung der letzten Jahre verdeutlicht, dass Neuroinflammation eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Progression der AD spielt (56, 65, 68–70). Entzündungsmarker wie IL-6 und IL-1ra sind bei Menschen mit AD signifikant erhöht (27 % bzw. 30 % höher als in Kontrollgruppen), während andere Marker wie die Zytokine IL-1β, IL-10, IL-12p40, IL-17a, IL-22, IL-33 und IFN-γ häufig unter der Nachweisgrenze liegen und sich bislang nicht als prädiktiv für die Krankheitsprogression erwiesen (68). Es gibt Hinweise auf unterschiedliche Entzündungsprofile bei verschiedenen Subtypen milder kognitiver Störungen, die auf unterschiedliche Mechanismen hindeuten (70). Bestimmte Immun- und Entzündungsmarker, etwa hsCRP, IL-6, IL-1β, IL-8 und IL-10, stehen mit niedrigeren kognitiven Werten in Zusammenhang; IL-6 und IL-1β sind speziell mit verzögertem Wortabruf und reduzierter Rückwärts-Zahlenspanne assoziiert (65). Eine Studie identifizierte zwei unterschiedliche Entzündungssignaturen: Eine günstige Signatur, gekennzeichnet durch sTyro3, sAXL, sTREM2, YKL-40 und C1q⁸, ist mit besserem Hirnvolumen und kognitiver Funktion verbunden, während eine schädliche Signatur mit CRP, C4, Faktor B, Faktor H und IL-18⁹ negative Auswirkungen auf Hirnvolumen und Kognition zeigte (69). Eine Kombination aus erhöhten IL-6-Spiegeln und einer Dysfunktion der BHS ist bei APOE-ε4-Trägern mit einer stärkeren Alzheimer-Pathologie assoziiert (56). Chronische Aktivierung der Mikroglia gilt als Teil der Pathologie und kann die Amyloid-β-Clearance beeinträchtigen und die Produktion erhöhen (56). Entzündungsmarker wie S100B und YKL-40⁸ korrelierten mit cholinesterase-Aktivitäten, was auf eine Verbindung zwischen Neuroinflammation und cholinergischer Funktion hindeuten kann (46, 53). Vaskuläre Risikofaktoren beeinflussen die Entwicklung der AD, insbesondere in frühen Stadien, scheinen aber bei manifestierter Erkrankung weniger Einfluss auf den weiteren Verlauf zu haben (71, 72). Die BHS

⁸ Biomarker, die in der Alzheimer-Forschung zur Charakterisierung von neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Prozessen untersucht werden

⁹ Proteine im Immunsystem, insbesondere im Zusammenhang mit dem Komplementsystem und Entzündungsreaktionen.

ist bei neurodegenerativen Erkrankungen häufig gestört und kann der Amyloid- und Tau-Pathologie vorausgehen (56). White Matter Hyperintensities (WMH) sind besonders mit kognitivem Abbau und exekutiven Defiziten assoziiert, insbesondere bei Amyloid- β -positiven Personen (46, 49, 73).

Hypertonie ist ein häufiger vaskulärer Risikofaktor und Komorbidität bei AD, wobei aktuelle Studien auch protektive Effekte bei blutdrucksenkender Therapie diskutieren (71, 74–76). Ernährungsstatus und Darmgesundheit (z. B. erhöhte LPS-Werte, Mangelernährung, Verstopfung) wurden ebenfalls als modifizierbare Risikofaktoren für einen raschen kognitiven Abbau und BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Verhaltens- und psychische Symptome bei Demenz) identifiziert (76–78).

Metabolische Störungen, etwa Diabetes mellitus (Odds Ratio [OR] 1,29; 35), eine erhöhte allostatische Belastung (39), Veränderungen im Cholesterin- und Leberstoffwechsel (44, 45), sowie Störungen der Schilddrüsenfunktion (79, 80) und der Darm-Hirn-Achse (81) werden als weitere relevante Risiko- und Modulationsfaktoren für die Alzheimer-Pathologie diskutiert. Auch Störungen im Lipidmetabolismus, insbesondere bei Ceramiden, könnten durch Modulation von Entzündungsprozessen und Einfluss auf Amyloid- und Tau-Pathologie zur Krankheitsentwicklung beitragen (82).

Die dargestellten Erkenntnisse fügen sich den Inhalten der S3-Leitlinie „Demenzen“ an (20). Die Leitlinie hebt die Bedeutung von Neuroinflammation, vaskulären und metabolischen Risikofaktoren sowie der BHS für die Pathogenese und Progression der AD hervor. Sie empfiehlt, diese Faktoren bei Prävention, Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen und betont, dass eine ganzheitliche Betrachtung der individuellen Risikoprofile notwendig ist. Die analysierten Forschungsergebnisse bekräftigen die Leitlinienempfehlung, modifizierbare Risikofaktoren gezielt anzugehen und Biomarker im Zusammenspiel mit klinischen und bildgebenden Befunden zu interpretieren. Damit unterstreichen sie die Relevanz eines multidimensionalen Ansatzes in der Versorgung von Menschen mit AD. Aktuell werden immer wieder neue Risikofaktoren untersucht und diskutiert, auch das zeigt die Synthese der identifizierten Quellen. Um diese zukünftig Teil des Versorgungspfades werden zu lassen, werden tiefergehende Analysen und weitere Forschung notwendig.

4.2.7 Der Verlauf der Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Erkrankung entwickelt sich typischerweise über eine lange präklinische Phase, gefolgt von einer Phase leichter kognitiver Störung/MCI bis hin zur manifesten AD (20). Die demografische Entwicklung mit einer alternden Bevölkerung wird in den kommenden Jahrzehnten tendenziell zu einem weiteren Anstieg der Erkrankungszahlen führen, auch wenn es dazu jüngst in Deutschland unerwartete gegenteilige Entwicklungen gab (83), was erhebliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem und die Gesellschaft insgesamt hat (ebd.). Die Gesamtdauer der AD variiert je nach Alter deutlich: Bei 60-jährigen Betroffenen beträgt sie im

Mittel 24 Jahre, bei 80-jährigen etwa 15 Jahre. Für 70-jährige Personen mit präklinischer AD wird die Dauer des präklinischen Stadiums auf etwa 10 Jahre, die des prodromalen Stadiums auf 4 Jahre und die des Demenzstadiums auf 6 Jahre geschätzt (u. a. 35). Die meisten AD-Fälle zeigen Anzeichen und Symptome in den letzten ein bis zwei Jahren vor der Diagnose, während ein kleinerer Anteil bereits drei bis fünf, sechs bis neun oder sogar ≥ 10 Jahre zuvor erste Symptome berichtet (35).

Das in Längsschnittstudien ermittelte Konversionsrisiko von der MCI zur manifesten AD ist unter anderem abhängig vom Lebensalter der Personen und von der Beobachtungsdauer (36). Als Faustregel kann festgehalten werden, dass die Hälfte der Personen mit MCI über einen Zeitraum von ca. 5 Jahren eine Demenz entwickelt. Dies gilt zumindest für Personen, die beim ersten Auftreten der Symptome das 75. Lebensjahr bereits überschritten haben. Dies verweist erneut auf das Lebensalter als wichtigen Prädiktor für eine drohende Konversion (36).

Die Progression von MCI zur AD scheint darüber hinaus vom Subtyp¹⁰ der leichten kognitiven Störung abhängig zu sein: So konvertieren 34,2 % der Personen mit single-domain amnestischer MCI (sd-aMCI), 32,1 % mit multi-domain amnestischer MCI (md-aMCI), aber nur 10 % mit single-domain nicht-amnestischer MCI (sd-naMCI) und 14 % mit multi-domain nicht-amnestischer MCI (md-naMCI) zu AD (85). In multivariaten Analysen zeigten sd-naMCI und md-naMCI ein signifikant geringeres AD-Risiko im Vergleich zu sd-aMCI. Die Rekrutierungsquelle spielt ebenfalls eine Rolle: Amnestische MCI-Typen sind in Erhebungen in Gedächtnisambulanzen überrepräsentiert und Teilnehmende aus Gedächtnisambulanzen zeigen ein höheres Progressionsrisiko als Teilnehmende aus Bevölkerungsstudien (85). Die Progression erfolgt insgesamt nicht gleichmäßig – etwa 30 % – 40 % der Personen mit MCI konvertieren innerhalb von drei Jahren, während der Rest auch nach fünf Jahren stabil bleiben kann.

¹⁰ Nach Petersen und Negash, 2008 (84) werden 4 Typen unterschieden: amnestische und nicht-amnestische MCI, welche jeweils in single (sd-aMCI) und multiple domain (md-aMCI) kategorisiert werden. Die amnestische MCI kann also nur durch eine isolierte Gedächtnisstörung charakterisiert oder durch multiple (z. B. Gedächtnisdefizite plus zusätzliche Beeinträchtigungen z. B. in Sprache, Aufmerksamkeit oder Exekutivfunktionen) sein. Die nicht-amnestische MCI charakterisiert sich analog durch nur eine nicht-amnestische Domäne (sd-naMCI) oder multiple Domänen (md-naMCI) und ist häufig Hinweis auf nicht AD oder mit vaskulären oder frontotemporalen Pathologien assoziiert.

Eine Studie identifizierte drei unterschiedliche Progressions-Trajektorien-Gruppen¹¹ mit jährlichen Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB¹²) Änderungen von 0,7, 2,4 und 2,9 (86), was die Relevanz regelmäßiger Nachuntersuchungen der Kognition hervorhebt. Das Risiko einer Progression war insgesamt bei Frauen und Männern ähnlich, jüngeres Alter bei Erstdiagnose (unter 60 Jahren) war jedoch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines CDR-Anstiegs verbunden (HR = 1,44). Personen mit einem Ausgangswert von CDR 1 (leichte Demenz) hatten ein höheres Progressionsrisiko als solche mit CDR 2 (27). Eine weitere Studie konnte jedoch keine signifikanten Assoziationen zwischen erhöhten Entzündungsmarkern und der jährlichen Veränderung auf der CDR-SB oder dem Mini-Mental State Examination (MMSE¹³) Score finden (41). Auch nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Ausgangswerte von Aβ42 und p-Tau sowie klinischen Status (Demenz vs. MCI) ergaben sich keine signifikanten Interaktionseffekte mit der Zeit auf die CDR-SB-Scores für MMPs oder TIMPs (41).

Die durchschnittliche Verweildauer in den einzelnen AD-Stadien beträgt etwa 3,2 Jahre für MCI aufgrund von AD, 2,2 Jahre für leichte, 2,0 Jahre für mittelschwere und 2,8 Jahre für schwere AD. Die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine Langzeitpflegeeinrichtung steigt mit zunehmendem Schweregrad der AD deutlich an (88). Die Spanne des vollständigen Krankheitsverlaufs (von MCI bis zum Tod) liegt zwischen 10,08 Jahren (für 71-jährige Frauen mit AD) und 6,20 Jahren (für 87-jährige Männer mit AD), wobei eine Institutionalisierung mit einer schnelleren Krankheitsprogression in allen Gruppen verbunden war (89). Das Lebenszeit-Risiko im Alter von 65 Jahren beträgt 9,2 % bei Männern und 14,9 % bei Frauen (31). Die mittlere Überlebenszeit nach Symptombeginn bei EOAD liegt bei etwa 17,4 Jahren, nach Diagnose bei etwa 10 Jahren (29). Die mediane Überlebenszeit nach der Diagnose beträgt 5,1 Jahre für Frauen und 4,3 Jahre für Männer (90).

Genetische Faktoren beeinflussen die Zeitspannen ebenfalls: APOE-ε4-Träger haben kürzere präklinische und prodromale AD-Stadien mit einer um 63 % erhöhten Progressionsrate vom präklinischen zum prodromalen Stadium und einer um 50 %

¹¹ Dienen der Beschreibung verschiedener Gruppen von Krankheitsverläufen und Identifikation typischer Verlaufskurven, um z. B. individuelle Verläufe und Risikofaktoren besser vorherzusagen.

¹² In Studien dient die CDR-SB als sensitives Maß für Veränderungen von kognitiven und funktionellen Fähigkeiten bei Demenz und wird häufig zur Beurteilung der Krankheitsprogression oder Therapieeffekte eingesetzt. Die Skala ist ein Teil der CDR-Skala und reicht von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 18 Punkten (schwere Demenz).

¹³ Der 1975 von Folstein et al. (87) MMSE wurde als kurzer, praktikabler Test zur standardisierten Beurteilung des kognitiven Zustands konzipiert. Der Test umfasst 30 Punkte und prüft zentrale kognitive Domänen wie Orientierung, Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit, Sprache, Rechnen und Nachzeichnen. Er lässt sich in wenigen Minuten durchführen, erfordert kein spezielles Equipment und eignet sich besonders zur Verlaufsbeobachtung kognitiver Veränderungen etwa bei Demenz oder Delir.

erhöhten Rate vom prodromalen Stadium zur leichten AD-Demenz. Interessanterweise zeigen sie jedoch eine Tendenz zu langsamerem Fortschreiten von leichter zu mittelschwerer AD-Demenz (HR 0,77) (35).

Weitere Indikatoren bzw. Einflussfaktoren für ein hohes Konversionsrisiko sind klinische und funktionelle Merkmale: eine rasche Verlaufsdynamik der kognitiven Defizite (nachgewiesen z. B. durch serielle Testuntersuchungen im Abstand von sechs Monaten), Ausmaß und Multiplizität kognitiver Defizite, somatische Komorbidität, atrophische und/oder mikroangiopathische Veränderungen in der zerebralen Bildgebung oder alzheimertypische Liquorbefunde (niedriges Amyloid- β und hohes Tau-Protein) (36).

Personen mit verbal-prädominanter Beeinträchtigung zeigten eine schnellere Progression zu schwerer Demenz als Personen mit visuell-räumlich-prädominanter Beeinträchtigung. Die Progression zu amnestischer MCI war deutlich häufiger als zu nicht-amnestischer MCI (64). Auch neuropsychiatrische Profile beeinflussen die Progression: Während nur etwa ein Drittel der Personen mit Reizbarkeitssymptomen zu AD konvertierte, waren es bis zu 75 % der asymptomatischen Personen. Apathie- und Reizbarkeitsprofile erwiesen sich als Prädiktoren für die Konversion zu einer Demenz (91).

Diese Erkenntnisse zur variablen Aufenthaltsdauer in den verschiedenen Stadien, zu Subtypen und Einflussfaktoren sind entscheidend für die klinische Beratung, die Planung von Versorgungs- und Betreuungsmaßnahmen sowie die Entwicklung von koordinierten und individuellen Versorgungsstrategien.

4.2.8 Zusammenfassung und Einordnung

Die, im Rahmen des Rapid Review, analysierten Quellen bestätigen einmal mehr, dass die sporadische AD eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung ist, deren Ursachen und Entstehung durch das Zusammenspiel genetischer, neurobiologischer, vaskulärer, metabolischer und umweltbedingter Faktoren geprägt sind. Neben den klassischen pathologischen Prozessen – insbesondere Beta-Amyloid- und Tau-Pathologie – scheinen auch Neuroinflammation, vaskuläre Dysfunktion, metabolische Störungen und Lebensstilfaktoren eine wesentliche Rolle zu spielen. Genetische Risikofaktoren wie das APOE- ϵ 4-Allel und seltene Genmutationen sind ebenso relevant wie modifizierbare Faktoren, etwa körperliche Aktivität, Ernährung oder kardiovaskuläre Gesundheit. Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) beinhaltet bereits die Notwendigkeit eines ganzheitlichen, multidimensionalen Ansatzes für Prävention, Diagnostik und Therapie. Die Leitlinie wird insbesondere durch die aktuellen Erkenntnisse zur Bedeutung von Biomarkern, der differenzierten Betrachtung von Subtypen und Komorbiditäten sowie der gezielten Berücksichtigung individueller Risikoprofile gestützt.

4.3 Diagnoseverfahren und Früherkennung

Die Diagnostik der AD spielt eine zentrale Rolle für eine rechtzeitige Differentialdiagnose gegenüber anderen Demenzformen. Nur so können spezifische, z. B. krankheitsmodifizierende Behandlungen gezielt eingesetzt werden. In den letzten Jahren hat es in diesem Bereich rasante Entwicklungen gegeben, die neue Potenziale für eine frühere und genauere Erkennung eröffnet haben. Gleichzeitig bestehen große Herausforderungen – insbesondere in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit, den Zugang zur Diagnostik, die regionale Verfügbarkeit entsprechender Angebote sowie die Schnittstellen zwischen primärärztlicher und gebietsfachärztlicher Versorgung. Die Vereinfachung und Standardisierung diagnostischer Verfahren können dazu beitragen, den Zugang zu geeigneten Behandlungen zu beschleunigen. Diese Entwicklungen sind von hoher Relevanz für die Gestaltung des Versorgungspfades.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ empfiehlt eine multiprofessionelle, leitliniengerechte Diagnostik unter Einbezug klinischer, bildgebender und laborchemischer Befunde (20). BBM wie pTau217 sollen nicht isoliert, sondern nur zusammen mit klinischen Informationen und ggf. Liquor- oder PET-Diagnostik interpretiert werden (20). Die alleinige Nutzung blutbasierter Marker zur Diagnosestellung wird durch die Leitlinie abgelehnt; stattdessen ist ein integrativer, von Expertinnen und Experten begleiteter Ansatz gefordert. Neue diagnostische Verfahren sollten nur eingeführt werden, wenn sie nachweislich die Diagnosesicherheit und das Betroffenenmanagement verbessern. Zudem betont die Leitlinie den flächendeckenden, niedrigschwelligen Zugang zu qualifizierter Diagnostik.

4.3.1 Beschreibung der Quellen

Insgesamt wurden 173 der 442 identifizierten Quellen der Kategorie „Diagnoseverfahren und Früherkennung“ zugeordnet und analysiert. Die meisten Quellen stammen aus den Jahren 2024 (21,4 %) und 2023 (17,3 %). Der Großteil wurde in den USA (13,9 %), im europäischen Kontext (Studien welche Daten aus verschiedenen Kohorten länderübergreifend auswerten, 12,1 %) oder den Niederlanden (9,8 %) durchgeführt. Die Studien sind überwiegend dem Evidenzgrad IIb (Kohortenstudien: 68,2 %) zuzuordnen und vom Typus Beobachtungs- (47,4 %) oder diagnostische/prognostische Studien (32,9 %). Das Studiendesign variiert überwiegend zwischen Querschnitt- (27,7 %), Kohorten- (24,3 %) und Längsschnitterhebungen (23,1 %). Die Studienpopulationen sind größtenteils den über 65jährigen zuzuordnen, hingegen vier Studien auch Populationen der früh beginnenden AD (YOAD, EOAD, Alter unter 65 Jahre) untersuchten. Der überwiegende Anteil der Quellen wurde in Gedächtnisambulanzen (61,1 %), der haus- und fachärztlichen Versorgung (23,6 %) und der Häuslichkeit (4,9 %) durchgeführt.

Die hohe Anzahl identifizierter und eingeschlossener Studien zeigt deutlich, dass die Diagnostik der AD ein international breit erforschtes Feld ist, in dem kontinuierlich neue und innovative Verfahren zur Früherkennung, Differenzierung und Verlaufskontrolle entwickelt und evaluiert werden. Die Studien belegen, dass sich

die diagnostischen Ansätze in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt haben: Neben der klassischen klinischen Diagnostik mit Anamnese, neuropsychologischen Tests und bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie [MRT], Computertomographie [CT]) gewinnen insbesondere biomarkerbasierte Methoden zunehmend an Bedeutung für die Absicherung der Diagnose und die Unterscheidung von AD gegenüber anderen Demenzformen. Die Studien verdeutlichen, dass die Früherkennung und Risikostratifizierung zunehmend in den Fokus rücken, um eine möglichst frühzeitige und präzise Diagnose zu ermöglichen und damit die Grundlage für personalisierte Therapieentscheidungen zu schaffen. Insgesamt unterstreicht die Studienlage, dass die Alzheimer-Diagnostik heute auf einem multidimensionalen Ansatz basiert, der klinische, bildgebende und biomarkerbasierte Verfahren kombiniert und laufend durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergänzt wird.

An dieser Stelle soll darauf verwiesen werden, dass das Rapid Review das Ziel verfolgt, einen Überblick über bestehende und innovative Verfahren zu geben und nicht Bewertungen zu Wirksamkeit oder Empfehlungen für die Anwendung abzuleiten. Ein Überblick über die identifizierten Quellen und unterschiedlichen Verfahren ist der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen. In den darauffolgenden Abschnitten werden die Verfahren zusammenfassend vorgestellt und anschließend Schlussfolgerungen bezogen auf die Relevanz für den Versorgungspfad abgeleitet.

Tabelle 3: Übersicht zur Häufigkeit identifizierter Diagnoseverfahren in den Quellen

Kategorie	Verfahren, n (Anzahl der Verfahren in der Kategorie) [%] (Anteil in Bezug auf N = 173 Quellen)									
	biomarker-basiert			Bildgebend ^d	digital / KI-basiert ^e	Klinisch ^f	klinisch-kognitiv ^g	genetisch ^h	Anderes ⁱ	TOTAL*
	CSF ^a	BBM ^b	Andere ^c							
Früherkennung und Risikostratifizierung	22 [12,7]	31 [17,9]	7 [4,0]	34 [19,7]	15 [8,7]	4 [2,3]	56 [32,3]	9 [5,2]	3 [1,7]	181
Verlaufsdiagnostik und Monitoring	7 [4,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	7 [4,0]	1 [0,6]	0 [0,0]	16 [9,2]	0 [0,0]	1 [0,6]	32
Differentialdiagnostik	17 [9,8]	0 [0,0]	4 [2,3]	16 [9,2]	2 [1,2]	1 [0,6]	11 [6,4]	0 [0,0]	1 [0,6]	52
TOTAL*	46	31	11	57	18	5	83	9	5	265

Quelle: IGES

Anmerkung: Anzahl der analysierten Quellen N = 173 [Grundgesamtheit]; *Anzahl der auftretenden Verfahren in den Quellen [Mehrfachnennung]
 Erläuterungen zu den Kategorien: ^a CSF: Cerebrospinalflüssigkeit, Liquor-Biomarker; ^b BBM: blutbasierte Biomarker, Plasma-Biomarker; ^cdarunter wurde eine Studie zu Tränen-Biomarker Adenylylzyklase-assoziiertes Protein 1 (CAP1), eine Studie zur antioxidativen Gesamtkapazität des Speichels (TAC) ^d beinhaltet funktionelle Bildgebung (FDG-PET (Glukosemetabolismus), fMRT) und strukturelle Bildgebung (CT, MRT); ^e Ansätze auf Basis automatisierter Prozesse, maschinellem Lernen oder via digitaler Tools; ^f Zuordnung von Quellen zu Herzfrequenzvariabilität (HRV), EEG-Frequenzen, Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA); ^g Screening/neuropsychologische Testverfahren (z. B. MMST, MoCa), Beobachtungsinstrumente (z. B. Bayer-ADL-Skala); ^h APOE-Genotypisierung (Apolipoprotein E) oder Diagnostik monogener Mutationen bei familiärer AD (APP, PSEN1, PSEN2); ⁱ Erkenntnisse aus Studien die komplexe diagnostische Pfade präsentieren

4.3.2 Früherkennung, Differentialdiagnostik und Risikostratifizierung

4.3.2.1 Screening-Instrumente und Methoden

Kognitive Screening-Tests spielen eine zentrale Rolle bei der Früherkennung von AD und verwandten Demenzerkrankungen. Beispielsweise zeigt der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) je nach Studie eine moderate bis hohe Sensitivität (78 % - 100 %), jedoch teilweise eine niedrigere Spezifität (65 % - 94 %) beim empfohlenen Schwellenwert von 25/26 (92) und gilt als eines der am häufigsten untersuchten Instrumente für die Erkennung von MCI und AD sowie praktikabel und in der Primärversorgung gut einsetzbar (92–100). Andererseits hat sich der MoCA bei einigen ethnischen Minderheitsgruppen als weniger genau erwiesen (94, 99).

Der MMSE zeigte je nach Studie eine niedrige (eher bei leichteren kognitiven Beeinträchtigungen) bis hohe Sensitivität (41,1 % - 100 %) und moderate bis hohe Spezifität (72 % - 100 %) (97, 100–102) und gilt als Prädiktor bzw. Teil von Prädiktionsmodellen für die Konversion zu AD (103–109) und in vielen Studien als Referenzstandard. Beide Instrumente werden durch personenbezogene Merkmale wie Alter, Bildung und Diagnose beeinflusst, wobei der MoCA als anspruchsvolleres Instrument mit weniger Deckeneffekten gilt, und subtilere kognitive Beeinträchtigungen erkennen kann (95, 99, 101, 110, 111).

Einfache Tests wie der Uhrenzeichentest (Clock Drawing Test, CDT) bieten einen signifikanten zusätzlichen diagnostischen Wert bspw. als ergänzendes Screening-Instrument zu etablierten Tests wie dem MMSE (102, 112, 113). Bei Personen mit normalem MMSE (≥ 24) kann ein abnormaler CDT etwa 23 % zusätzlicher Fälle von MCI oder AD identifizieren, die sonst übersehen worden wären (102). Der CDT wurde in einer Validierungsstudie unter Einbezug unterschiedlicher Bewertungssysteme untersucht und erwies sich als kognitives Screening-Instrument für verschiedene Demenzformen, besonders für AD und Lewy-Körper-Demenz (112). Der Vergleich mit Referenzstandards (MMSE, MoCa und weitere) zeigte, dass der Unterschied zwischen MMSE- und CDT-Werten wertvolle Hinweise zur Unterscheidung zwischen AD und Lewy-Körper-Demenz liefern könnte (113). Bei Personen mit bereits abnormalem MMSE (< 24) wies ein zusätzlich abnormaler CDT auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine fortgeschrittene AD bei den untersuchten Personen hin (der Anteil der AD-Betroffenen stieg von 53 % auf 82 %). Der CDT zeigte dabei eine gute diagnostische Genauigkeit (nach Cahn-Bewertungssystem) mit einer Sensitivität von 90 % und Spezifität von 73 %, allerdings präsentiert die Studie keine Erkenntnisse zur Test-Retest-Reliabilität oder Interrater-Reliabilität und bezieht sich auf eine spezifische Population in einer Gedächtnisambulanz. Zur umfassenden Bewertung der Einsetzbarkeit sind weitere Untersuchungen notwendig (112). Die Kombination aus CDT und Würfel-Kopiertest, im Vergleich zum MMSE allein, stellte eine weitere untersuchte Methode zum schnellen Screening dar und erreichte eine Sensitivität von 78,4 % und eine hohe Spezifität (113).

Der Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)¹⁴ (114) wurde als diagnostisches Instrument zur Vorhersage der Progression von MCI zu AD, bspw. auch in der Version FCSRT + IR (immediate Recall) und/oder in Kombination mit MMSE und NfL-Konzentrationen im Liquor (106, 114) oder als begleitendes bzw. verifizierendes diagnostische Verfahren (u. a. 115–117) in der Literaturanalyse identifiziert. Mit einer diagnostischen Genauigkeit (Area under the Curve; AUC) von bis zu 0,76 ermöglichte der FCSRT eine zuverlässige Risikostratifizierung und Personen mit auffälligen FCSRT-Werten erhielten ihre AD-Diagnose zwei bis drei Jahre früher als jene mit normalen Werten (114). Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass der FCSRT als nicht-invasives, kostengünstiges und leicht anwendbares Verfahren zur Früherkennung im klinischen Einsatz Potenziale aufweist, auch weil er je nach Index eine Spezifität von 100 % und Sensitivität von 89,9 % (114) aufwies. Allerdings ist auch beim FCSRT die Evidenzlage noch nicht ausreichend, um konkrete Empfehlungen abzuleiten.

Neben den etablierten Instrumenten zeigen vereinzelte Untersuchungen, dass einfache klinische Zeichen wie der "Head-Turning Sign" (HTS)¹⁵ in Kombination spezifischer Fragen aus einem bislang nicht-etablierten Neucop-Q-Fragebogen potenziell als erste Screening-Methode für die Identifizierung potenzieller AD und anderer Tauopathien dienen können (118, 119). Die Kombination Cimp/Pnor/Nimp¹⁶ zeigte eine hohe Spezifität und einen hohen positiven prädiktiven Wert für Alzheimer-Pathologie auf, während Pimp eher mit Nicht-AD-Tauopathien assoziiert ist. Eine weitere Studie untersuchte den diagnostischen Wert des HTS in Kombination mit zwei weiteren klinischen Zeichen: Attended Alone Sign¹⁷ und Applause Sign¹⁸, zur Erkennung von MCI und AD bei älteren Erwachsenen (120). Die Kombination der drei klinischen Zeichen (Applause Sign, HTS und Attended Alone Sign) zeigte eine gute Spezifität für die Erkennung von AD (0,83),

¹⁴ Der Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) prüft die Lern- und Erinnerungsleistung anhand von 12 Stimuli in einer Lern- und einer Gedächtnisphase mit freiem und durch Hinweisreize unterstütztem Abruf. Nach einer 30-minütigen Verzögerung erfolgt ein erneuter Abruf; ausgewertet werden fünf Gedächtnisindikatoren.

¹⁵ Klinisches Zeichen, das auftritt, wenn eine Person während des Gesprächs mind. einmal den Kopf zu seiner Begleitperson/Pflegeperson dreht, um Hilfe bei der Beantwortung von Fragen zu suchen.

¹⁶ Neucop-Q Fragebogen: Drei einfache Fragen zur Bewertung von: Bewusstsein/Einsicht/Selbstwahrnehmung kognitiver Einschränkungen ("Consciousness") - klassifiziert als normal (Cnor) oder beeinträchtigt (Cimp); tägliche Freuden/Zeitvertreib ("Pleasure") - klassifiziert als normal (Pnor) oder beeinträchtigt (Pimp); aktuelle/kürzliche Nachrichten/Wissen zu aktuellen Themen ("News") - klassifiziert als normal (Nnor) oder beeinträchtigt (Nimp) (118, 119).

¹⁷ Wird basierend darauf bewertet, ob die betroffene Person allein zur Klinik/Praxis kommt. Negativ (NAAS), wenn die betroffene Person von einem An- oder Zugehörigen begleitet wird.

¹⁸ Die betroffene Person wird gebeten, nach Demonstration dreimal so schnell wie möglich zu klatschen. Positiv (PAS), wenn mehr als dreimal geklatscht wird.

war jedoch weniger sensitiv für MCI (0,30) (120). Für eine umfassendere Bewertung der Effektivität dieser Screening-Tools sind weitere Studien mit verschiedenen Bevölkerungsgruppen, unterschiedlichen Bildungsniveaus und kulturellen Hintergründen erforderlich.

Zwei Cochrane Reviews untersuchten die diagnostische Genauigkeit des Mini-Cog¹⁹ - ein kurzer kognitiver Test bestehend aus den Komponenten einer verzögerten Drei-Wort-Erinnerung und dem CDT - in der routinemäßigen Praxis im kommunalen Setting und in der Sekundärversorgung (121, 122). In den eingeschlossenen Studien des kommunalen Settings (n = 3) wurden die Mini-Cog-Scores aus größeren neuropsychologischen Tests abgeleitet, nicht als eigenständiger Test durchgeführt (121). Die Studien im Sekundärversorgungsbereich (n = 3) waren inkonsistent hinsichtlich des Musters der Testgenauigkeit: Die Sensitivität des Mini-Cog variierte erheblich zwischen den Studien (0,60-0,87), ebenso die Spezifität (0,65-1,00) (122). Als initialer Screening-Test in Primärversorgungssettings, wo Zeit und Ressourcen begrenzt sind, könnte das Instrument nützlich sein, um zwischen mittelschwerer bis schwerer kognitiver Beeinträchtigung und altersentsprechender Kognition zu unterscheiden (121). Beide Reviews schlussfolgerten allerdings, dass derzeit unzureichende Evidenz vorliegt (u. a. weil alle Studien von den Entwicklern des Tests selbst durchgeführt wurden), um den Mini-Cog als Screening-Test für Demenz in kommunalen Settings als auch in Sekundärversorgungseinrichtungen zu empfehlen (121, 122). Im Rahmen des Rapid Review wurde ein Studienprotokoll eines RCT, welches die Untersuchung des Mini-Cog im Vergleich zu weiteren Screening-Instrumenten im kommunalen Setting beschreibt, identifiziert - Ergebnisse dieser Studie sind bislang nicht veröffentlicht (123). Rao et al. 2023 (124) nutzten den Mini-Cog als Referenzstandard bei der Entwicklung und Validierung der Cleveland Clinic Cognitive Battery (C3B), eines selbst-administrierten, computergestützten Screening-Tools zur Erkennung kognitiver Dysfunktionen in der Primärversorgung (s. Beschreibungen im späteren Abschnitt dieses Kapitels) und zeigten im Vergleich Einschränkungen bei der Diskriminierung zwischen Personen mit MCI und gesunden älteren Erwachsenen bei Anwendung des Mini-Cog (124). Darüber hinaus schlussfolgerten Fowler et al. 2020 (125) in einer randomisierten klinischen Studie mit großer Stichprobe, dass ein routinemäßiges Screening mittels Mini-Cog und/oder dem „Memory Impairment Screen (MIS)²⁰“ auf AD und verwandte Demenzen in der Primärversorgung weder signifikante Vorteile noch Nachteile für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen mit sich bringt. Allerdings zeigten positiv gescreente Personen, die eine koordinierte Versorgung erhielten, signifikant weniger Krankenhausaufenthalte im Vergleich zu nicht-gescreenten Personen mit kognitiven Beeinträchtigungen

¹⁹ Bewertung der Testergebnisse: Positiver Test bei 0/3 Wörtern im verzögerten Abruf oder 1-2/3 Wörtern mit abnormalem Uhrenzeichentest; negativer Test (keine Demenz) bei 3/3 Wörtern oder 1-2/3 mit normalem Uhrenzeichentest (121).

²⁰ Fowler et al. untersuchten den MIS bzw. die telefonische Version (MIS-T) in einer vorgelagerten Studie (126) und konnten gute psychometrische Eigenschaften aufzeigen (MIS: Sensitivität: 86 %, Spezifität: 97 %; MIS-T: Sensitivität: 78 %, Spezifität: 93 %).

(ebd.). Die Untersuchung zeigte aber auch eine hohe Ablehnungsrate: 66 % der positiv gescreenten Personen lehnten die diagnostische Beurteilung und nachfolgende Versorgung ab. In weiteren Übersichtsarbeitsarbeiten (97) zeigte sich ebenfalls, dass die Evidenz unzureichend ist, um den Mini-Cog als Screening-Test für AD und verwandte Demenzformen in der Primärversorgung zu empfehlen oder abzulehnen (96, 97, 127). Es wurden nur vier Studien identifiziert, die die Genauigkeit des Mini-Cog in der Primärversorgung evaluieren, wobei nur eine Studie methodisch hochwertig war, und eine moderate Testgenauigkeit zeigte (127). Die Sensitivität des Mini-Cog variierte in den Studien zwischen 0,76 und 1,00; die Spezifität zwischen 0,27 und 0,85 (127). Porsteinsson et al. 2021 schlussfolgerten, dass der Mini-Cog in der Primärversorgung nützlich sein kann, da keine Schulung für die Anwendenden erforderlich ist und die Ergebnisse leicht zu interpretieren sind (97).

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden eine Vielzahl weiterer Screening-Instrumente identifiziert, die von den Autorinnen und Autoren der Studien aufgrund ihrer hohen praktischen Einsetzbarkeit in der ambulanten ärztlichen Versorgung empfohlen wurden –etwa wegen kurzer Durchführungszeiten oder der Möglichkeit, sie in reguläre Vorsorgeuntersuchungen zu integrieren. Dazu zählen bspw. das Number Symbol Coding Task (NSCT)²¹ (128) und ein 5-Item Gedächtnisscreening²², das im Rahmen der gynäkologischer Vorsorgeuntersuchung <en angewandt wird (129). Ebenso wurde der Amsterdam-IADL-Fragebogen (A-IADL-Q)²³ (130) untersucht. Weitere Instrumente umfassten u. a. den California Verbal Learning Test-II CVLT-II-SF FCR (131), den Rapid Cognitive Screening (132, Studie validierte die türkische Version, wird an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt), sowie mehrere multimodale Risikoscores wie MHS²⁴ (133) und „ZARADEMP“ (134,

²¹ Der Number Symbol Coding Task (NSCT) ist ein schneller kognitiver Test zur Erfassung von Informationsverarbeitung und kognitiver Flexibilität. Die Teilnehmenden codieren innerhalb von 90 Sekunden Zahlen in Symbole beziehungsweise Symbole in Zahlen nach wechselnden Zuordnungsregeln; gewertet werden nur korrekte Zuordnungen (max. 70 Punkte). Die Gesamtdauer beträgt etwa zwei Min., inklusive Vorbereitung rund fünf Min. Der ermittelte Cut-off-Wert von 36 Punkten zeigte eine gute Balance zwischen Sensitivität (0,880) und Spezifität (0,759).

²² Der 5-Item-Fragebogen zur subjektiven Gedächtniseinschätzung erfasst mit Ja/Nein-Antworten wahrgenommene Gedächtnisprobleme, Bedenken von Betroffenen oder Angehörigen und daraus resultierende Handlungsabsichten. Er basiert auf der Annahme, dass altersbezogene Gedächtnisbeschwerden und kognitive Sorgen frühe Prädiktoren für Demenz sein können.

²³ Der Amsterdam IADL-Fragebogen (A-IADL-Q) ist ein informantenbasierter, computeradaptiver Fragebogen mit 47–70 Items zur Beurteilung komplexer Alltagsaktivitäten. Er deckt verschiedene Lebensbereiche ab, nutzt eine 5-Punkte-Likert-Skala und wird anhand der Item-Response-Theorie ausgewertet.

²⁴ Der Multimodale Hazard Score (MHS) kombiniert vier Komponenten: das Alter des Patienten, den Polygene Hazard Score (PHS) als genetische Risikobewertung, den Imaging Hazard Score (IHS) basierend auf MRT-Messungen der Gehirnatrophie sowie den RAVLT-Score als Maß für das episodische Gedächtnis.

wird an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt). Zudem wurde der Multicultural Cognitive Examination (MCE)²⁵, der CNTB (cross-cultural neuropsychological test battery)²⁶ unter Einbezug der kulturübergreifenden Anwendbarkeit (135, 136), das französische Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ)²⁷ (137) sowie das BASIC-Instrument (Brief Assessment of Impaired Cognition)²⁸ (110) identifiziert. Diese Tests wurden in den Studien auf diagnostische Genauigkeit untersucht bzw. validiert und mit etablierten Referenzstandards wie dem MMSE, volumetrischen MRT-Untersuchungen (110, 128, 131, 135, 137) sowie klinischer Diagnose und Amyloid-Status (130, 133) verglichen. Dabei zeigte z. B. der NSCT eine moderate bis starke Korrelation mit etablierten neuropsychologischen Tests, klinischen Beurteilungsskalen und sogar mit strukturellen Hirnveränderungen in der MRT (128) oder der PRMQ gute psychometrische Eigenschaften, einschließlich interner Konsistenz, konvergenter Validität und Reliabilität (137). Das BASIC zeigt eine hohe Test-Retest-Reliabilität ($r = 0,861$) und ausgezeichnete Validität zur Identifikation von AD (Sensitivität 0,99; Spezifität 0,98) und Nicht-AD (Sensitivität 0,90; Spezifität 0,98) (110). Die Korrelation mit der klinischen Expertenbeurteilung des kognitiven Status ($r = 0,849$) übertrifft dabei jene des MMSE ($r = 0,729$) (110). Der A-IADL-Q war in der Lage, Probleme bei komplexen Alltagsaktivitäten zu erfassen, die mit AD-spezifischer Neurodegeneration assoziiert sind (130). Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen geringerem Volumen der grauen Hirnsubstanz und schlechterer IADL-Funktion über das gesamte klinische Spektrum von subjektiver kognitiver Beeinträchtigung bis zur AD-Demenz aufgezeigt (130). Joyce et al. 2024 zeigten, dass ein kurzes, 5-teiliges subjektives Gedächtnisscreening während der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung bei Frauen ab 60 Jahren praktikabel ist und zur Früherkennung kognitiver Veränderungen beitragen kann (129). Reas et al. 2023 entwickelten einen multimodalen Risikoscore (MHS), welcher neben den kognitiven Tests genetische Risikofaktoren

²⁵ Das MCE besteht aus vier Komponenten zur Bewertung unterschiedlicher kognitiver Funktionen: dem RUDAS (allgemeine Kognition, max. 30 Punkte), dem Recall of Pictures Test (Gedächtnis, max. 30 Punkte), Supermarket Fluency (verbale Flüssigkeit, max. 28 Punkte) und dem Clock Reading Test (visuell-räumliche Funktion, max. 12 Punkte), mit einer Gesamtwertung von 0 bis 100 Punkten. Der Test dauert 25–30 Minuten, erfordert keine spezielle Schulung und ist in mehr als 20 Sprachen ohne Inhaltsänderung einsetzbar.

²⁶ Die CNTB besteht aus 12 Tests, die verschiedene kognitive Domänen abdecken, wurde entwickelt, um kognitive Beeinträchtigungen bei AD und anderen Demenzerkrankungen relevant zu beurteilen, und kann ohne Inhaltsänderung über ethnische Gruppen und Sprachen hinweg angewendet werden. Die Anwendungszeit beträgt in etwa 60 Minuten.

²⁷ Der Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 16 Items zur Erfassung von Gedächtnisfehlern im prospektiven und retrospektiven Bereich auf einer 5-Punkte- Likert- Skala. Er umfasst Fragen zu selbst- und umweltinitiierten Erinnerungen sowie zu Kurz- und Langzeitgedächtnis.

²⁸ Das BASIC-Instrument ist ein kurzes Screeningverfahren zur Erkennung von Demenz und milder kognitiver Beeinträchtigung, das innerhalb von etwa fünf Minuten durchgeführt werden kann. Es umfasst vier Komponenten (Selbst- und Fremdbeurteilung, Wortflüssigkeitstest und kategoriegesteuerten Gedächtnistest) mit einem Gesamtwert von 0–25 Punkten und Cut-off-Werten von 19/20 für Demenz bzw. 21/22 für MCI.

und Hirnvolumenmessungen integriert, um eine differenziertere Risikoabschätzung zu ermöglichen (133). Mit einer Hazard Ratio von 27,03 zwischen den Risikogruppen und einer prognostizierten Konversionszeit, die sich über fünf Jahre unterscheidet, zeigt der MHS potenziellen Nutzen für die klinische Anwendung unter Voraussetzung einer ausstehenden Validierung (133). Die Validierungsstudie des Multicultural Cognitive Examination (MCE) im Vergleich zum etablierten RUDAS-Test (Rowland Universal Dementia Assessment Scale) zeigte eine verbesserte multikulturelle Demenzdiagnostik. Mit hoher diagnostischer Genauigkeit (AUC 0,98–0,99) sowie Sensitivität (0,92–0,97) und Spezifität (0,89–0,93) könnte das MCE eine zuverlässige und kulturunabhängige Methode zur Erkennung darstellen, die weitgehend unbeeinflusst von ethnischem Hintergrund und Bildungsniveau ist (135). Die CNTB wies ebenfalls interkulturelle diagnostische Eigenschaften auf. Die Studie konnte eine gute diagnostische Genauigkeit (mittlere AUC von 0,83), insbesondere bei Gedächtnis- und verbalen Flüssigkeitstests, zeigen und könnte somit als valide Alternative zu etablierten neuropsychologischen Testbatterien dienen (136). Zudem unterstützt die CNTB die Differenzierung verschiedener Demenzsubtypen, was für eine präzise Diagnostik und Therapieplanung bedeutsam ist (136). Zur umfassenden Bewertung der Einsetzbarkeit dieser Instrumente kann geschlussfolgert werden, dass weitere, größere Untersuchungen und Längsschnittdaten notwendig sind, um diese nicht-invasiven, kostengünstigen und z. T. leicht anwendbaren Verfahren für die praktische Umsetzung zu empfehlen und zu etablieren.

Ein spezifisches diagnostische Instrument zur Unterscheidung verschiedener Subtypen der Demenz wurden von Lehingue et al. 2021 untersucht (138). Die DAPHNE-Skala²⁹ als diagnostisches Instrument zur Unterscheidung zwischen der frontalen Variante der AD (fAD) und der behavioralen Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD). Das Instrument identifizierte mit einer Sensitivität von 0,92 (DAPHNE - 6 Skala, cut-off von 4) und Spezifität von 0,85 (DAPHNE-40 Skala, cut-off 16) das Verhaltensmuster von fAD-Patienten, die u. a. durch Apathie, Empathieverlust und Disinhibition gekennzeichnet sind, während bvFTD-Patienten häufig und ausgeprägt Symptome wie Hyperoralität, Vernachlässigung (Neglect) und Perseverationen zeigen. Diese Unterscheidung unterstützt eine präzise Differenzialdiagnose zwischen den beiden Krankheitsbildern (138). Nichtsdestotrotz sind die Erkenntnisse durch eine kleine Stichprobe sowie dem Fehlen einer pathologischen Bestätigung und Längsschnittdaten limitiert.

Digitale kognitive Bewertungen zeigen eine hohe Akzeptanz sowohl bei Ärztinnen und Ärzten als auch bei Betroffenen. Eine systematische Übersichtsarbeit identifizierte 30 Touchscreen-Kognitionstools für die Erkennung von MCI und Demenzen,

²⁹ Die DAPHNE-Skala ist ein diagnostisches Instrument zur Erfassung von sechs Verhaltensdomänen (Disinhibition (Verlust der Impulskontrolle), Apathie, Perseveration (unkontrolliertes Wiederholen von Gedanken/Handlungen), Hyperoralität, Vernachlässigung, Empathieverlust) anhand von 10 Items auf einer fünfstufigen Schweregradskala. Sie ermöglicht sowohl ein Screening (DAPHNE-6, max. 6 Punkte) als auch eine differenzierte Diagnostik (DAPHNE-40, max. 40 Punkte).

die in der Primärversorgung eingesetzt werden können (98). Diese digitalen Tools wiesen vergleichbare oder bessere diagnostische Leistungen als traditionelle Papier-und-Bleistift-Tests auf, insbesondere bei der Erkennung von MCI (98). Solomon et al. 2019 untersuchten die Validität einer elektronischen Version der Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (eADAS-Cog) im Vergleich zur Standardversion auf Papier (pADAS-Cog) (139). Im Ergebnis zeigte sich eine adäquate Übereinstimmungsvalidität (hohe Übereinstimmung in den Domänen: 0,9 - 1,0) und eine hohe psychometrische Übereinstimmung zwischen beiden Versionen (139). Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass die elektronische Version potenzielle Vorteile in klinischen Studien zeigt (durch erhöhte Standardisierung, Reduzierung von Bewertungsfehlern und verbessertes Datenmanagement), inwiefern die elektronische Version für die Praxis Relevanz hat und übertragbar ist, bleibt offen (139). Blotenberg et al. 2025 untersuchten die Akzeptanz einer App-basierten (neotivCare App), wiederholten kognitiven Beurteilung für frühe Symptome der AD im ambulanten Versorgungsumfeld sowohl aus der Perspektive der Ärztinnen und Ärzte als auch der Betroffenen (140). Die Studie zielte darauf ab, die Implementierbarkeit selbstadministrierter digitaler kognitiver Assessments in der routinemäßigen Gesundheitsversorgung zu evaluieren und zeigte eine hohe Akzeptanz, was auf ein Potenzial für die Implementierung solcher Assessments in die routinemäßige Gesundheitsversorgung hindeutet (140). Die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte empfanden die App als nützlich für ihre diagnostischen Entscheidungen, während die Betroffenen die Tests als wenig belastend wahrnahmen und eine hohe Adhärenz zeigten (140). Die REAL AD-Studie zielt ebenfalls darauf ab, neue Methoden zur Früherkennung von AD zu validieren und zu implementieren (141). Mittels digitaler kognitiver Tests über dieselbe mobile Anwendung (neotiv App) und Blutbiomarkern untersucht die Studie, ob diese Methoden als praktikable, kostengünstige und zugängliche Screening-Tools für die Erkennung präklinischer und früher Stadien der AD in der allgemeinen Bevölkerung eingesetzt werden können. Die Studie läuft derzeit noch, sodass die Ergebnisse ausstehend sind (141). Insgesamt zeigen die hohe Benutzerakzeptanz und die relativ einfache Anwendung der Tools Potenziale für den Einsatz in der Primärversorgung, allerdings sind auch hier Längsschnittdaten und größere Untersuchungen zur Verifikation ausstehend.

In der Analyse wurden weitere Einzelstudien zu digitalen Tools identifiziert. Die Cleveland Clinic Cognitive Battery (C3B) stellt ein selbst-administrierbares computergestütztes Screening-Tool für kognitive Dysfunktionen dar, das speziell für den Einsatz in Primärversorgungseinrichtungen entwickelt wurde (124). Obwohl die Sensitivität von 45 % Verbesserungspotential aufweist, bietet die C3B Vorteile gegenüber bisherigen Screening-Methoden, insbesondere durch die hohe Anwenderakzeptanz und die Überwindung sprachlicher Barrieren durch visuelle Stimuli.

Lesoil et al. 2023 haben das digitale Tool "Santé-Cerveau"³⁰ validiert, das entwickelt wurde, um kognitive Veränderungen frühzeitig zu identifizieren (115). Das Tool zeigt eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung kognitiver Beeinträchtigungen mit guter Korrelation zu etablierten neuropsychologischen Testverfahren. Das Tool erreichte Sensitivitätswerte von über 95 % bei akzeptabler Spezifität (zwischen 60,1 % und 80,5 %) und kann zuverlässig zwischen verschiedenen Mustern von Gedächtnisstörungen unterscheiden, insbesondere dem amnestischen Syndrom vom hippokampalen Typ, das charakteristisch für die Alzheimer-Krankheit ist (115).

Kognitive Screening-Tests wie der MoCA, MMSE oder der CDT sind wichtige Instrumente zur Früherkennung, Differentialdiagnostik und Risikostratifizierung von AD und anderen Demenzformen. Zu dieser Schlussfolgerung kommen auch Porsteinsson et al. 2021: Die Studie verschafft einen umfassenden Überblick über diagnostische Verfahren zur Früherkennung der AD in der klinischen Praxis. Sie bewertet die Anwendbarkeit verschiedener diagnostischer Tools (kognitive Assessments: MMSE, MoCa, Mini-Cog; funktionelle Assessments: FAQ (Functional Activities Questionnaire), A-IADL-Q, Verhaltensassessments: GDS, NPI-Q im Vergleich mit Referenzwerten von Biomarkerverfahren) mit dem Ziel, die Früherkennung zu verbessern (97). Alle untersuchten kognitiven, funktionellen und Verhaltens-Assessments zeigten laut der Autorinnen und Autoren gute diagnostische Kennwerte mit hoher Sensitivität und Spezifität, wobei der FAQ mit 90 % Sensitivität und 83 % Spezifität besonders hervorstach (97). Eine weitere Übersichtsarbeit untersuchte insgesamt 38 Papier-und-Bleistift-Tests und 12 computerbasierte Tests (96) und kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine große Anzahl von Screening-Tests für die Früherkennung der AD verfügbar ist, wobei die meisten jedoch nur in Gedächtnisambulanzen validiert wurden (ebd.). Laut Autorinnen und Autoren erwies sich der MoCA als vielversprechendes Instrument sowohl für die klinische als auch für die bevölkerungsbasierte Anwendung, wobei die Spezifität zur Erkennung früher AD-Stadien noch verbesserungsbedürftig ist (96). Darüber hinaus besteht vor allem für die computerbasierten Testverfahren Bedarf an Validierung und weiteren Studien (96).

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) betont, dass kognitive Testverfahren als Teil eines mehrstufigen diagnostischen Prozesses eingesetzt werden sollten, um eine möglichst frühe und differenzierte Erkennung kognitiver Störungen zu ermöglichen. Sie empfiehlt, bei auffälligen Testergebnissen weitere diagnostische Schritte wie bildgebende Verfahren oder Biomarker-Analysen in Erwägung zu ziehen, um

³⁰ Das digitale diagnostische Tool „Santé-Cerveau“ wurde in Partnerschaft mit MindMaze France entwickelt und bietet eine datensichere Plattform mit verschlüsselter Datenverarbeitung über einen zugelassenen Gesundheitsdatenserver. Es umfasst soziodemografische und medizinische Fragebögen (darunter Mac Nair 15-Item-Skala und Geriatrische Depressionsskala) sowie drei angepasste kognitive Tests (5-Wörter-Test, Trail Making Test, Number Coding Test). Die Tests werden in ruhiger Umgebung mit Videoinstruktionen und Trainingsphasen durchgeführt, dauern im Mittel etwa 22 Min. bei Kontrollpersonen und 41 Min. bei Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen.

die Diagnose zu sichern und andere Ursachen auszuschließen. Die Leitlinie weist außerdem darauf hin, dass die Interpretation der Testergebnisse immer im klinischen Kontext erfolgen und durch Faktoren wie Alter, Bildung und Begleiterkrankungen beeinflusst werden kann. Einzelergebnisse sollten daher nie isoliert betrachtet werden. Auch digitale kognitive Testverfahren werden in der Leitlinie als sinnvolle Ergänzung gesehen, insbesondere zur Verbesserung der Zugänglichkeit und Standardisierung der Diagnostik.

4.3.2.2 Biomarker-basierte Diagnostik

Blutbasierte Biomarker (BBM) zeigen ein erhebliches Potenzial für die Früherkennung und Diagnose der AD (u. a. 100, 142–147) auch bei hochbetagten Personen in der Primärversorgung (105). BBM sind zwar derzeit noch nicht in Deutschland zugelassen, werden aufgrund des Potenzials zur Reduktion unnötiger Lumbalpunktionen sowie als Entscheidungsunterstützung für weitere Diagnostik oder aber auch für die Identifikation von Personen, die für eine Anti-Amyloid-Therapie geeignet sind an dieser Stelle dargestellt (u. a. 142, 143, 148, 149). Die analysierten Studien zeigen u. a., dass Plasma p-tau181 eine hohe diagnostische Genauigkeit (u. a. 97, 107, 147, 148, 150–152) zur Unterscheidung zwischen Amyloid-positiven und -negativen Personen, Personen mit MCI oder für die prognostische Verwendung bei der MCI-Konversion zu AD aufweist, mit einer guten Korrelation zwischen Plasma- und CSF-Werten. Andererseits zeigten Cano et al. 2024 (150), dass Plasma p-tau181 für Personen mit SCD allein kein geeigneter Biomarker für die Erkennung der AD-Pathologie oder für Co-Pathologien (153) darstellt. Weitere Untersuchungen konnten dies z. T. widerlegen und zeigten auch bei der Unterscheidung von SCD und AD sowie Nicht-AD-Pathologien (AUC: 0,97) Robustheit und diagnostische Genauigkeit (AUC: 0,85) (142, 151, 153) und das sowohl Plasma als auch Serum mit bestimmten Assays für die p-tau181-Analyse geeignet sind (152). Plasma p-tau217 zeigt eine überlegene Leistung bei der Identifizierung der Alzheimer-Pathologie im Vergleich zu p-tau181 und p-tau231 oder aber auch visuellen Beurteilungen (u. a. [18F] FDG-PET), mit einer vergleichbaren Leistung im Plasma und Liquor (97, 142, 143, 146, 149, 154–157). Mattsson-Carlgreen et al. 2024 und Mendes et al. 2024 resümieren, dass Plasma-p-tau217-Messungen als effektives First-Line-Screening-Tool zur Identifizierung von Personen mit AD dienen könnten, die für Anti-Amyloid-Immuntherapien geeignet scheinen (149, 156). Quispialaya et al. 2025 zeigten bspw. eine Sensitivität von 97 % bei der Erkennung der AD-Pathologie (157). Die Kombination aus Plasma p-tau217 mit einfachen kognitiven Tests und APOE-Genotyp ermöglichte eine präzise Vorhersage der Progression zu AD innerhalb von vier Jahren, mit einer diagnostischen Genauigkeit (AUC = 0,91), die der von CSF-Biomarkern entspricht und die klinische Beurteilung durch erfahrene Ärztinnen und Ärzte übertraf (158, 159). Besonders hervorzuheben ist die pTau217/Aβ42-Ratio im Plasma, die in ersten Studien die höchste diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung der Amyloidose im Gehirn aufzeigte, mit einer AUC von 0,93 bzw. 0,94 (159, 160). Axelsen et al. 2024 untersuchten in einer Pilotstudie

das Potenzial von Tau-Fragmenten (Tau-A und Tau-C) als Biomarker für die Diagnose und Progressionsrate bei AD. Die Ergebnisse zeigen, dass das Tau-A und das Tau-A/Tau-C-Verhältnis signifikante Unterschiede zwischen kognitiv gesunden Personen und AD aufweisen und mit CSF-A β 42-Werten korrelieren (161). Weitere Untersuchungen zeigten, dass insbesondere A β 42/40, eine hohe Genauigkeit bei der Erkennung von Amyloid-Pathologie über das gesamte AD-Kontinuum hinweg aufweisen (142, 147, 148, 162). Andererseits weisen u. a. Rabe et al. 2023 (163) darauf hin, dass Plasma A β 42/A β 40 als Biomarker für AD mit erheblichen Einschränkungen verbunden ist: die hohe Anfälligkeit für Messungenauigkeiten limitieren die Anwendbarkeit als eigenständiger diagnostischer Test.

Für die breitere klinische Anwendung von BBM sind z. T. weitere Validierungsstudien mit größeren Kohorten (u. a. auch in Settings der Versorgung außerhalb klinischer Forschung) erforderlich, idealerweise mit longitudinaler Überwachung und Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, auch wenn immer mehr Studien wichtige Beiträge zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, Robustheit und des Monitorings von Alzheimer-Biomarkern im klinischen Kontext aufzeigen konnten (u. a. 100, 142, 144, 162, 164). Zudem wird das Fehlen von zertifizierter Bioflüssigkeits-Referenzmethoden und -materialien (außer für CSF A β 42) hervorgehoben (145). Ob das aktuelle Bluttest-Panel in der hausärztlichen Versorgung einen hohen positiven prädiktiven Wert (PPV) für die Diagnose der AD aufweist, wird derzeit in einer Interventionsstudie untersucht, die bis Ende 2029 läuft (165).

Die aktuelle Studienlage lässt insgesamt schlussfolgern, dass BBMs vorsichtig angewendet werden sollten, wo möglich mit Bestätigung der Ergebnisse durch CSF oder PET sowie in spezialisierten Gedächtnisambulanzen bei symptomatischen Personen (u. a. 142, 153, 155), auch weil Studien andererseits aufzeigen, dass die Leistungsfähigkeit bspw. von Plasma-Amyloid-Assays beschränkt ist und diagnostische Kennwerte für die klinische Anwendung unzureichend (166). Für die klinische Praxis empfehlen Lam et al. 2019 (100) die Implementierung kombinierter diagnostischer Strategien, sobald BBM für den routinemäßigen klinischen Einsatz verfügbar werden.

Das Rapid Review identifizierte vereinzelte Ansätze, welche möglicherweise nicht weiter dazu beitragen, die Progression der AD durch BBM besser vorherzusagen. Blasko et al. 2021 untersuchten die Hypothese, dass Blutlipide im Verlauf der Alzheimer-Krankheit verändert sind und mit Vitamin B12/Folat in Verbindung stehen (167). Die Studie deutete darauf hin, dass Veränderungen der Lipidspiegel möglicherweise nicht weiter dazu beitragen, MCI-Patienten mit Risiko für eine Konversion zu AD besser zu charakterisieren und schlussfolgern, dass die Herausforderung bleibt, zuverlässige und reproduzierbare BBM zu identifizieren, die in der Routinediagnostik von AD und MCI eingesetzt werden können (167). Shen et al. 2018 (168) untersuchten die Plasma-BACE1-Aktivität³¹ und resümierten, dass dies ein relevanter nicht-invasiver Biomarker für die Früherkennung und Prognose der

³¹ Plasma-BACE1-Aktivität bezeichnet die enzymatische Aktivität des Enzyms Beta-Sekretase 1 (BACE1) im Blutplasma. BACE1 ist maßgeblich an der Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins beteiligt.

AD sein könnte. Für die klinische Anwendung wird empfohlen, die Ergebnisse in größeren und unabhängigen Kohorten zu validieren und die Assay-Bedingungen weiter zu optimieren, um die diagnostische Genauigkeit zu verbessern (168).

Liquor-Biomarker können ein hilfreiches zusätzliches diagnostisches Instrument für Ärztinnen und Ärzte bei der Beurteilung von Personen mit kognitiver Beeinträchtigung sein. Ihre Anwendung verbesserte konsistent die Sicherheit der Ärztinnen und Ärzte bei der Diagnose der AD und beeinflusste diagnostische Änderungen sowie das Betroffenenmanagement (u. a. 97, 163, 169). Decaix et al. 2025 (170) zeigten eine ähnliche diagnostische Leistung bei älteren (AUC: 0,89) und jüngeren (AUC: 0,93) Personen. Das CSF A β 42/A β 40-Verhältnis verbessert die Diagnosegenauigkeit (im Vergleich zu A β 42 mit einer AUC von 0,78, zeigte A β 42/A β 40-Verhältnis eine AUC von 0,90 und war damit vergleichbar mit p-tau181/A β 42- und t-tau/A β 42-Verhältnissen, 171), wobei der Anteil korrekt diagnostizierter Personen mit AD von 72,0 % auf 82,8 % erhöht werden konnte (172). Amft et al. 2022 schlussfolgerten, dass dies für die klinische Praxis bedeutet, dass die CSF-Analyse eine zuverlässige und kostengünstige Alternative zu PET-Untersuchungen bei der Diagnose von AD und anderen kognitiven Störungen darstellen könnte, insbesondere wenn es darum geht, die A β -Pathologie unabhängig von Tau und Neurodegeneration zu bewerten (171). Eine umfangreiche Multi-Kohorten-Studie zeigte, dass das CSF p-tau/A β 42-Verhältnis allein ausreichend ist, um mit hoher Genauigkeit den Krankheitsverlauf bei AD vorherzusagen (173). Die Hinzufügung von Neurofilament light (NfL) verbesserte in bestimmten Fällen die Vorhersage der Konversion der Demenzen jeglicher Ursache und der kognitiven Verschlechterung (173). Andere Biomarker der Neurodegeneration und gliale Aktivierungsmarker brachten keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen (173). Die Studie von Hansson et al. 2018 zeigte eine hohe Übereinstimmung zwischen vollautomatisierten Elecsys CSF-Biomarkern und Amyloid- β -PET in zwei unabhängigen Kohorten (BioFINDER und ADNI), trotz unterschiedlicher präanalytischer Protokolle und PET-Liganden (174). Die CSF-Biomarker, insbesondere die Tau/A β 42-Verhältnisse, erwiesen sich als ebenso genau, wie die PET-Bildgebung und konnten die klinische Progression bei Personen mit MCI vorhersagen (174).

Eine Kohortenstudie untersuchte die Rolle von Matrix-Metalloproteinase 10 (MMP-10) als neuen CSF-Biomarker für die Progression von MCI zu AD und schlussfolgerte, dass eine erweiterte Biomarker-Palette zu einer besseren ätiologischen Diagnose führen könnte, besonders in frühen Krankheitsstadien (175). Inwiefern dieser Ansatz zukünftig weiterverfolgt wird und mit erforderlichen größeren Validierungsstudien reproduziert werden kann, bleibt an dieser Stelle offen.

Werden CSF-Biomarker oder aber auch BBM für die Risikoeinschätzung herangezogen, sollten psychologische Outcomes wie psychische Gesundheit, Lebensqualität, Lebenszufriedenheit, positives und negatives affektives Wohlbefinden sowie Bewältigungsverhalten nicht aus dem Blick geraten: Die PreDADQoL-Studie ("Ethical and legal framework for predictive diagnosis of Alzheimer's dementia: Quality of life of individuals at risk and their close others") untersuchte diese Auswirkungen der Alzheimer-Biomarker-basierten Demenzrisikoeinschätzung bei Menschen

mit MCI und ihren Betreuungspersonen (93). Die Ergebnisse zeigen, dass die Mitteilung eines erhöhten Demenzrisikos zu emotionalen Reaktionen führt, jedoch ohne eine akute Verschlechterung der psychischen Gesundheit oder Lebensqualität innerhalb des dreimonatigen Beobachtungszeitraums. Bemerkenswert ist, dass akkommodative Bewältigungsstrategien mit besserem affektivem Wohlbefinden korrelierten. Dies unterstreicht die Bedeutung einer angemessenen psychologischen Unterstützung bei der Mitteilung von Biomarkerergebnissen (93).

In vereinzelt weiteren Ansätzen wurden neue diagnostische Verfahren zur Früherkennung und Überwachung der Alzheimer-Krankheit untersucht. Dies zeigt die Vielfalt der Forschungsansätze und ein großes Interesse an der Identifikation von Früherkennungsmöglichkeiten weltweit. Darunter wurde eine Studie identifiziert, die durch die Analyse von CAP1-Protein in Tränenflüssigkeit mittels spezifischen Immunoassay eine Unterscheidung mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen gesunden Kontrollen und Personen mit MCI (Sensitivität: 73,3 %; Spezifität: 100 %) oder AD (Sensitivität: 90,0 %; Spezifität: 100 %) zeigen konnten (176). Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern eine hohe praktische Einsetzbarkeit (nicht-invasiv, einfach zu entnehmen, kosteneffektiv, kurze Testdauer) und Potenziale für die Früherkennung aber auch die methodischen Einschränkungen, wie eine kleine Stichprobe und notwendige umfangreichere Validierungsstudien (176). Zudem sollte die genaue Rolle von CAP1-Protein bei AD noch weiter aufgeklärt werden. Eine weitere Studie untersuchte das Potenzial der Speichel-TAC als Biomarker für zerebrale Vulnerabilität bei kognitiv gesunden älteren Erwachsenen und zeigte Korrelationen zwischen erhöhten Speichel-TAC-Werten und erhöhter kortikaler Amyloid- β -Belastung, verminderter Glukoseaufnahme in vulnerablen Hirnregionen sowie kognitiven Defiziten (177). Die Studie schlussfolgert einen möglichen Zusammenhang zwischen oraler Gesundheit und Hirnalterung. Die zugrundeliegenden Mechanismen könnten mit cholinergischen Dysfunktionen, oralen Infektionen und chronischen Entzündungsprozessen zusammenhängen. Beide Ansätze, etwa die Analyse von Biomarkern in Tränenflüssigkeit oder Speichel, benötigen zunächst größer angelegte Validierungsstudien und Reproduktion der Ergebnisse, um die Möglichkeiten dieser nicht-invasiver Screening-Methoden weiter zu explorieren, um eine mögliche Relevanz für den zu entwickelnden Versorgungspfad abzuleiten.

S100B³² wurde in einer Untersuchung als Biomarker für die Frühdiagnose von AD identifiziert, der insbesondere mit globalen kognitiven Defiziten (178) und verbalen Gedächtnisleistungen assoziiert ist. Im Gegensatz zu etablierten AD-Biomarkern spiegelt S100B speziell neuroinflammatorische und astrogliale Prozesse wider, die eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der AD spielen (ebd.). Für die klinische Praxis empfiehlt sich eine weitere Validierung von S100B in größeren, prospektiven Studien mit gesunden Kontrollgruppen, um seinen diagnostischen und prognostischen Wert vollständig zu bestätigen. Brain-derived tau (BD-tau) ist

³² Biomarker für neuroinflammatorische und neurodegenerative Prozesse im zentralen Nervensystem.

ein weiterer neuer blutbasierter Biomarker für Alzheimer-typische Neurodegeneration, der die bisherige Lücke im AT(N)³³-Biomarker-Schema laut der Autorinnen und Autoren schließen könnte (179). Im Gegensatz zu bestehenden Blutbiomarkern wie NfL oder totalem Tau (t-tau) zeigt BD-tau eine hohe Spezifität für AD (ebd.). Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass für die klinische Praxis dies potenziell eine verbesserte Differentialdiagnostik und ein besseres Monitoring des Krankheitsverlaufs, insbesondere bei Personen mit gemischten Pathologien bedeuten könnte (ebd.). Weitere Studien sind erforderlich, um die genauen pathophysiologischen Prozesse zu identifizieren, die durch BD-tau reflektiert werden, und um seine Leistung in größeren Kohorten sowie in frühen Krankheitsstadien zu validieren. Clark et al. 2021 untersuchten die Leistungsfähigkeit von Plasma-NfL, welcher als Marker für Neurodegeneration dienen kann, jedoch nicht spezifisch für AD, während Plasma-p-tau181-Spiegel sowohl für die Diagnose von AD als auch für die Vorhersage der Krankheitsprogression verwendet werden könnten (180). Auch hier stehen reproduzierende Untersuchungen in größeren Kohorten aus, bevor eine Bewertung und fundierte wissenschaftliche Einordnung stattfinden kann.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) bekräftigt das Potenzial blutbasierter Biomarker, betont jedoch, dass diese aktuell nicht als alleiniges diagnostisches Kriterium verwendet werden sollten (und wegen der aktuellen Verfügbarkeit auch nicht könnten). Die Leitlinie empfiehlt ausdrücklich, die Ergebnisse von BBM wie p-tau217 immer im Zusammenhang mit der gesamten klinischen Information zu interpretieren und durch etablierte Verfahren wie Liquor- oder Amyloid-PET-Diagnostik abzusichern. Die Befundinterpretation sollte zudem nur durch Expertinnen und Experten für Biomarker-Diagnostik erfolgen. Die Leitlinie sieht den größten Nutzen dieser Marker derzeit in der Ergänzung der klassischen Diagnostik und als Teil eines mehrstufigen, interdisziplinären Prozesses. Insgesamt zeigen Forschung und Leitlinie übereinstimmend, dass BBM die Diagnostik der AD künftig erleichtern und beschleunigen könnten – vorausgesetzt, sie werden verantwortungsvoll und im Zusammenspiel mit anderen diagnostischen Verfahren eingesetzt.

4.3.2.3 Bildgebende Verfahren

Amyloid-PET zeigte einen signifikanten klinischen Nutzen bei der Diagnose und diagnostischen Sicherheit. Der klinische Nutzen und die Validität ist in allen kogniti-

³³ ATN-Klassifikationssystem: Das AT(N)-Klassifikationssystem basierend auf Liquorbiomarkern kann ein wertvolles Instrument zur biologischen Definition der Alzheimer-Krankheit sein. Bei kognitiv gesunden Personen hatten etwa ein Drittel Biomarker-Level, die mit AD oder AD-pathologischer Veränderung übereinstimmten, während dies bei etwa drei Viertel der MCI- und AD-Personen der Fall war. Die ATN-Klassifikation bei Personen mit subjektivem kognitivem Abbau (SCD) hat einen wichtigen prädiktiven Wert für die klinische Progression und kognitiven Abbau. Besonders Personen mit A+ Profilen und solche mit A–T+N+ zeigten ein deutlich erhöhtes Demenzrisiko und steileren kognitiven Abbau im Vergleich zu Personen mit normalen Biomarkern (A–T–N–).

ven Stadien (SCD+, MCI, Demenz) nachweisbar und Amyloid-PET könnte als diagnostisches Instrument in der klinischen Praxis betrachtet werden, insbesondere bei diagnostischer Unsicherheit und zur frühen ätiologischen Einordnung von Gedächtnisstörungen (97, 181–186). Altomare et al. 2023 zeigten bspw., dass 40 % der Personen mit früher Amyloid-PET nach 3 Monaten eine ätiologische Diagnose mit sehr hoher Sicherheit erhielten, hingegen nur 11 % der Personen ohne Amyloid-PET im gleichen Zeitraum (182). Spallazzi et al. 2019 weisen darauf hin, dass neben Amyloid-PET ebenso p-Tau/A β 42 und Tau/A β 42-Verhältnisse eine hohe diagnostische Sensitivität (93,7 %) für die Vorhersage der Konversion zu AD zeigten (187) und weitere Studien weisen auf die Notwendigkeit zur Überarbeitung der „appropriate use criteria“ hin, um die substanziellen Auswirkungen auf Diagnoseänderung und Betroffenenmanagement einzuordnen (184, 185). Eine Studie mit [11C] PIB-PET (Pittsburgh Compound B) zeigte, dass die Amyloid-Bildgebung mittels PET die Konversion zu AD signifikant vorhersagen konnte, während die Glukosestoffwechsel-Bildgebung mittels [18F] FDG-PET³⁴ dies nicht vermochte (188). Die Hazard Ratio für eine Konversion zu AD bei Personen mit positivem Amyloid-Scan war mit 10,2 klinisch bedeutsam (188). Obwohl die [18F] FDG-PET bei der Vorhersage der Konversion von MCI zu AD eine begrenzte Aussagekraft aufwies (189), behält [18F] FDG-PET seinen Wert bei der Differentialdiagnose verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen und ermöglicht es im Gegensatz zur Amyloid-PET auch die Erkennung und Differenzierung neurodegenerativer Erkrankungen, die nicht mit Amyloidose assoziiert sind und kann zusätzliche diagnostische Sicherheit leisten (116, 157, 184, 188). Weitere Studien demonstrierten, dass [18F] FDG-PET sich als Prädiktor für eine klinische AD-Diagnose erwies (116, 181, 190) und in etwa einem Sechstel der Fälle zu Diagnoseänderungen führt (191). Die signifikanten Veränderungen zeigten zwar in den durchschnittlichen Lebensqualitätswerten nach der PET-Offenlegung keine Auswirkungen, deuten aber auf das Potenzial fortschrittlicher Diagnosetechnologien für die AD hin (191). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen 18F-Flutemetamol PET und CSF-Biomarkern, insbesondere bei A β 42 (181, 190) und insgesamt bei 46 % der Personen eine Änderung der Diagnose zu AD durch die Ärztinnen und Ärzte, vor allem bei Personen mit MCI (181). Le Gjerum et al. 2021 untersuchten den klinischen Nutzen von 2-[18F] FDG-PET in Kombination mit dem standarddiagnostischen Programm und konnten eine Verbesserung der diagnostischen Sicherheit zeigen, allerdings führten Liquor-Biomarker zu signifikant höherer diagnostischer Sicherheit im Vergleich zu 2-[18F] FDG-PET (88 ± 11 vs. 82 ± 11 , $p=0,046$) (189). Müller et al. 2019 (190) als auch Spallazzi et al. 2019 (187) schlussfolgerten, dass aufgrund der hohen Korrelation, PET und CSF-Biomarker austauschbar oder bestätigend verwendet werden könnten.

Tau-PET stellt ein weiteres Instrument zur Vorhersage zukünftiger kognitiver Veränderungen dar, insbesondere in präklinischen und prodromalen Stadien der AD (192). Im direkten Vergleich mit etablierten MRT- und Amyloid-PET-Markern zeigte Tau-PET stärkere Assoziationen mit kognitiven Veränderungen (ebd.). Teile

³⁴ Bildgebendes Verfahren, das den Glukosestoffwechsel im Gehirn misst.

der Assoziation zwischen Tau-PET und kognitiver Verschlechterung wurden durch die kortikale Dicke vermittelt, aber beide Bildgebungsmodalitäten lieferten auch komplementäre prognostische Informationen. Das Alter wurde als potenzieller Moderator identifiziert, da ältere Personen bei ähnlicher Tau-Belastung eine schnellere kognitive Verschlechterung zeigten als jüngere Personen. Zwei weitere Untersuchungen bestätigen, dass die Integration von Tau-PET in die diagnostische Abklärung von Personen mit kognitiven Symptomen einen klinischen Mehrwert bietet (193, 194). Die Methode führte zu diagnostischen Änderungen bei 7,5 % der Betroffenen, Behandlungsänderungen bei 5,5 % und einer signifikanten Erhöhung der diagnostischen Sicherheit, besonders bei Amyloid- β -positiven Personen (193). Die Autorinnen und Autoren empfehlen, dass Tau-PET bei SCD nur verwendet werden sollte, um AD-Pathologie zu bestätigen (nicht zum Ausschluss) oder wenn ein erhöhtes Risiko für eine zugrundeliegende AD-Pathologie besteht und wenn die Information zu einer vorteilhaften Änderung des Betroffenenmanagements führen kann (193). In der Recherche wurde ein Studienprotokoll identifiziert, welches den Einfluss und den klinischen Nutzen der Tau-PET derzeit untersuchen (194).

MRT-basierte volumetrische Marker werden als diagnostisches Instrument für die Früherkennung in der Primärversorgung herangezogen (195). Teipel et al. 2018 vermuteten, dass bei manifester AD diese Marker in der Primärversorgung ähnlich effektiv sind, wie in spezialisierten Zentren und zeigten eine ähnliche diagnostische Genauigkeit (195). Bei MCI hingegen ist die diagnostische Genauigkeit in der Primärversorgung geringer, möglicherweise aufgrund der höheren Heterogenität dieser Gruppe in diesem Setting (195). Der Antero-Posterior-Index (API) zeigte in ersten Untersuchungen eine überlegene diagnostische Genauigkeit bei der Vorhersage des Amyloid-PET-Status im Vergleich zu herkömmlichen visuellen Bewertungsskalen (196). Mit einer AUC von 0,72 in der Gesamtkohorte zeigte der API eine moderate Sensitivität von 67,7 % und Spezifität von 76,7 % (196). Eine identifizierte Studie untersuchte das Potenzial von Corpus Callosum-Messungen, insbesondere der Zirkularität (CIR), als frühen bildgebenden Biomarker für die Alzheimer-Krankheit (197) und zeigten, dass dies ein weiterer, nicht-invasiver bildgebende Biomarker darstellen könnte, der die frühe Erkennung und auch das Monitoring der AD verbessern könnte (197). Für eine umfassende Validierung dieser Ansätze sind jedoch weitere longitudinale Studien erforderlich, die den prädiktiven Wert dieser Marker für die Krankheitsprogression untersuchen.

Darüber hinaus wurden weitere bildgebende Verfahren in den identifizierten Quellen analysiert, welche nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand nachrangig für den Versorgungspfad zu betrachten sind und an dieser Stelle nur Erwähnung finden sollen. Ein Review untersuchte dabei die diagnostische Leis-

tungsfähigkeit okulärer Biomarker und schlussfolgerte, dass die am häufigsten untersuchten okulären Biomarker pRNFL-Dicke³⁵, FAZ³⁶-Messungen und Prosakaden-Latenz³⁷ nur mäßige diagnostische Genauigkeit für die Erkennung der AD aufweisen (198). Die potenzielle Verwendung ophthalmologischer Bildgebung der Makuladicke und des -volumens als Biomarker für die AD zeigte in einer Studie im Gegensatz zu früheren Studien keine signifikanten Unterschiede in der Makuladicke und im -volumen zwischen kognitiv gesunden Personen, Personen mit MCI und AD, sodass die Autorinnen und Autoren die Verwendung der Makuladicke als Biomarker für kognitive Beeinträchtigungen nicht unterstützen (199). Eine Studie zur Verwendung der optischen Kohärenztomographie (OCT) zur Messung der peripapillären Nervenfaserschichtdicke (RNFL) als potenziellen Biomarker zeigte ebenfalls entgegen früheren Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede in der RNFL-Dicke zwischen kognitiv gesunden Personen, Personen mit MCI und AD nach Adjustierung für relevante Kovariaten (200). Eine Proof-of-Concept-Studie untersuchte die Kombination von hyperspektraler Netzhautbildgebung und OCT mit einem maschinellen Lernansatz zur Erkennung von AD (201). Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern zwar, dass ein bimodaler Bildgebungsansatz die diagnostische Genauigkeit verbessern könnte, allerdings wurde nur eine AUC von 0,74 erreicht.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass sich Amyloid-PET als wertvolles Instrument in der Diagnostik der AD mit klinischem Nutzen in allen kognitiven Stadien zeigt – von SCI über MCI bis zur manifesten AD. Studien belegen, dass Amyloid-PET die Konversion zu AD zuverlässig vorhersagen kann, während andere bildgebende Verfahren wie FDG-PET diese Aussagekraft nicht erreichen. Die hohe Korrelation zwischen Amyloid-PET und Liquor-Biomarkern, insbesondere Aβ42, legt nahe, dass beide Methoden in der Praxis austauschbar verwendet werden könnten. Tau-PET bietet zusätzliche Möglichkeiten, insbesondere zur Prognose kognitiver Veränderungen in frühen Stadien, und zeigt im Vergleich zu MRT und Amyloid-PET eine stärkere Verbindung zu kognitiven Verschlechterungen. Auch neue MRT-basierte Marker wie der API oder die Kombination aus verschiedenen Atrophie-Scores verbessern die diagnostische Genauigkeit, vor allem bei frühem Krankheitsbeginn. Allerdings beschreiben Wilde et al. 2019 dass die aktuellen „appropriate use criteria“ nicht ausreichend zwischen Personen unterscheiden, die von Amyloid-PET profitieren und solchen, die keinen Nutzen davon haben (185). Die Kriterien fokussieren sich hauptsächlich auf Personen, bei denen die diagnostische Sicherheit steigt und das Management geändert wird, vernachlässigen aber den klinischen Nutzen einer präzisen alternativen Diagnose (185). Reimand et al.

³⁵ Messung der Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht mittels optischer Kohärenztomographie (OCT).

³⁶ Messung der avaskulären Zone der Fovea mittels OCT-Angiographie.

³⁷ Die Prosakaden-Latenz bezeichnet die Zeitspanne (in Millisekunden) zwischen dem Erscheinen eines visuellen Reizes (Zielobjekts) und dem Beginn der darauf gerichteten schnellen Augenbewegung (Sakkade).

berichteten von einer 85-prozentigen Übereinstimmung der PET-Scans mit den Kriterien (184).

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) unterstreicht die Bedeutung der strukturellen und molekularen Bildgebung für die Erkennung, Differenzialdiagnostik als auch Verlaufseinschätzung. Sie empfiehlt, Amyloid-PET und Liquor-Biomarker als gleichwertige Verfahren zur Bestätigung der Amyloid-Pathologie einzusetzen, betont aber, dass der Einsatz immer im Gesamtzusammenhang der klinischen Fragestellung und unter Einbindung von Expertinnen und Experten erfolgen sollte. Die Leitlinie sieht den Nutzen insbesondere bei unklarer Diagnose und zur ätiologischen Einordnung von Gedächtnisstörungen, warnt aber vor einem routinemäßigen Einsatz ohne klare Indikation. Für die Anwendung neuer bildgebender Verfahren wie Tau-PET oder multimodale Ansätze fordert die Leitlinie eine weitere Validierung und empfiehlt, diese Verfahren vorerst nur in spezialisierten Zentren und im Rahmen eines interdisziplinären diagnostischen Prozesses einzusetzen. Die Schlussfolgerungen der Leitlinie decken sich ebenfalls hinsichtlich ophthalmologischer Bildgebung mit dem Rapid Review und verweisen auf die eingeschränkte Evidenzlage.

Insgesamt zeigen die analysierten Quellen und die Leitlinie, dass moderne Bildgebung sowie die liquorbasierten Biomarker die Diagnosesicherheit bei AD deutlich erhöhen kann – vorausgesetzt, sie wird gezielt, leitliniengerecht und im Zusammenspiel mit anderen diagnostischen Methoden eingesetzt. Perspektivisch ist davon auszugehen, dass die BBM ebenfalls eine zentrale Rolle spielen werden.

4.3.2.4 Implikationen genetischer Testung

Genetische Daten können die Interpretation blutbasierter Biomarker bei der Alzheimer-Diagnostik ergänzen und ggf. eine personalisierte Risikobewertung ermöglichen. Studien empfehlen bspw., genetische Tests nicht nur bei familiärer Vorbelastung oder frühem Erkrankungsbeginn, sondern auch bei unklarer Demenzätiologie oder besonderen klinischen Konstellationen in Betracht zu ziehen – unabhängig vom Alter (202). Dadurch soll eine zielgerichtete Entscheidung möglich werden, ob und welche weiteren diagnostischen Schritte sinnvoll sind. Darüber hinaus wird die Bestimmung des APOE Polymorphismus im Rahmen der neuerdings verfügbaren anti-Amyloid Antikörpertherapien eine zusätzliche klinische Relevanz gewinnen, da Homozygotie für das APOE-ε4-Allel aufgrund des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen (ARIA) eine Kontraindikation für die Behandlung mit diesen Substanzen darstellt (203).

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) unterstützt diesen Ansatz einerseits und empfiehlt, genetische Untersuchungen im Rahmen einer umfassenden klinischen Beurteilung einzusetzen. Sie betont, dass genetische Tests vor allem dann angebracht sind, wenn der Verdacht auf eine familiäre Form der AD besteht oder wenn die Diagnose durch klinische und biomarkerbasierte Befunde nicht eindeutig ist. Die Entscheidung für einen Gentest sollte immer individuell getroffen werden und

eine ausführliche genetische Beratung einschließen. Andererseits warnt die Leitlinie davor, genetische Diagnostik routinemäßig oder rein altersbasiert einzusetzen, und sieht ihren Mehrwert vor allem in der gezielten Abklärung komplexer oder atypischer Fälle. Damit unterstreicht sie die Bedeutung eines verantwortungsvollen, personenzentrierten Umgangs mit genetischer Information in der Alzheimer-Diagnostik.

4.3.3 Verlaufsdagnostik und Monitoring

4.3.3.1 Kognitive Verlaufsbeurteilung

Ein Teil der analysierten Studien zu kognitiven Screening-Tools schlussfolgert, dass eine Beurteilung der kognitiven Entwicklung für die Prognose und das Management der Alzheimer-Krankheit von großer Bedeutung ist (u. a. 104, 106, 109, 110, 114, 130, 137), heben aber auch hervor, dass es an Längsschnittdaten der einzelnen Testverfahren mangelt, um die Anwendbarkeit für die Verlaufsbeurteilung abzuleiten (u. a. 110, 130). Macdougall et al. 2024 untersuchten, welche Instrumente die besten Prädiktoren für die Konversion zu AD darstellen. Die Studie zeigte, dass Veränderungen der kognitiven Funktion über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr wesentlich aussagekräftiger für die Vorhersage einer AD sind als Einzelmessungen (104). Als besonders hilfreich werden dabei Tests der globalen Kognition wie MMSE und CAMCOG-R, des verbalen episodischen Gedächtnisses (LMT) und der psychomotorischen Geschwindigkeit (TMT-A) eingestuft (104). Eine weitere Studie schlussfolgert, dass Instrumente wie die YECO-Zeitskala³⁸ eine objektivere Einordnung des Krankheitsstadiums und der Progression ermöglichen und die Entwicklung personalisierter Behandlungsstrategien unterstützen können (204). Claus et al. 2023 (102) resümieren, dass der CDT bei abnormalen MMSE als Marker für die Krankheitsprogression dienen könnte und Grande et al. 2018 (114), dass der FCSRT ein geeignetes Instrument zur Vorhersage der Progression vom MCI zu AD ist (allerdings mit niedriger AUC von 0,76). Reimand et al. 2020 (184) und Mendez-Barrio et al. 2024 (106) heben hervor, dass es für eine präzise Vorhersage der Konversion von MCI zu AD eine Kombination von kognitiven Tests und weiteren diagnostischen Maßnahmen (u. a. Liquor-Biomarker, BBM) braucht. Hingegen Borland et al. 2024 (109) ein zweistufiges, auf standardisierten kognitiven Tests basierendes, Modell³⁹ zur individualisierten Vorhersage der Demenzprogression bei Personen mit leichten kognitiven Symptomen erfolgreich entwickelt und mittels Web-App umgesetzt sowie validiert haben.

³⁸ Instrument zur standardisierten Erfassung und Bewertung der Zeitdauer, die eine Person für bestimmte kognitive oder motorische Aufgaben benötigt.

³⁹ Das optimale Modell umfasste TMTB (Aufmerksamkeit/exekutive Funktion), Animal Fluency (verbale Flüssigkeit), MMSE (globale Kognition) und 10-Wörter-Liste (Gedächtnis).

4.3.3.2 Biomarker für das Monitoring

Zusammenfassend lassen die Erkenntnisse des Rapid Review erste Schlussfolgerungen zu, dass sich liquorbasierte als auch blutbasierte Biomarker und bildgebende Verfahren zum Monitoring und Einschätzung des Progressionsrisikos bzw. der Konversion von MCI zu AD mehr oder weniger eignen könnten, darunter:

- ♦ BBM: Serum-Tau-Fragmente (161), Plasma p-tau181 (143, 147, 150, 180), Plasma p-tau217 (143, 146), Plasma p-tau mit kognitiven Tests und APOE-Genotyp (158), Plasma GFAP (AUC 0,84, 143), kombinierte NDE-Synapsenproteine zeigten eine hohe Vorhersagekraft für AD (AUC = 0.88) 5-7 Jahre vor kognitiven Symptomen (143)
- ♦ liquorbasierte Marker: NfLs als Prädiktor für die Kurzzeit-Konversion in Kombination mit kognitiven Testverfahren (106) oder p-tau/A β 42 (173), A β 42/p-tau181-Ratio (173, 187, 205) sowie A β 42/Tau (187), A β 42/A β 40-Verhältnis (105) und in einer vereinzelt Studie MMP-10-Konzentration (175)

Hingegen andere sich als nicht geeignet zeigten bzw. bislang zu wenig Evidenz vorliegt (z. B. 167⁴⁰, 189). Plasma p-tau217 hat sich in mehreren Kohorten als besonders starker Prädiktor für den kognitiven Abbau bei präklinischer Alzheimer-Krankheit erwiesen und übertrifft dabei sogar etablierte Liquor-Biomarker und Amyloid-PET (143, 146). Wobei auch Amyloid-PET, p-tau/A β 42 und Tau/A β 42-Verhältnisse eine diagnostische Sensitivität von 93,7 % für die Vorhersage der Konversion zu AD zeigten (187). Eine Untersuchung schlussfolgert, dass das Verhältnis von CSF p-tau zu A β 42 ausreiche, um den Verlauf der Erkrankung mit hoher Genauigkeit vorherzusagen, und die zusätzliche Bestimmung von NfL könnte die Vorhersage der Konversion noch präzisieren (173). Die bislang hauptsächlich im Kontext klinischer Studien angewandte ATN-Klassifikation zeigte, dass besonders der A-Biomarker (Amyloid) stark mit klinischer Progression und kognitivem Abbau assoziiert ist und besonders Personen mit A+ Profilen und solche mit A–T+N+ zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko und steileren kognitiven Abbau im Vergleich zu Personen mit normalen Biomarkern (A–T–N–) (206, 207). Rosenberg et al. 2022 (208) unterstreichen die Bedeutung der sorgfältigen Auswahl von Biomarkern und Cutoffs für die ATN-Klassifikation, somit bleibt die praktische Anwendbarkeit für diagnostische und therapeutische Entscheidungen in der klinischen Praxis noch zu klären. Eine Studie zur Kurzzeit-Variabilität von BBM zeigte eine insgesamt niedrige intraindividuelle Variabilität, dies könnte sich vorteilhaft für die Erfassung individueller Veränderungen und somit der Verlaufsbeobachtung eignen. Die moderate interindividuelle Variabilität gibt jedoch Anlass zur Vorsicht in diagnostischen Kontexten.

⁴⁰ Die Studie untersuchte Plasma-Phosphatidylcholine und deren Zusammenhang bei der Progression und fanden heraus, dass einige Plasma-Phosphatidylcholine moderat verändert sind, was mit Veränderungen des Folspiegels und einer Korrelation zu Vitamin B12 einherginge. Darüber hinaus schlussfolgert die Studie, dass Veränderungen der Lipidspiegel möglicherweise nicht weiter dazu beitragen, Personen MCI mit Risiko für eine Konversion zu AD besser zu charakterisieren. Diese Erkenntnisse haben entsprechend keine Auswirkungen auf den Versorgungspfad.

Palmqvist et al. 2021 haben ein Online-Tool zur Berechnung des individuellen Risikos für die Progression zur AD entwickelt und für Forschungszwecke implementiert, dieses nutzt Plasma P-tau, einfache kognitive Tests und den APOE-Genotyp für die Vorhersage zur Progression innerhalb von 4 Jahren (<http://predictAD.app>, 158).

Als limitierend für alle Biomarker gilt, dass bislang bestätigende Längsschnittuntersuchungen mit größeren Kohorten sowie valide Verfahren und Cut-off-Werte weitgehend fehlen (nur eingeschränkte Evidenz, u. a. 205). Zudem mangelt es an Studien, die außerhalb spezialisierter Gedächtnisambulanzen durchgeführt wurden, was die Übertragbarkeit, Anwendung und Interpretation der diagnostischen Werte in der ambulanten klinischen Praxis erschwert.

4.3.3.3 Bildgebende Verfahren für die Verlaufsbeobachtung

Bildgebende Verfahren wie MRT und PET spielen ebenfalls eine wichtige Rolle im Verlauf: Veränderungen der Zirkularität (CIR), des Hippocampusvolumen und des Corpus Callosum Index (CCI) sind bereits in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit nachweisbar und entwickeln sich über den Krankheitsverlauf kontinuierlich (197, 209). Veränderungen im CIR und CCI weisen bereits im Stadium der SCI signifikante Unterschiede zu gesunden Kontrollen auf, was möglicherweise auch ein Potenzial als früher Biomarker aufzeigt (197, 210). Eine Hippocampus-Atrophie ist mit einem höheren AD-Progressionsrisiko verbunden (195, 209), korreliert mit einzelnen kognitiven Testverfahren (128, 130), Plasma t-tau181 zeigte Assoziationen mit reduzierten Hippocampusvolumina (211) Plasma p-tau181 konnte in einer weiteren Studie die Progression über ein Jahr vorhersagen (130). Neuropsychologische Messungen, insbesondere Verarbeitungsgeschwindigkeit und allgemeines Gedächtnis, sind weitere Prädiktoren (210). MRT-Messungen des medialen Temporallappens erwiesen sich zwar auch als signifikante Prädiktoren, ihre diagnostische Genauigkeit war jedoch geringer (210). Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass die Kombination von neuropsychologischen Tests und MRT-Messungen die diagnostische Genauigkeit nicht wesentlich gegenüber neuropsychologischen Tests allein verbesserte (210). MRT zur Messung der kortikalen Mikrostruktur wurden von Torso et al. 2024 (212) untersucht, um kortikaler Diffusivitätsmaße als sensitive Neurodegeneration-Marker (N-Marker) im Hinblick auf den Mehrwert der diagnostischen Genauigkeit zu testen und den zusätzlichen Nutzen von Neurodegeneration-Markern (N) zu den etablierten Amyloid (A) und Tau (T) Biomarkern zu evaluieren. Die Studie zeigte einen positiven prädiktiven Wert (90,91% der MCI A+T+ konvertierten zu Demenz) bei den AT-Biomarkern, allerdings einen schlechten negativen prädiktiven Wert bei A-T- Betroffenen. Durch das Hinzufügen des N-Markers verbesserte sich der negative prädiktive Wert und die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass dadurch prognostische Informationen, insbesondere bei Personen ohne Amyloid- und Tau-Pathologie identifiziert werden können (212).

Amyloid-PET zeigt eine hohe diagnostische Genauigkeit und ein positiver Amyloid-Status war in einer Studie prädiktiv für longitudinale kognitive Funktionen mit stärkerem Rückgang (183). Unter Berücksichtigung der bereits beschriebenen Einschränkungen der diagnostischen Interventionen, heben van der Doelen et al. 2022 (191) hervor, dass mit der Verfügbarkeit einer wirksamen krankheitsmodifizierenden Behandlung die Rolle der [18F]flutemetamol-PET-Bildgebung noch wichtiger werden könnte. Die Kombination aus [18F] FDG-PET und [11C] PIB-PET, sagte die Konversion zu AD bspw. signifikant voraus ($p < 0,05$) (188).

Darüber hinaus untersuchten Scheijbeler et al. 2022 (213) die Magnetoenzephalographie (MEG) als nicht-invasive Technik zur Messung neuronaler Aktivität zur Differentialdiagnostik verschiedener Demenztypen und schlussfolgerten, dass mehrere M/EEG-Biomarker, hauptsächlich im Beta- und Theta-Band, die Konversion von MCI zu AD vorhersagen könnten. Aufgrund der Limitationen der Studie und kleinen Stichprobe bedarf es aber zunächst weiterer längsschnittlicher Untersuchungen. Gaubert et al. 2025 (209) untersuchten die MEG-Spektralleistung im Bereich von 16-38Hz, welche von den Autorinnen und Autoren als ein robuster, auf Gehirnaktivität basierender Biomarker-Kandidat zur Vorhersage von kognitivem Abbau und AD-Progression eingestuft wurde. Die MEG-Messungen lieferten komplementäre Informationen zu konventionellen Metriken wie dem MMSE-Score und strukturellen MRT-Gehirnmessungen (209). Zudem leiten die Autorinnen und Autoren das Potenzial zur Überwachung der Wirksamkeit von amyloid-senkenden Therapien durch Bereitstellung eines physiologischen Maßes zwischen Amyloid-Biomarkern und klinischen Skalen ab, was in Anbetracht der Nebenwirkungen (ARIA) bedeutsam sein kann (209). Scheijbeler et al. 2022 entwickelten zur Unterscheidung von Demenztypen ein Multi-Klassen-Klassifikationsrahmen basierend auf MEG. Ein Potenzial wurde zur Unterscheidung zwischen AD, DLB und FTD aufgezeigt, jedoch mit einer breiten Range hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität (213). Für die klinische Praxis und nationale Versorgungslandschaft werden diese Marker, u. a. aufgrund der Verfügbarkeit der Geräte, bisherigen vorrangigen Anwendung im Forschungskontext und ausstehenden längsschnittlichen Untersuchungen, eine nachrangige Rolle spielen.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) betont die Bedeutung einer regelmäßigen, standardisierten Verlaufsbeurteilung sowohl kognitiv als auch biomarkerbasiert. Sie empfiehlt, Veränderungen im kognitiven Status systematisch zu dokumentieren und bei der Behandlungsplanung zu berücksichtigen. Für das Monitoring mit Biomarkern gilt, dass diese immer im Kontext weiterer klinischer und bildgebender Befunde interpretiert werden sollten und die Einbindung von Fachleuten für Biomarker-Diagnostik unerlässlich ist. Bildgebende Verfahren werden in der Leitlinie als wichtige Instrumente zur Differenzialdiagnose und Verlaufsbeobachtung anerkannt, wobei die Wahl der Methode an die jeweilige Fragestellung und das Stadium angepasst werden sollte. Die Leitlinie hebt die Relevanz eines multimodalen, individuellen Ansatzes für die Verlaufsbeurteilung bei AD hervor.

4.3.4 Diagnostische Pfade und Programme in der Alzheimer-Diagnostik

Die Literatur empfiehlt zunehmend mehrstufige diagnostische Pfade für die effektive Früherkennung und Diagnose der Alzheimer-Krankheit (wie bereits in den vorherigen Abschnitten erwähnt). Hilsabeck et al. 2024 (95) fassen die Ergebnisse einer Expertenarbeitsgruppe zusammen, die auf ein zentrales Problem bei der Früherkennung kognitiver Beeinträchtigungen im höheren Lebensalter hinweisen: Bis zu 60 % der Demenzfälle bleiben bei Hausärztinnen und Hausärzten unerkannt. Ein mehrstufiger Ansatz wird im Konsens empfohlen, beginnend mit einer Risikostratifizierung, gefolgt von einem kognitiven Screening und anschließender gestuften Diagnostik für Personen mit positivem Screening (95). Angesichts der erwarteten Zunahme kognitiver Beeinträchtigungen und Entwicklungen wie der kürzlich erfolgten Zulassung neuer Medikamente zur Behandlung früher AD, werden aber auch Lösungen benötigt, um eine erhöhte klinische Arbeitsbelastung zu bewältigen (95). Zudem schlussfolgern die Expertinnen und Experten, dass eine erfolgreiche Implementierung eines diagnostischen Pfades die Aktivierung von drei Interessengruppen erfordert: Gesundheitssysteme, Gesundheitsteams sowie Betroffene und ihre Familien. Besonders wichtig sind Strategien, die auf gesundheitliche Ungleichheiten abzielen (95). Die Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline (214) bietet einen umfassenden, evidenzbasierten Rahmen für die diagnostische Evaluation von AD und verwandten Störungen. Die Leitlinie betont ebenfalls die Bedeutung einer strukturierten Herangehensweise, die eine klinische Evaluation mit gezielten diagnostischen Tests kombiniert, um den kognitiven Status zu charakterisieren, die zugrundeliegende Hirnerkrankung zu identifizieren und optimale Versorgungspläne zu entwickeln. Die Autorinnen und Autoren postulieren, dass der diagnostische Prozess zu einem mehrgleisigen Plan führen sollte, um Symptome zu behandeln, Risikofaktoren zu identifizieren und zu reduzieren, pflegerische und psychosoziale Unterstützung zu bieten sowie aktuelle und zukünftige Versorgungsbedürfnisse zu überwachen (214).

Das Cognition in Primary Care Program (94), bestehend aus Schulungen für Primärversorger und Tools zur Früherkennung von AD und verwandten Störungen, wurde erfolgreich in 14 Primärversorgungskliniken implementiert und als umsetzbar und vorteilhaft bewertet. Die Studie zeigt, dass eine Bildungsintervention in Kombination mit praktischen EHR-Tools⁴¹ das Vertrauen und die Bereitschaft der Primärversorgenden zur Durchführung kognitiver Beurteilungen erhöhen kann. Das Programm führte zu einer signifikanten Steigerung der durchgeführten kognitiven Tests und der Anzahl neuer MCI-Diagnosen. In Deutschland sind ähnliche Projekte bereits in der Verstetigung: Das ALFie-Projekt (Alzheimer – Leitliniengerechte Früherkennung in Köln) ist ein innovatives Pilotvorhaben zur Verbesserung der Alzheimer-Frühdiagnostik und -versorgung (<https://alzheimer-versorgung.org/FrontEnd>). Es basiert auf der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ und schafft eine digitale, sektorenübergreifende Plattform, die Haus- und Fachärztinnen und Fachärzte, Beratungsstellen sowie Betroffene und Angehörige vernetzt.

⁴¹ digitale Systeme zur Verwaltung und zum sicheren Austausch von Gesundheitsdaten

ALFie digital ermöglicht die koordinierte Terminbuchung, standardisierte Diagnostik und Begleitung entlang eines einheitlichen Versorgungspfads mit dem Ziel, Versorgungslücken zu schließen, die Diagnostik zu beschleunigen und die Behandlungsqualität zu erhöhen. Durch verbesserte Kommunikation, transparente Versorgungsschritte und digitale Schnittstellen wird eine effektivere und patientenorientierte Betreuung erreicht, die über Köln hinaus als Modell für die Alzheimer-Versorgung dienen soll.

Die MOPEAD-Studie demonstriert, dass webbasierte Präscreening-Tools ein effektives Mittel zur Identifizierung nicht diagnostizierter Demenzfälle darstellen können (215). Durch den Einsatz verschiedener Online-Marketingstrategien konnten mehr als 2.700 ältere Personen für die Teilnahme gewonnen werden, wobei etwa 37 % der abgeschlossenen Präscreenings auf kognitive Beeinträchtigungen hingen. Über die Hälfte der klinisch evaluierten Personen erhielt eine MCI- oder Alzheimer-Diagnose, was die Effektivität des Ansatzes unterstreicht (215). Andere Ansätze zur Identifikation von potenziell Betroffenen bzw. Risikogruppen untersuchten das Inanspruchnahmeverhalten in der Versorgung auf Basis von Routinedaten (216, 217) oder den Einfluss der häuslichen Versorgung (218). Xu et al. 2024 (216) analysierten dazu retrospektiv Daten die klinische Versorgung im Zeitraum von zwei Jahren vor Diagnosestellung, um Versorgungsmuster und deren Beeinflussung durch soziodemografische Merkmale zu identifizieren. Von insgesamt sechs distinkten Behandlungsverläufen zeigte sich, dass fast die Hälfte (45,9 %) aller Personen nur einen einzelnen Primärversorgungsbesuch etwa einen Monat vor Diagnosestellung hatten. Soziodemografische Faktoren wie Alter, Geschlecht, Wohnort und bei Frauen auch die ethnische Zugehörigkeit beeinflussen diese Versorgungsmuster signifikant (216). Ort der Diagnosestellung war überwiegend das fachärztliche Setting (48,4 %), gefolgt von hausärztlichem Setting (28,1 %) und während eines Krankenhausaufenthaltes (14,5 %) (216). Allerdings hatten mehr als 50 % der Betroffenen vor der Diagnosestellung einen oder mehrere Primärversorgungsbesuche, was die entscheidende Rolle der Primärversorgung bei der Diagnosestellung hervorhebt. Xu et al. 2024 (216) resümieren ebenfalls, dass es zusätzliche Schulungen für Primärversorger geben sollte sowie integrierte Versorgungsmodelle. Grande et al. 2022 (217) entwickelten einen klinischen Algorithmus zur Identifikation von prädiktiven Variablen von Betroffenen, um ein automatisiertes Risikomodell abzuleiten. Die Autorinnen und Autoren entwickelten erfolgreich ein prädiktives Modell für das 15-Jahres-Risiko basierend auf Routinedaten mit einer AUC von 0,73 bei Personen über 60 Jahren und schlussfolgern, dass der größte Vorteil dieses Scores in seiner automatisierten Anwendung ohne zusätzlichen Screening-Aufwand für die Hausärztinnen und Hausärzte darstellt, was ihn zu einem Werkzeug für die Früherkennung machen könnte (217). Weitere Einzelstudien untersuchten die Potenziale von maschinellem Lernen in Verbindung mit der strukturierten Auswertung von Patientendaten und/oder Routinedaten zur Identifikation von Risikopersonen im kommunalen Setting bei unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen und sozioökonomischen Status (109, 213, 219–222). Burgdorf et al. 2023 (218) evaluierten, wie häusliche Gesundheitsdienstleister ältere Erwachsene mit kognitiven Beeinträchtigungen identifizieren können, um sie

frühzeitig mit Unterstützungsressourcen zu verbinden und ihre Versorgung zu verbessern. Durch die systematische Nutzung kognitiver Bewertungsinstrumente konnten Personen mit frühen oder nicht diagnostizierter AD identifiziert werden, was die wichtige Rolle der häuslichen Versorgung (u. a. durch Pflegefachpersonen) im Kontext frühzeitiger Interventionen, gezielten Überleitung im Versorgungssystem und in Unterstützungsangeboten sowie entsprechendes Schulungsangebot für diese Gesundheitsfachberufe aufzeigt (218). Ergänzend zeigen die Ergebnisse einer Übersichtsarbeit von Romano et al. 2020 (223), dass eine erhebliche Variation in der diagnostischen Genauigkeit durch Primärversorger (19-81%) besteht. Die nicht oder zu spät gestellte Diagnose resultiert laut der Analysen aus dem Zusammenspiel von organisatorischen, anbieter- und personenbezogenen Faktoren (223). Die Hauptbarrieren umfassen mangelnde Unterstützungsangebote, unzureichende diagnostische Fähigkeiten der Versorger und komplexe Komorbiditäten bei Betroffenen. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass komplexe Interventionen notwendig sind, die alle Ebenen des Gesundheitssystems berücksichtigen und somit die Relevanz von strukturierten, mehrstufigen diagnostischen Pfaden hervorhebt (223). Laut den Autorinnen und Autoren wären Pflegefachpersonen ideal positioniert, um bei der Früherkennung eine führende Rolle zu übernehmen, benötigen jedoch bessere Unterstützung durch organisatorische Strukturen und Ressourcen (223).

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) bestätigt und konkretisiert diesen Ansatz für die Versorgung in Deutschland. Sie empfiehlt ausdrücklich, die Diagnostik von Demenzen und insbesondere der Alzheimer-Krankheit als mehrstufigen Prozess zu gestalten. Dazu gehören eine strukturierte Anamnese und Risikoeinschätzung, der Einsatz validierter kognitiver Screening-Tests, eine weiterführende neuropsychologische Diagnostik bei Auffälligkeiten sowie die gezielte Anwendung bildgebender und biomarkerbasierter Verfahren zur Differentialdiagnose und Sicherung der Ätiologie. Die Leitlinie hebt hervor, dass die Auswahl und Reihenfolge der diagnostischen Maßnahmen sich am individuellen Risikoprofil, an der klinischen Fragestellung und an der Verfügbarkeit von Ressourcen orientieren soll. Innovative Ansätze wie webbasierte Präscreening-Tools oder strukturierte Programme zur Unterstützung der Primärversorgung, wie sie in internationalen Studien erfolgreich erprobt wurden, werden von der S3-Leitlinie als vielversprechende Ergänzungen gesehen – insbesondere zur Steigerung der Diagnoserate und zur besseren Erreichbarkeit bislang unterversorgter Gruppen. Insgesamt unterstreicht die Leitlinie, dass ein gestuftes, strukturiertes und interdisziplinär abgestimmtes Vorgehen die Grundlage für eine zeitgemäße, effektive und personenzentrierte Diagnostik der AD bildet.

4.3.5 Zusammenfassung und Einordnung

Die analysierten Quellen betonen erneut, dass die hohe Anzahl an nicht diagnostizierten Fällen eine erhebliche Herausforderung darstellt. Die CADDY-Studie ist eine der größten Untersuchung zu nicht diagnostizierter Demenz und zeigte, dass

zwischen 2008 und 2013 der Anteil der Menschen mit Demenz, die eine hausärztliche Diagnose erhielten, von etwa 35 % auf 43 % anstieg, mit einer durchschnittlichen Verzögerung von 3,5 Jahren zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose (218). Besonders auffällig ist, dass vor allem Gedächtnisstörungen zu einer Diagnose führten, während andere kognitive Beeinträchtigungen häufig unerkannt blieben (218). In den analysierten Studien wird überwiegend ein mehrstufiger Ansatz empfohlen, beginnend mit der Risikostratifizierung, gefolgt von einem ersten kurzen kognitiven Screening und bei positiven Ergebnissen gefolgt von einer mehrstufigen strukturierten Bewertung im Verlauf. Die internationalen Quellen zeigen, dass die Integration blutbasierter Biomarker in bestehende Screening-Strategien weniger invasiv die diagnostische Genauigkeit verbessern könnte sowie den Zugang erleichtern. Beispielsweise wird ein Zwei-Schwellenwert-Ansatz für Plasma p-tau181 empfohlen, um die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen und die Anzahl umfangreicher Biomarker-Tests zu reduzieren. Blut-p-tau181 und NfL zeigen ähnliche prädiktive Fähigkeiten wie ihre CSF-Äquivalente, was ihre potenzielle Verwendung als weniger invasive Alternative unterstützt. Die analysierten Studien schlussfolgern darüber hinaus, dass Amyloid-PET als diagnostisches Instrument in der klinischen Praxis betrachtet werden sollte, insbesondere bei diagnostischer Unsicherheit und zur frühen ätiologischen Einordnung von Gedächtnisstörungen. Insgesamt zeigt sich die Relevanz, dass eine zeitnahe Diagnose mit hoher Sicherheit vor allem in Hinblick auf den Einsatz möglicher krankheitsmodifizierender Therapien steigt. Die Autorinnen und Autoren unterschiedlicher Studien schlussfolgern darüber hinaus, dass die Implementierung des ATN-Systems, ursprünglich als Forschungsrahmen entwickelt, auch klinisch relevant sein könnte, besonders für die individualisierte Risikoprofilierung. Eine vereinfachte Kategorisierung in 3 Gruppen (normale AD-Biomarker, Alzheimer-Kontinuum, nicht-AD-pathologische Veränderung) könnte für die klinische Praxis sinnvoll sein.

Mit der zunehmenden Verfügbarkeit krankheitsmodifizierender Behandlungen für AD wird die Bedeutung der Früherkennung also weiter zunehmen. Die Kombination aus digitalen kognitiven Messungen und BBM könnte besonders wirksam sein, um subtile kognitive Veränderungen zu erfassen, die mit frühen AD-Pathologien korrelieren. Für die zukünftige Implementierung in der klinischen Praxis wird die Etablierung kombinierter diagnostischer Strategien empfohlen, sobald BBM für den routinemäßigen klinischen Einsatz verfügbar werden sollten. Die Primärversorgung scheint dabei eine Schlüsselrolle zu spielen, um effizient Personen zu identifizieren, die von einer spezialisierten Diagnostik und potenziellen Behandlung profitieren könnten. Studien demonstrieren, dass ein datengesteuerter, stufenweiser Ansatz mit einem computergestützten Entscheidungshilfesystem die Effizienz der Demenzdiagnostik verbessern kann, ohne die diagnostische Genauigkeit zu beeinträchtigen. Andere Quellen untersuchen den Einsatz digitaler kognitiver Screening-Tools als ersten Schritt die Belastung für die Primärversorgung zu reduzieren und sicherzustellen, dass nur geeignete Personen an Gedächtnisambulanzen überwiesen werden. Die Studien schlussfolgern auch, dass die erfolgreiche Implementierung verbesserter Früherkennungsstrategien die

Aktivierung von Interessengruppen erfordert: Gesundheitssysteme, Gesundheitsteams sowie Betroffene und ihre Angehörigen. Darüber hinaus machen bevölkerungsbasierte Untersuchungen auf die Bedeutung von Maßnahmen aufmerksam, die gesundheitliche Ungleichheiten zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen adressieren – etwa durch die Verbesserung des Zugangs zu diagnostischen Verfahren.

4.4 Prävention bzw. präventive Strategien

Prävention spielt eine zunehmend wichtige Rolle im Umgang mit der AD. Wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass verschiedene modifizierbare Risikofaktoren – wie Lebensstil, Bildung, Ernährung, Bewegung und kardiovaskuläre Gesundheit – Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung haben können. Präventive Ansätze zielen darauf ab, individuelle Risikofaktoren zu reduzieren, Schutzfaktoren zu stärken und so das Risiko für AD zu senken oder den Krankheitsbeginn zu verzögern. Dabei kommen unterschiedliche Präventionsstrategien zum Einsatz, die sowohl auf individueller Ebene (z. B. gesundheitsfördernde Verhaltensweisen) als auch auf struktureller Ebene (z. B. Aufklärung, Beratung und kommunale Präventionsprogramme) ansetzen. Für einen Versorgungspfad sind solche präventiven Maßnahmen von hoher Bedeutung: um bspw. Aufklärung zu betreiben und zu sensibilisieren oder aber auch um bereits Betroffene und ihre Angehörigen frühzeitig zu unterstützen. Die aktuellen Ergebnisse der Lancet-Kommission 2024 verdeutlichen, dass die Prävention der Alzheimer-Demenz (AD) einen entscheidenden Stellenwert in der Gesundheitsforschung und -politik einnimmt (224). Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass etwa die Hälfte aller Demenzen durch die konsequente Modifikation von vierzehn spezifischen Risikofaktoren über die gesamte Lebensspanne potenziell vermeidbar oder signifikant verzögerbar ist. Die Präventionspotenziale erstrecken sich dabei über alle Ebenen: Primärprävention (Verhinderung von Erkrankungsbeginn), Sekundärprävention (Früherkennung und Verzögerung der Progression) und Tertiärprävention (Verhinderung von Komplikationen und Erhalt der Lebensqualität). Damit rückt die lebensphasenübergreifende Prävention mit multiplen, individuell und gesellschaftlich adressierten Ansätzen in den Mittelpunkt, wodurch sich neue Handlungsfelder für Bildungs-, Sozial- und Gesundheitssysteme eröffnen.

4.4.1 Beschreibung der Quellen

Insgesamt wurden 20 der 442 identifizierten Quellen der Kategorie Prävention zugeordnet und analysiert. Die meisten Quellen stammen aus den Jahren 2020 und 2023 (jeweils $n = 4$; 20 %). Der Großteil wurde in den USA ($n = 5$; 25 %) oder in Deutschland ($n = 4$; 20 %) durchgeführt. Die eingeschlossenen Studien sind überwiegend dem Evidenzgrad IIb (Kohortenstudien: $n = 8$; 40 %) und Ib (Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie: $n = 5$; 25 %) zuzuordnen und vom Typus Beobachtungsstudie ($n = 7$; 35 %). Das Studiendesign ist überwiegend den Längsschnitt- ($n = 6$; 30 %) und Querschnitterhebungen ($n = 3$; 15 %) sowie RCTs ($n = 3$; 15 %) zuzuordnen. Die Studienpopulationen variieren und adressieren innerhalb

der Studien häufig mehr als eine Zielgruppe (im Mittel 2,2 Zielgruppen je Quelle). Überwiegende Zielgruppen der Untersuchungen sind Menschen ohne AD oder anderen Demenzerkrankungen (29,5 %) und Menschen mit AD (18,2 %). Der überwiegende Anteil der Quellen wurde im Setting der haus- und fachärztlichen Versorgung (30,4 %), bei in der Häuslichkeit lebenden Personen (26,1 %) und Gedächtnisambulanzen (17,4 %) durchgeführt.

Die geringere Anzahl der Alzheimer-spezifischen identifizierten Studien zeigt möglicherweise, dass sich der Forschungsschwerpunkt in den vergangenen Jahren (bspw. aufgrund der Entwicklungen der krankheitsmodifizierbaren Therapien) verschoben hat. Zudem könnte dies auch ein Beleg dafür sein, dass präventive Ansätze zur Reduktion des Erkrankungsrisikos zwar zunehmend erforscht werden, bislang jedoch noch nicht mit ausreichend hoher Evidenz belegt und veröffentlicht sind. Andererseits wird vor allem mit der Veröffentlichung der Lancet-Kommission deutlich, wie weit die Erkenntnisse in dem Feld vorangeschritten sind. Es ist trotz dessen nicht auszuschließen, dass die wissenschaftliche Evidenzlage zu präventiven Maßnahmen im Kontext der AD im Vergleich zu anderen Forschungsbereichen weiteren Forschungsbedarf aufzuzeigen. Die nachfolgenden Abschnitte sollen einen zusammenfassenden Einblick in die Erkenntnisse veranschaulichen, um die abschließenden Implikationen für den zu entwickelnden Versorgungspfad evidenzbasiert zu unterstützen.

4.4.2 Erkenntnisse entlang der Präventionsebenen

Frühzeitige und lebenslange Prävention stellt einen zentralen Ansatz zur Verringerung des Alzheimer- und Demenzrisikos dar (224). Die Primärprävention beginnt bereits vor Ausbruch der Erkrankung und umfasst laut Livingston et al. 2024 (224) Maßnahmen wie eine umfassende Bildung für alle Kinder, die Förderung kognitiver Aktivitäten sowie eine gesunde Ernährung und regelmäßige Bewegung von Kindheit an. Sekundärprävention setzt mit früher Identifikation und gezielten Interventionen an, darunter der Zugang zu Hörhilfen, regelmäßige Blutdruck- und Cholesterinkontrollen im mittleren Erwachsenenalter, der Abbau sozialer Isolation sowie die frühzeitige Behandlung von Depressionen (224). Nach Diagnosestellung fokussiert die Tertiärprävention auf individuelle, multimodale Therapien, um kognitive und körperliche Funktionen zu erhalten, Angehörige zu unterstützen und mittels medikamentöser sowie psychosozialer Maßnahmen Symptome zu kontrollieren und die Lebensqualität zu verbessern (ebd.).

4.4.2.1 Primärprävention

Die Primärprävention umfasst in den analysierten Quellen verschiedene Lebensstilinterventionen, die zur Reduktion des Erkrankungsrisikos beitragen können. Die körperliche Aktivität als präventive Maßnahme wurde in mehreren Studien untersucht. Regelmäßige aerobe körperliche Aktivität zeigte dabei ein Potenzial mit einer Risikoreduktion von bis zu 40 % (225). Sowohl die WHO als auch australische Richtlinien empfehlen wöchentlich 150 Minuten moderate aerobe Aktivität oder

alternativ 75 Minuten intensive körperliche Betätigung (225). Moderate aerobe Aktivität wird dabei definiert durch eine selbstbewertete Intensität von fünf bis sechs auf einer Skala bis 10, drei bis sechs metabolische Äquivalente oder eine nachhaltige Erhöhung von Herzfrequenz, Atmung und Körpertemperatur. Als Beispiele für moderate Intensität werden schnelles Gehen, Tanzen, Gartenarbeit und Wassergymnastik genannt (225). Die LIFE-Studie zeigte zudem, dass strukturierte körperliche Aktivität das Risiko für kognitive Fragilität um 21 % senkt (226). Das LIFE-Protokoll umfasste ein strukturiertes 2-Phasen-Programm mit einer Intensivphase (2x wöchentlich unter Anleitung für 4 Monate) und einer Erhaltungsphase (2x monatlich unter Anleitung plus selbstständiges Training). Der Kern des Trainings bestand aus moderatem Gehtraining (150 Min./Woche) mit progressiver Steigerung von Dauer und Intensität, ergänzt durch Krafttraining für Beine und Oberkörper mittels Therabändern und Gewichtsmanschetten. Zudem wurden Flexibilitäts- und Gleichgewichtsübungen zur Sturzprävention eingesetzt. Das Ziel war 30 Minuten moderate Aktivität an mindestens 5 Tagen pro Woche plus 10 Minuten Kraft-, Flexibilitäts- und Gleichgewichtstraining (2x/Woche).

Bei Ernährungsinterventionen zeigen sich differenziertere Ergebnisse – eine Längsschnittstudie über 20 Jahre fand keine signifikanten Zusammenhänge zwischen schwedischen Ernährungsempfehlungen oder einer modifizierten mediterranen Ernährung und dem Demenzrisiko (227). Interessanterweise könnten geschlechtsspezifische Unterschiede eine Rolle spielen, wobei moderater Rotweinkonsum bei Männern möglicherweise einen protektiven Effekt hat, bei Frauen hingegen nicht (228).

Multifaktorielle Ansätze wie die FINGER-Studie⁴², die Ernährungsberatung, körperliche Aktivität, kognitives Training und vaskuläres Risikomanagement kombinierte, zeigten signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit gemessen mit einer neuropsychologischen Testbatterie (226). Besonders wirksam war diese Intervention bei APOE ε4-Trägern, die genetisch ein erhöhtes Risiko für AD aufweisen. Ein weiterer Ansatz ist das MAPT-Protokoll (Multidomain Alzheimer Preventive Trial), welches Ernährungsberatung, körperliche Aktivität, kognitive Stimulation und die Kombination mit oder ohne Omega-3-Fettsäuren in vier Studienarmen untersuchte (226). Dieser Ansatz war effektiver bei Hochrisikopersonen (CAIDE ≥6) und Amyloid-positiven Individuen.

⁴² Das FINGER-Protokoll (Finnish Geriatric Intervention Study) kombinierte mehrere Interventionskomponenten: [1] Ernährungsberatung: Mediterrane Diät mit Betonung von Gemüse, Obst, Vollkornprodukten, gesunden Fetten (Olivenöl, Fisch) und reduziertem Konsum von rotem Fleisch und gesättigten Fetten; [2] Körperliche Aktivität: Kombination aus 2-3 wöchentlichen Trainingseinheiten mit progressivem Krafttraining (1-3 Sätze, 8-10 Wiederholungen) und Ausdauertraining mit steigender Intensität (von 40-60% bis 60-85% der maximalen Herzfrequenz); Kognitives Training: Computergestützte Übungen zur Verbesserung von Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis, ergänzt durch Gruppenaktivitäten; [3] Vaskuläres Risikomanagement: Regelmäßiges Monitoring und Management von Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Diabetes; [4] Soziale Aktivität: Gruppeninterventionen zur Förderung sozialer Interaktion.

Im Bereich der beruflichen kognitiven Anforderungen wurden Interventionen zur Steigerung der kognitiven Reserve entwickelt, die komplexe kognitive Aufgaben in Arbeitsabläufe integrierten und den Zugang zu Bildungs- und Trainingsangeboten am Arbeitsplatz förderten. Besondere Aufmerksamkeit galt Personen mit genetischem Risiko (APOE- ϵ 4-Träger), wobei die Kombination mit anderen protektiven Lebensstilfaktoren für maximalen Nutzen empfohlen wurde (229). Personen mit höherem OCRS (Occupational Cognitive Requirements Score⁴³) zeigten eine abgeschwächte Assoziation zwischen Alzheimer-Pathologie und kognitiver Funktion, was auf den Schutzeffekt der kognitiven Reserve hindeutet – also die aktive Anpassung kognitiver Prozesse an Pathologien (229).

Im Bereich des Risikofaktormanagements liefert die SPRINT MIND-Studie Evidenz dafür, dass intensive Blutdrucksenkung die Inzidenz leichter kognitiver Beeinträchtigungen signifikant verringert (14,6 vs. 18,3 Fälle pro 1000 Personenjahre) (226). Das SPRINT MIND-Protokoll konzentrierte sich auf Blutdruckkontrollen mit systolischem Zielwert von <120 mmHg versus Standardtherapie mit <140 mmHg und der Anpassung der antihypertensiven Medikation unter besonderer Beachtung von Nierenfunktion und orthostatischer Hypotonie als potenzielle Nebenwirkungen. Ein weiterer Ansatz ist das preDIVA-Protokoll (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care), welches u. a. vierteljährliche umfassende vaskuläre Risikobewertung, Blutdruckkontrollen mit Zielwerten von <140/90 mmHg (bei Diabetes <130/80 mmHg), Management von Dyslipidämie nach nationalen Richtlinien, Glukosemanagement und Diabeteskontrolle, Beratung zur körperlichen Aktivität (≥ 30 Minuten 5x/Woche) sowie Raucherentwöhnung und Gewichtsmanagement beinhaltete (226). Dieser Ansatz war wirksamer bei Personen ohne bisherige kardiovaskuläre Erkrankungen, was den Wert früher Prävention unterstreicht.

Auch spezifische Impfungen spielen möglicherweise eine Rolle in der Primärprävention, wenn auch bislang weder Teil der WHO-Empfehlungen als die der Lancet-Kommission. Eine Meta-Analyse zeigte eine 35-prozentige Reduktion des Demenzrisikos bei Personen, die gegen Influenza (HR: 0,74), Herpes Zoster-Virus (VZV; HR: 0,69) und Hepatitis B (HR: 0,82) geimpft waren (230). Eine spezifische Herpes-Zoster-Impfung als Infektionspräventionsmaßnahme zeigte in einer Studie einen signifikanten Effekt auf die Demenzzinzidenz, der aber erst nach mehr als einem Jahr nach der Impfung auftrat (231). Dies stimmt zwar mit der Hypothese überein, dass die Wirkung auf VZV-Reaktivierungen dem Demenzeffekt vorausgeht, jedoch ist diese Erkenntnis, aufgrund von begrenzter Wirksamkeit und Erhältlichkeit in Deutschland für den Versorgungspfad nachrangig zu betrachten. Meta-Analysen zu Influenza-Impfung zeigten hingegen eine 29 bis 31-prozentige Reduktion im Demenzrisiko (230). Obwohl aktuelle Studien und Meta-Analysen auf einen Zusam-

⁴³ Der Occupational Cognitive Requirements Score (OCRS) ist ein standardisiertes Maß für die kognitiven Anforderungen, die in einem bestimmten Beruf typischerweise erforderlich sind. Die Entwicklung des OCRS basiert auf den Daten des US-amerikanischen Occupational Information Network (O*NET), das eine Vielzahl von Aspekten zu Tätigkeiten und Qualifikationen verschiedener Berufe dokumentiert.

menhang zwischen bestimmten Impfungen und einer Reduktion des Demenzrisikos hinweisen, ist die Evidenz für diese präventive Wirkung noch nicht abschließend bewertet, sodass weiterer Forschungsbedarf besteht – auch um die Wirkmechanismen vollständig zu verstehen, um die tatsächliche Relevanz und den möglichen Stellenwert von Impfstrategien in der Demenzprävention fundiert einzuordnen. In Bezug auf die Entwicklung des Versorgungspfades sind diese Erkenntnisse zunächst nachrangig zu bewerten, da bislang spezifische Evidenz zur AD fehlt und die analysierten Studien überwiegend die Inzidenz aller Demenzformen in den untersuchten Populationen berücksichtigen.

4.4.2.2 Sekundärprävention

Im Bereich der Sekundärprävention spielen Screenings und Früherkennung eine zentrale Rolle. Die American Diabetes Association empfiehlt ein jährliches Demenz-Screening für Personen ab 65 Jahren mit Diabetes (232). Das MOPEAD-Projekt implementierte vier komplementäre Prescreening-Strategien zur Identifikation möglicher nicht diagnostizierter Personen über verschiedene Zugangswege (233):

- ♦ RUN 1: Das webbasierte Prescreening nutzte Online-Marketing-Kampagnen, um Personen auf eine Webplattform zu leiten, wo sie Informationen über Alzheimer erhielten und mit zwei Tests der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) auf kognitive Einschränkungen untersucht wurden. Diese Methode erreichte tendenziell jüngere Teilnehmende mit einem Durchschnittsalter von 70,1 Jahren und einem hohen Frauenanteil.
- ♦ RUN 2: Die Open House Initiative bot in Memory-Kliniken kostenlose kognitive Screenings ohne ärztliche Überweisung an, wobei Tests wie der MMSE und der FCSRT verwendet wurden. Diese Initiative erreichte eher kognitiv beeinträchtigte Personen (höchste MMSE-Werte im Vergleich (Durchschnitt 28,1) und die höchste Rate an subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen (39,2 %).
- ♦ RUN 3: Die Primary Care-basierte Initiative implementierte ein Protokoll zur Früherkennung kognitiver Beeinträchtigungen in Hausarztpraxen und erreichte tendenziell ältere Teilnehmende mit einem Durchschnittsalter von 74,0 Jahren und hatten eine 46 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis im Vergleich zum webbasierten Prescreening.
- ♦ RUN 4: Die Initiative richtete sich an Personen mit Diabetes mellitus, die ein bekanntes erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen haben. Diese Gruppe zeigte die niedrigsten MMSE-Werte (Durchschnitt 27,1) und hatten eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit (OR 2,24) für ein positives Ergebnis im Vergleich zum webbasierten Screening.

Bei bereits bestehenden kognitiven Störungen können gezielte Interventionen den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Die FINALEX-Studie implementierte zwei Arten von Trainingsgruppen für Menschen mit kognitiven Einschränkungen:

gruppenbasiertes Training in Tageszentren oder ähnlichen Einrichtungen, um soziale Interaktion zu ermöglichen und individuelles Training im häuslichen Umfeld, das auf die spezifische Wohnumgebung zugeschnitten war (234). Das multimodale Trainingsprogramm umfasste Krafttraining zur Stärkung der Muskulatur, Gleichgewichtstraining zur Verbesserung der Stabilität, Ausdauertraining zur Förderung der kardiovaskulären Gesundheit und Multitasking-Übungen zur Förderung kognitiver Funktionen. Spezifische Übungen beinhalteten Fahrradergometer-Training, Nordic Walking, Treppensteigen und das Aufheben von Gegenständen vom Boden. Das Training wurde unter Anleitung von Physiotherapeuten mit hoher Intensität über ein Jahr durchgeführt und individuell an die Fähigkeiten und Einschränkungen der Teilnehmer angepasst. Die körperliche Trainingsinterventionen reduzierten das Sturzrisiko bei Menschen mit AD um etwa 52 %, wobei multimodales Training, das Kraft-, Gleichgewichts- und Ausdauertraining kombiniert, besonders wirksam war (234).

4.4.2.3 Tertiärprävention

Die Tertiärprävention fokussiert sich auf die Verbesserung der Lebensqualität und Verlangsamung der Progression bei bereits diagnostizierter AD. Im Rahmen eines Scoping Review haben Bergman et al. 2023 (232) u. a. auch die aktuelle Evidenz zu Kartierung der Prävention von Demenzen untersucht, folgende werden die, ggf. für die AD relevanten, identifizierten Ansätze beispielhaft zusammengefasst. Eine wichtige Komponente ist die regelmäßige Medikamentenüberprüfung. Hausärztinnen und Hausärzten wird empfohlen, systematische Medikamentenüberprüfungen mit Ansätzen wie den STOPP/START-Kriterien durchzuführen⁴⁴ (232). Dies ist besonders relevant, da bei Menschen mit AD und Komorbiditäten wie schweren psychischen Erkrankungen und Depressionen eine hohe Prävalenz potenziell unangemessener Verschreibungen festgestellt wurde. Interdisziplinäre Versorgungsmodelle wie Integrated Memory Care Clinics (IMCC) bieten koordinierte Primärversorgung unter der Leitung von Advanced Practice Registered Nurses aus verschiedenen Disziplinen (232). Diese Modelle zeigen mehrfachen Nutzen: Kostensenkungen für das Gesundheitssystem, positive Pflegeerfahrungen und Verbesserung neuropsychiatrischer Symptome bei Menschen mit Demenz, die zugrundeliegende Komorbiditäten aufweisen. Eine Beobachtungsstudie aus Großbritannien fand heraus, dass die Versorgungskontinuität von Menschen mit Demenz durch Hausärztinnen und Hausärzten unnötige Übergänge in Krankenhauseinrichtungen in den letzten 90 Lebenstagen reduzierte, insbesondere bei zu Hause lebenden Betroffenen (232). Die Autorinnen und Autoren empfehlen, unter Verwendung von Tools wie dem Supportive and Palliative Care Indicators Tool, dem Electronic Frailty Index und der Integrated Palliative Care Outcome Scale for

⁴⁴ Die STOPP/START-Kriterien (STOPP = Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions, START = Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) sind Kriterien, zur Überprüfung der Medikation sowohl auf Unter- als auch Übermedikation (235).

People with Dementia (IPOS-Dem) Personen zu identifizieren, die eine palliative Versorgung benötigen (232).

Als innovative Präventionskonzepte wurden zudem Brain Health Services vorgeschlagen, die Risikoprofilierung und Biomarker-Screening, Risikokommunikation und Beratung sowie personalisierte Präventionspläne umfassen (226). Diese Services nutzen BBM wie Amyloid, Tau und Neurofilament light zur Identifizierung von Hochrisikopersonen sowie genetische Tests bei ausgewählten Populationen und beratende Gespräche zur Übermittlung von Risikoinformationen. Die personalisierten Präventionspläne priorisieren Maßnahmen basierend auf dem individuellen Risikoprofil, passen Interventionen nach genetischem Profil an und integrieren web-basierte Programme zur Unterstützung der Verhaltensänderung.

4.4.2.4 Personalisierte und zielgruppenspezifische Ansätze

Personalisierte und zielgruppenspezifische Präventionsansätze spielen eine zentrale Rolle, um zielgerichtet zu intervenieren. Das DEMIN-Projekt richtete sich gezielt an Nachkommen von Menschen mit Alzheimer-Krankheit oder vaskulärer Demenz, da diese Gruppe ein erhöhtes Risiko aufweist (236). Das maßgeschneiderte Online-Lifestyle-Programm in der DEMIN-Studie kombinierte eine Demenzrisikobewertung mittels Online-Fragebogen und körperlicher Untersuchung sowie individualisierter Online-Lebensstilberatung. Das Programm nutzte den LIBRA-Score (Lifestyle for Brain Health), der 12 modifizierbare Risiko- und Schutzfaktoren für Demenz umfasst, darunter zählten in der Studie bspw. hohe kognitive Aktivität, mediterrane Ernährung und moderater Alkoholkonsum als Schutzfaktoren sowie Depression, Bluthochdruck und Adipositas als Risikofaktoren. Die Gesundheitsinformationen wurden sowohl textlich als auch audiovisuell vermittelt, um unterschiedliche Gesundheitskompetenzniveaus zu berücksichtigen, und kategorisierten den Gesundheitszustand der Teilnehmenden in drei Bereiche: "Weiter so", "Verbesserungsbedarf" und "Gut, im Griff behalten" ein (236).

Prescreenings in diabetologischen Kliniken zeigten hohe Positivitätsraten (Anzahl der positiven Testergebnisse in Bezug auf die Gesamtzahl durchgeführter Tests: 58,3 %), was das erhöhte Risiko für kognitive Beeinträchtigungen bei Personen mit Diabetes mellitus unterstreicht und die Notwendigkeit zielgerichteter Interventionen für diese Gruppe verdeutlicht (233).

Die SMARRT-Studie verfolgte einen personalisierten Ansatz zur Risikoreduktion und führte zu geringfügigen Verbesserungen der kognitiven Funktion, des Demenzrisikoprofils und der Lebensqualität (237). Die Teilnehmenden wählten durchschnittlich 3,5 Risikofaktoren zur Bearbeitung, wobei körperliche Aktivität (95,1 %), Hypertonie (67,1 %) und Schlafprobleme (52,4 %) am häufigsten adressiert wurden. Dieser Ansatz verdeutlicht die Bedeutung der individuellen Risikoprofile und Präferenzen bei der Entwicklung von Präventionsstrategien.

4.4.3 Zusammenfassung und Einordnung

Die analysierten Quellen zeigen, dass multidimensionale Ansätze, die mehrere Risikofaktoren gleichzeitig adressieren, die stärksten Effekte erzielen. Lebensstilfaktoren wie körperliche Aktivität, kognitive Stimulation und die Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren haben ein hohes Präventionspotenzial. Frühe Interventionen, besonders im mittleren Lebensalter, scheinen dabei wirksamer zu sein als spätere Maßnahmen.

Bei der Implementierung der beschriebenen Präventionsansätze bestehen auch Herausforderungen. Wahrgenommene Zeitbelastungen in Hausarztpraxen, fehlendes Wissen, wahrgenommene zu schwache Evidenz und fehlende Priorisierung stellen Barrieren dar. Um einzelne Akteure nicht noch mehr zu belasten, empfiehlt eine Studie im Rahmen der regulären Gesundheitsuntersuchungen (GU) in der Routineversorgung durch Hausärztinnen und Hausärzte (sog. Check-up 35, welcher alle drei Jahre in Anspruch genommen werden kann), die bei über 25 % der Risikopatienten durchgeführt wird als Anknüpfungspunkt für die Integration demenzpräventiver Interventionen in der Regelversorgung zu nutzen.

Für zukünftige Forschung werden spezifische, sensitive und nicht-invasive Biomarker zur Identifikation von Hochrisikopersonen benötigt. Zudem sind längere Studien mit standardisierten Endpunkten erforderlich, um die Langzeiteffekte von Präventionsmaßnahmen besser zu verstehen. Die weitere Validierung von Tools zur Risikobewertung, frühzeitigen Erkennung und Diagnose, die andere Gesundheitszustände einbeziehen, stellt ein weiteres wichtiges Forschungsfeld dar.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein ganzheitlicher, personalisierter Ansatz zur Prävention am vielversprechendsten erscheint. Dieser sollte multiple Risikofaktoren adressieren und auf die individuellen Bedürfnisse und Risikoprofile zugeschnitten sein. Besonders die Kombination aus körperlicher Aktivität, kognitiver Stimulation, gesunder Ernährung und Management vaskulärer Risikofaktoren zeigt Wirksamkeit. Hausärztinnen und Hausärzte spielen bei der Implementierung solcher Präventionsstrategien eine zentrale Rolle, benötigen jedoch entsprechende Unterstützung und Ressourcen, um diese effektiv in die Praxis umzusetzen.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) unterstützt und bekräftigt die Bedeutung präventiver Ansätze ausdrücklich. Sie hebt hervor, dass die Prävention von Demenz im allgemeinen und leichter kognitiver Störung ein zentrales Handlungsfeld darstellt und empfiehlt, modifizierbare Risikofaktoren wie körperliche Inaktivität, ungesunde Ernährung, kardiovaskuläre Risiken, Diabetes, Rauchen, geringe soziale und kognitive Aktivität sowie niedrigen Bildungsstand gezielt anzugehen. Die Leitlinie empfiehlt, sowohl individuelle als auch bevölkerungsbezogene Präventionsstrategien zu fördern – darunter Aufklärung, Beratung, Bewegungsprogramme und die Förderung gesunder Lebensgewohnheiten. Sie betont zudem die Bedeutung von strukturellen Maßnahmen, wie kommunalen Präventionsprogrammen und niedrigschwelligen Beratungsangeboten, um die breite Bevölkerung zu errei-

chen. Die S3-Leitlinie sieht die Prävention als integralen Bestandteil eines modernen Versorgungspfades und unterstreicht, dass präventive Maßnahmen frühzeitig, kontinuierlich und unter Einbindung von Betroffenen und deren Angehörigen umgesetzt werden sollten, um das Erkrankungsrisiko zu senken und den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen.

4.5 Pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien der Alzheimer-Demenz

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) betont, dass die Therapie der Alzheimer-Demenz auf einem multimodalen Ansatz basieren sollte, der sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Interventionen umfasst. Ziel der Behandlung ist es, die kognitive Leistungsfähigkeit und Alltagskompetenz der Betroffenen möglichst lange zu erhalten, psychische und Verhaltenssymptome zu lindern sowie die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu verbessern. Interventionen wie Beratung, kognitive Aktivierung, Ergotherapie, Musik- und Bewegungstherapie sowie Angehörigenarbeit nehmen einen zentralen Stellenwert ein und sollten stets an den individuellen Bedürfnissen, dem Erkrankungsstadium und den vorhandenen Ressourcen ausgerichtet werden. Pharmakologische Therapien, insbesondere Antidementiva, sollen individuell und indikationsgerecht eingesetzt werden, wobei Nutzen und Risiken regelmäßig überprüft werden müssen.

4.5.1 Beschreibung der Quellen

Ergänzend zu den Leitlinienempfehlungen wurden insgesamt 48 der 442 identifizierten Quellen der Kategorie der pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapien zugeordnet werden. Die meisten Quellen stammen aus den Jahren 2024 und 2023 (jeweils $n = 9$; 19 %). Der Großteil wurde im Rahmen länderübergreifender Untersuchungen (Kategorien OECD-Länder oder überwiegend OECD-Länder $n = 12$; 25 %) oder in den USA ($n = 11$; 23 %) durchgeführt. Die eingeschlossenen Studien sind überwiegend dem Evidenzgrad Ib (Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie: $n = 21$; 44 %) und IIb (Kohortenstudien: $n = 10$; 21 %) zuzuordnen und vom Typus Interventionsstudie ($n = 20$; 42 %). Das Studiendesign variiert überwiegend zwischen RCTs ($n = 20$; 42 %), nicht-RCTs ($n = 8$; 17 %) sowie Längsschnitt- und Querschnitterhebungen (jeweils $n = 4$; 8 %) und hauptsächlich quantitativer Methodik ($n = 42$; 88 %). Die Studienpopulationen variieren und adressieren innerhalb der Studien häufig mehr als eine Zielgruppe (im Mittel 1,7 Zielgruppen je Quelle). Überwiegende Zielgruppen der Untersuchungen sind Menschen mit AD (45,7 %) oder im Frühstadium der AD (21 %) und anderen Demenzerkrankungen (16,0 %). Der überwiegende Anteil der Quellen wurde im Setting der Häuslichkeit und Gedächtnisambulanzen (jeweils 30,9 %) durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle 4 und Tabelle 5 geben einen Überblick über die aus den Quellen extrahierten Daten zu pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieansätzen geclustert nach Therapiezielen bzw. nach Therapieansatz. Die tabellarische Auswertung der Therapiezielsetzungen zeigt, dass der Erhalt kognitiver Funktionen, der Mobilität und der Selbstständigkeit sowie die Verbesserung

des Ernährungszustands mit 42,6 % (pharmakologisch, nicht-pharmakologisch und kombiniert) am häufigsten adressiert werden. Progressionsverzögerungen und krankheitsmodifizierende Therapien stehen in 40,7 % der Interventionen im Fokus, während die Reduktion neuropsychiatrischer Symptome wie Unruhe, Aggression, Angst und Depression in 16,7 % der Ansätze verfolgt wird. Dabei überwiegen nicht-pharmakologische Interventionen beim Erhalt kognitiver und funktioneller Fähigkeiten, während pharmakologische Therapien insbesondere bei Progressionsverzögerungen und Off-Label-Begleitmedikation (z. B. Antidepressiva, Antipsychotika) eingesetzt werden.

Tabelle 4: Übersicht der Häufigkeiten von pharmakologischen, nicht-pharmakologischen und kombinierten Ansätzen nach Therapieziel

Kategorie Therapieziele	Interventionen, N (Anzahl der Interventionen in der Kategorie) [%] (Anteil in Bezug auf n = 48 Quellen)			
	pharmakologisch	nicht-pharmakologisch	kombinierte/multimodale Therapieansätze ^a	TOTAL*
Reduktion von neuropsychiatrischen Symptomen (z. B. Unruhe, Aggression, Angst, Depression)	3 [6,5]	6 [13,0]	0 [0,0]	9
Progressionsverzögerungen/ krankheitsmodifizierende Therapien/ frühe Interventionen	14 [29,2]	7 [15,2]	1 [2,2]	22
Erhalt kognitiver Funktionen/ Erhalt der Mobilität, Selbstständigkeit und Ernährungszustand	7 [15,2]	15 [32,6]	1 [2,2]	23
TOTAL*	22	28	2	54

Quelle: IGES

Anmerkung: Anzahl der analysierten Quellen N = 48 [Grundgesamtheit]; *Anzahl der auftretenden Ansätze in den Quellen [Mehrfachnennung]; ^aIntegration von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen

Bezogen auf die eingesetzten Therapieformen in den identifizierten Quellen zeigt sich folgende Verteilung: Unter den pharmakologischen Ansätzen dominieren Acetylcholinesterase-Hemmer (11,9 %), NMDA-Rezeptorantagonisten und die krankheitsmodifizierenden amyloid-basierten Antikörper (jeweils 10,4 %). Off-Label- und Begleitmedikationen, etwa zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome, machen 13,4 % aus. Im Bereich der nicht-pharmakologischen Therapien werden verhaltenstherapeutische und psychotherapeutische Maßnahmen (zusammen 13,5 %), Kreativtherapien wie Musik-, Kunst- und Tanztherapie (9,0 %),

physikalische und ergotherapeutische Interventionen sowie kognitive Interventionen (jeweils 6,0 %) häufiger untersucht. Kombinierte bzw. multimodale Therapieansätze, die pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen integrieren, wurden in 6,0 % der analysierten Quellen präsentiert.

Tabelle 5: Übersicht der Häufigkeiten von Therapieansätzen nach Intervention in den identifizierten Quellen

Kategorie Interventionen	Interventionen, N (Anzahl in der Kategorie) [%] (Anteil in Bezug auf n = 48 Quellen)			
	pharmakologisch	nicht-pharmakologisch	kombinierte/multimodale Therapieansätze ^a	TOTAL*
Acetylcholinesterase-Hemmer (z. B. Donepezil, Rivastigmin)	8 [17,4]	-	1 [2,2]	9
NMDA-Rezeptorantagonisten (z. B. Memantin)	7 [15,2]	-	1 [2,2]	8
amyloidbasierte Antikörper (z. B. Aducanumab, Lecanemab)	8 [16,7]	-	0 [0,0]	8
Off-Label/Begleitmedikation (z. B. Antidepressiva, Antipsychotika)	9 [19,6]	-	0 [0,0]	9
kognitive Interventionen (z. B. Gedächtnistraining)	-	4 [8,7]	0 [0,0]	4
Verhaltenstherapeutische Maßnahmen	-	4 [8,7]	0 [0,0]	4
Psychotherapeutische Interventionen	-	5 [10,9]	0 [0,0]	5
Kreativtherapien (Musik-, Kunst-, Tanztherapie)	-	4 [8,7]	2 [4,3]	6
Physikalische und ergotherapeutische Interventionen	-	4 [8,7]	0 [0,0]	4
ernährungsbezogene Interventionen	-	3 [6,5]	0 [0,0]	3
technikgestützte Therapien (z. B. digitale Trainings)	-	1 [2,2]	0 [0,0]	1
komplementärmedizinische Verfahren (z. B. Aromatherapie)	-	0 [0,0]	0 [0,0]	0
Stimulation von Hirnarealen (z. B. transkranielle Magnetstimulation)	-	6 [13,0]	0 [0,0]	6
TOTAL*	32	31	4	67

Quelle: IGES; Anmerkung: Anzahl der analysierten Quellen N = 48 [Grundgesamtheit]; *Anzahl der auftretenden Interventionen in den Quellen [Mehrfachnennung]; ^aIntegration von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen

4.5.2 Pharmakologische Therapieansätze: Verfahren und Erkenntnisse

Acetylcholinesterase-Hemmer (AChEI) wie Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind etablierte Erstlinientherapien zur Verzögerung der Symptomprogression bei leichter, mittelschwerer und fortgeschrittener Alzheimer-Demenz (238–246). Die Medikamente können den Krankheitsverlauf verzögern, nicht aber aufhalten oder umkehren. Die J-GOLD-Studie zeigte, dass die Langzeitbehandlung mit Donepezil die kognitive Funktion und den Schweregrad der Erkrankung über einen Zeitraum von bis zu 48 Monate stabilisieren kann (238). Besonders effektiv scheint die Therapie bei frühzeitiger Intervention (Krankheitsdauer <6 Monate) und bei Personen mit einem höheren Grad an Unabhängigkeit im täglichen Leben (ebd.). Eine finnische Studie untersuchte den frühen Einsatz dieser Medikamente: Ein Therapiebeginn innerhalb von 3 Monaten nach Diagnose reduzierte signifikant das Risiko einer Heimeinweisung im Vergleich zum späteren Therapiebeginn oder keiner Medikation (245). Unter den AChEI zeigte Galantamin die stärkste Wirkung mit einer Risikoreduktion für den Übergang in eine stat. Langzeitpflege um etwa 50 % (ebd.). Eine weitere Studie zeigte aber auch, dass die Kombination aus Idalopirdin⁴⁵ und Donepezil, trotz guter Verträglichkeit, keinen zusätzlichen Nutzen (hinsichtlich der Kognition, Funktionen des täglichen Lebens oder klinisches Gesamtergebnis) gegenüber der Standardtherapie bot und somit keine Verbesserung der Behandlungsoptionen aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise abgeleitet werden können (243). Insgesamt ist die Wirksamkeit begrenzt: Die AChEI sind insgesamt nur "mäßig wirksam" und gehen mit relevanten Nebenwirkungen einher (239, 246).

Die mediane Überlebenszeit mit Antidementiva betrug 5,59 Jahre im Vergleich zu 3,45 Jahren ohne Antidementiva, obwohl dieser Unterschied nach Anpassung für Störfaktoren nicht-signifikant wurde (ebd.). Das Auftreten kritischer Ereignisse unterstreicht nichtsdestotrotz die Notwendigkeit einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung bei der Verschreibung von Antidementiva.

Memantin, ein NMDA-Rezeptorantagonist, wird bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz eingesetzt (239, 240, 243–247). Eine Studie zeigte bspw., dass Memantin den kognitiven Rückgang verhindern könnte, der mit dem Auftreten eines Vitamin-D-Mangels bei AD einhergeht (247). Dies deutet auf eine potenzielle Schutzwirkung gegen kognitive Beeinträchtigungen hin, die durch Vitamin-D-Mangel verursacht werden. Eine weitere Studie schlussfolgert, dass Memantin die geringste Risikoreduktion im Vergleich zu AChEI hinsichtlich des Übergangs in eine stat. Langzeitpflegeeinrichtung zeigte (245).

⁴⁵ Der Wirkstoff Idalopirdin wird in Deutschland derzeit nicht mehr eingesetzt, da aktuelle Phase-III-Studien keinen klinischen Nutzen bei der Alzheimer-Therapie zeigen konnten.

Neuere Therapieansätze konzentrieren sich auf krankheitsmodifizierende Behandlungen⁴⁶, insbesondere monoklonale Antikörper gegen Beta-Amyloid wie Lecanemab (248–252) Donanemab (248, 249, 253), Aducanumab⁴⁷ (248, 254) und Gantenerumab⁴⁸ (255). Lecanemab hat in der CLARITY-AD-Studie eine signifikante Reduktion von Amyloid-Plaques im Gehirn gezeigt (251, 252). Nach 18 Monaten zeigte sich auf der CDR-SB im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verlangsamung des kognitiven und funktionellen Abbaus (252). Der Unterschied betrug 0,45 Punkte, was einer 27-prozentigen Verlangsamung des Fortschreitens bzw. einer Verzögerung von sechs Monaten bezogen auf 18 Monate Behandlung entspricht (252). Jedoch sind nur etwa 14 % der Betroffenen nach vollständiger Biomarker-Testung tatsächlich für diese Therapie geeignet⁴⁹. Ähnliche Effekte zeigten sich bei der Behandlung mit Donanemab (253). Die ersten Erfahrungen mit Lecanemab in der klinischen Praxis zeigen ein Auftreten von ARIA (Amyloid-Related Imaging Abnormalities) bei 24 % der behandelten Personen (250). APOE4-homozygote Patienten haben ein erhöhtes Risiko (44 % entwickelten ARIA), und 37 % der behandelten Personen erlebten infusionsbedingte Nebenwirkungen nach der ersten Infusion (ebd.).

Im Gegensatz dazu zeigten zwei Phase-3-Studien (GRADUATE I und II) zu Gantenerumab, dass dieses zwar die Amyloid-Plaque-Last im Gehirn reduziert, jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den klinischen Verfall bei früher Alzheimer-Krankheit hat (255). Nur etwa ein Viertel der Teilnehmer unter Gantenerumab erreichte einen Amyloid-negativen Status, zudem waren ebenfalls bei 24,9 % der Betroffenen ARIA aufgetreten.

Weltweit werden eine Vielzahl an Studien über alle Phasen (I–IV) der Arzneimittelentwicklung durchgeführt. Der vorliegende Bericht basiert auf einer methodisch selektiven Auswahl an Studien aus allen Phasen (I–IV) der Arzneimittelentwicklung, wobei insbesondere etablierte und neuartige Amyloid-Antikörper im Fokus stehen. Aufgrund der Komplexität und sich rasch entwickelnden Forschungsland-

⁴⁶ Derzeit in Deutschland zugelassene amyloidbasierte Antikörper: Lecanemab: 15.04.2025 "Leqembi", Donanemab: 25.09.2025 "Kisunla". Aktuelle und zukünftige EU-Zulassungen und zusammenhängende Verfügbarkeiten in Deutschland werden kontinuierlich im Projekt monitoriert.

⁴⁷ Wurde nach Marktzulassung 2024 aufgrund von mangelnder Wirksamkeit eingestellt.

⁴⁸ Nicht zugelassen, der Wirkstoff zeigte keine signifikante Wirkung.

⁴⁹ Die Behandlung mit Leqembi (Lecanemab) ist in Deutschland für Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) oder frühem Stadium der AD zugelassen, vorausgesetzt, es liegt eine bestätigte Amyloid-Pathologie vor. Ein Gentest zum APOE4-Genotyp ist obligatorisch, da Personen mit Homozygotie für APOE4 aufgrund eines erhöhten Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen (ARIA) ausgeschlossen sind. Vor Therapiebeginn sind zudem aktuelle MRT-Befunde erforderlich, die das Fehlen bestimmter zerebraler Komplikationen belegen. Die Behandlung erfolgt unter strenger ärztlicher Aufsicht mit regelmäßigen MRT-Kontrollen, und die Patienten müssen in ein EU-weites Register aufgenommen werden, um Sicherheit und Wirksamkeit zu überwachen.

schaft im Bereich der pharmakologischen Therapien für neurodegenerative Erkrankungen wurden ausgewählte, etablierte oder sich etablierende Ansätze in diesem Rahmen betrachtet, wobei eine vertiefte Analyse einzelner Interventionen oder gar Wirkungsanalysen aufgrund der Zielstellung und der methodischen Herangehensweise von Rapid Reviews nicht erfolgen kann. Dennoch werden bedeutende Entwicklungen im Verlauf des Forschungsprojekts in den Versorgungspfad integriert, um die Aktualität und Relevanz der Behandlungsmöglichkeiten sicherzustellen. Aufgrund des Mangels an krankheitsmodifizierbaren Therapien ist das Management neuropsychiatrischer Symptome von großer Bedeutung. Die IC-TUS-Studie untersuchte den Einfluss von Antidepressiva auf die funktionelle und kognitive Progression bei Personen mit milder bis moderater AD (256). Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Antidepressiva und dem Fortschreiten kognitiver oder funktioneller Beeinträchtigungen. Im Gegensatz dazu wurde bei Personen, die mit Antipsychotika behandelt wurden, eine signifikante Verschlechterung der funktionellen Fähigkeiten nach zwei Jahren beobachtet (256). Eine der identifizierten Studien zur Antipsychotika-Nutzung bei älteren Erwachsenen mit AD in der häuslichen Pflege zeigte, dass 17,2 % der Betroffenen Antipsychotika nutzen - mehr als doppelt so häufig wie nicht Betroffene Personen in der Häuslichkeit (6,6 %) (257). Risikofaktoren für die Nutzung waren größere ADL (Aktivitäten des täglichen Lebens)-Einschränkungen, Einnahme von insgesamt mehr Medikamenten und das Vorhandensein von Verhaltens- und psychologischen Symptomen der Demenz (257). Weitere Studien machen auf die mögliche Reduzierung des Einsatzes von Medikamenten bei BPSD, u. a. von Antipsychotika, durch die gesteigerte Integration nicht-pharmakologischer Behandlungsoptionen im individuelle Versorgungsplan oder aber auch strukturierter Medikamentenüberprüfungen aufmerksam (250, 258). Diese Studien stehen beispielhaft für eine Vielzahl an Veröffentlichungen und unterstreichen den dringenden Handlungsbedarf im Umgang mit Antipsychotika bei Demenz.

Zusammenfassend zeigt die Analyse der eingeschlossenen Quellen, dass die frühzeitige Diagnose für die rechtzeitige Behandlung bedeutend ist. Der frühzeitige Beginn einer Anti-Demenz-Medikation nach Diagnose sollte angestrebt werden, um das Risiko einer Institutionalisierung zu reduzieren, die Progression zu verlangsamen und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern (238, 245, 251, 256). Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung eines differenzierten Therapieansatzes, der soziodemografische Faktoren und Komorbiditäten berücksichtigt (251). Für selbständig zu Hause lebende Betroffene sind spezifische Unterstützungsangebote besonders wichtig, und die Entwicklung von Versorgungsmodellen, die individuelle Risikofaktoren berücksichtigen, kann sowohl die Versorgung der Betroffenen verbessern als auch zur Kosteneffizienz im Gesundheitssystem beitragen (245, 246). Obwohl neue krankheitsmodifizierende Therapien wie Lecanemab oder Donanemab⁵⁰ vielversprechend sind, setzt ihre Anwendbarkeit in

⁵⁰ Leqembi® (Wirkstoff Lecanemab), EU-Zulassung 04/2025, erhältlich in Deutschland seit 09/2025 und Kisunla® (Wirkstoff Donanemab), EU-Zulassung 09/2025.

der Praxis eine sorgfältige Prüfung der Indikation bzw. ein sorgfältige Risiko-/Nutzenabwägung voraus. Eine der analysierten Studien zielte darauf ab, realistische Schätzungen über die Anzahl der Patienten zu liefern, die für neue krankheitsmodifizierende Therapien bei Alzheimer-Demenz in Frage kommen könnten (248). Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass etwa 32 % der Betroffenen in Gedächtniskliniken und 14 % in anderen spezialisierten Einrichtungen für eine Triage in Frage kommen (ebd.). Unter der Maßgabe, möglichst allen Personen, die für eine solche Therapie geeignet sind und diese auch wünschen, eine Behandlung zu ermöglichen, steht die Einführung der neuen Substanzen vor großen strukturellen und logistischen Herausforderungen. Dies betrifft auch eine strukturierte und reibungslose Zusammenarbeit der beteiligten Disziplinen (insbesondere Neurologie, Psychiatrie, Geriatrie, Neuroradiologie, Nuklearmedizin und Allgemeinmedizin und Labormedizin). Die Evidenz unterstützt eine Kombination aus begrenzter pharmakologischer Therapie und verstärkter Anwendung nicht-pharmakologischer Interventionen im Rahmen multidimensionaler Ansätze.

4.5.3 Nicht-pharmakologische Therapieansätze: Verfahren und Erkenntnisse

4.5.3.1 Kognitive Interventionen

Kognitive Interventionen gehören zu den am häufigsten empfohlenen nicht-pharmakologischen Ansätzen in europäischen Demenzleitlinien (259). Dazu zählen kognitive Stimulationstherapie, kognitive Rehabilitation und kognitives Training. Diese Ansätze zielen darauf ab, kognitive Funktionen zu erhalten oder zu verbessern und damit die Alltagsfunktionalität und Lebensqualität von Menschen mit Alzheimer-Demenz zu fördern. Eine belgische Studie zur kognitiven Rehabilitation bei frühem Stadium der AD zeigte eine signifikante Verbesserung der Selbstständigkeit in angepassten Alltagsaktivitäten und eine Reduzierung der objektiven und subjektiven Belastung der pflegenden Angehörigen (260). Die Intervention bestand aus wöchentlichen Sitzungen für drei Monate, gefolgt von monatlichen Kontakten für weitere neun Monate. Dabei wurden 98 Aktivitäten des täglichen Lebens bewertet und trainiert, darunter Kochen, Medikamentenmanagement, Haushaltsarbeiten, Einkaufen und Telefonnutzung. Trotz des fortschreitenden kognitiven Abbaus konnten funktionelle Fähigkeiten durch gezielte, personalisierte Interventionen erhalten oder verbessert werden. Die FINCOG-Studie aus Finnland untersuchte die Auswirkungen eines systematischen kognitiven Trainings auf die globale kognitive Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei älteren Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz (261). Das Training fand zweimal wöchentlich für jeweils 45 Minuten über 12 Wochen während der Tagespflege statt und fokussierte auf Teilfertigkeiten der exekutiven Funktion: Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Planung. Die Studie identifizierte keine signifikanten Effekte eines systematischen kognitiven Trainings auf die globale Kognition oder gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass die übliche Versorgung in Tagespflegeeinrichtungen möglicherweise bereits ausreichend kognitive Stimulation bietet.

4.5.3.2 Körperliche Aktivität und Bewegungstherapie

Eine Meta-Analyse zu häuslicher oder alternativ mittels Telerehabilitation umgesetzter Bewegungstherapie (Übungstypen: Kraft-, Ausdauer-, Gleichgewichts- und Flexibilitätstraining) mit einer Übungsdauer von 20-60 Min. und einer Frequenz von zwei bis fünf mal in der Woche zeigte signifikante Verbesserungen der globalen kognitiven Funktion, eine Verlangsamung des Abbaus der Alltagsfähigkeiten und eine Verbesserung der exekutiven Funktionen bei Menschen mit AD (262). Die Interventionen erwiesen sich als kosteneffektiv im Vergleich zu klinischen Behandlungen und leicht zugänglich. Eine amerikanische Studie zum Fahrradtraining bei älteren Erwachsenen mit leichter bis mittelschwerer AD zeigte, dass regelmäßiges Aerobic-Training den kognitiven Abbau verlangsamen kann, auch wenn es keine Überlegenheit gegenüber Dehnübungen nachweisen konnte (263). Beide Aktivitätsformen zeigten eine stabilisierende Wirkung im Vergleich zum natürlichen Krankheitsverlauf. Demgegenüber zeigte die DAPA-Studie, dass ein viermonatiges moderates bis hochintensives Aerobic- und Krafttrainingsprogramm den kognitiven Abbau bei Menschen mit leichter bis mittelschwerer AD nicht verlangsamt, sondern möglicherweise sogar die kognitive Beeinträchtigung verschlechtern kann (264). Obwohl die Teilnehmenden das Training gut umsetzen konnten und ihre körperliche Fitness signifikant verbesserten, übersetzten sich diese Vorteile nicht in Verbesserungen der kognitiven Funktion, Alltagsaktivitäten, des Verhaltens oder der Lebensqualität. Die eher geringe Compliance der Teilnehmenden (nur 65 % der Teilnehmenden erreichten eine Compliance von 75-100 %) könnte Ursache dafür sein (ebd.). Das MobiAssist-Projekt entwickelte ein technologiebasiertes Trainingssystem zur Förderung und Erhaltung der Mobilität und Selbstständigkeit (265). Durch die Kombination von körperlichen und kognitiven Übungen mit Alltagsrelevanz und die Integration in bestehende Pflegeprozesse zeigt es Potenzial für die Verbesserung der Lebensqualität Betroffener und die Entlastung pflegender Angehöriger.

4.5.3.3 Kreativtherapien und psychosoziale Interventionen

Eine Studie zur kunstbasierten Intervention (ACE-t) zeigte signifikante Verbesserungen des ADAS-COG-Scores, der Sprachfähigkeiten und der Lebensqualität bei Menschen mit AD, allerdings keine signifikante Veränderung der Lebensqualität bei den pflegenden Angehörigen (266). Zudem wurde eine Verringerung neuropsychiatrischer Symptome, sowohl in der Frequenz als auch im Stressempfinden (gemessen mit dem NPI) beobachtet. Eine Studie zum Chorgesang für Menschen mit Demenz und ihre pflegenden Angehörigen zeigte vielfältige positive Effekte auf psychischer, sozialer und kognitiver Ebene und stärkte zudem die Beziehung zwischen den Betroffenen und ihren Angehörigen (267). Die BEAT-IT-Studie evaluierte die Wirksamkeit der DICE-Methode (Describe, Investigate, Create, Evaluate) zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei früher Alzheimer-Krankheit (268). Diese strukturierte Intervention umfasst vier aufeinanderfolgende Schritte: die detaillierte Erfassung der neuropsychiatrischen Symptome, die Analyse möglicher Ursachen, die Entwicklung eines individuellen Behandlungsplans

sowie die abschließende Bewertung der Wirksamkeit der eingeleiteten Maßnahmen. Ziel der DICE-Methode ist es, multiplen Ursachen neuropsychiatrischer Symptome – wie unerfüllten Bedürfnissen, negativen Kommunikationsstilen und Umweltstressoren – systematisch zu begegnen. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Kompetenz der Pflegenden im Umgang mit neuropsychiatrischen Symptomen in der Interventionsgruppe nach drei Monaten signifikant gesteigert werden konnte ($\beta = 0,67$, $p = 0,04$). Allerdings blieb dieser Effekt nach Korrektur für multiple Vergleiche nicht signifikant und verringerte sich nach sechs Monaten. Hinsichtlich der neuropsychiatrischen Symptome insgesamt sowie der symptombezogenen Belastung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Eine Studie zur Caregiver-Provided Life Review (C-PLR)⁵¹ Intervention zeigte eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome bei den Betroffenen ($p < 0,001$), mit einer durchschnittlichen Reduktion des GDS-Scores von 4,2 auf 2,4 Punkten (258). Durch die Befähigung von Angehörigen zur Durchführung therapeutischer Maßnahmen werden nicht nur Zugangsbarrieren überwunden, sondern potenziell auch Kosten im Gesundheitssystem reduziert. Trotz der zusätzlichen Aufgabe für Angehörige stieg die Pflegebelastung nicht signifikant an. Eine Studie zur primären psychologischen Therapie bei Depression und Angstzuständen von Menschen mit AD zeigte eine Genesungsrate von über 40 % bzgl. der Depressions- und Angstsymptome (269). Die Therapie umfasste sowohl niedrigschwellige als auch hochintensive psychologische Interventionen mit durchschnittlich 5,53 Therapiesitzungen (Standardabweichung [SD] = 3,98). Der Therapieerfolg wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, darunter Demenztyp, Symptomatik bei Ersttherapie und Anzahl der Therapiesitzungen. Eine deutsche Studie untersuchte die Wirksamkeit und Akzeptanz einer App-basierten Musikintervention (IMuD-App) für Menschen mit Demenz im häuslichen Umfeld (270). Über einen Zeitraum von sechs Wochen erhielten die Teilnehmenden individualisierte Musik über Kopfhörer, jeweils 20 Min. an jedem zweiten Tag, bereitgestellt über eine speziell entwickelte Tablet-App und begleitet von pflegenden Angehörigen. Die Intervention führte zu Entspannung, positiver Aktivierung, Stimmungsverbesserung und förderte soziale Interaktion sowie musikalische Aktivitäten wie Singen oder Bewegen zur Musik. Die Rückmeldungen waren durchweg positiv; sowohl Betroffene als auch Angehörige beschrieben die Anwendung als wohltuend, alltagspraktisch und beziehungsförderlich, mit großem Interesse an einer langfristigen Nutzung. Ergänzend wurde in einer europäischen Übersichtsarbeit Tanz- und Kunsttherapien als eine der am häufigsten empfohlenen psychologischen und sozialen Interventionen für Menschen mit Demenz identifiziert (259).

⁵¹ Die C-PLR-Intervention ist eine evidenzbasierte, nicht-pharmakologische Therapie zur Behandlung von Depressionen bei älteren Erwachsenen mit früher Demenz, bei der Familienangehörige nach virtueller Schulung die Durchführung übernehmen. Nach einer kompakten Schulung in Life-Review-Techniken leiten Angehörige sechs strukturierte Sitzungen, in denen gemeinsam verschiedene Lebensphasen reflektiert werden. Die Intervention wird durch wöchentliche Treue-Checks begleitet.

4.5.3.4 Ernährungsbasierte Interventionen

Eine Studie untersuchte, ob intensive Lebensstiländerungen den Verlauf der AD positiv beeinflussen können (271). Zu den Änderungen gehörte eine Kombination von pflanzenbasierter Ernährung mit körperlicher Aktivität, Stressmanagement und Nahrungsergänzungsmitteln. Im Ergebnis zeigten sich Verbesserungen in Kognition, Funktion und relevanten Biomarkern (u. a. Plasma A β 42/40-Ratio, Insulin). Die beobachtete Dosis-Wirkungs-Beziehung deutete auf ein therapeutisches Potenzial hin. Eine weitere Studie zur Spermidin-Supplementierung bei älteren Erwachsenen mit subjektivem kognitiven Abbau zeigte hingegen keine signifikanten Vorteile für die Gedächtnisfunktion oder andere neuropsychologische, verhaltensbezogene oder physiologische Parameter (263). Trotz des hohen Sicherheitsprofils und möglicher anti-inflammatorischer Wirkungen ist die klinische Relevanz der Spermidin-Supplementierung in der getesteten Dosierung begrenzt. Eine systematische Übersichtsarbeit zu Umgebungs- und Verhaltensmodifikationen zur Verbesserung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme bei Menschen mit Demenz fand nur begrenzte Evidenz (272). Verbale und taktile Ermutigung sowie Training der Selbstversorgungsfähigkeiten durch Spaced Retrieval (Methode mit zeitlichen Abständen zum Erlernen) zeigten gewisse positive Effekte auf den Ernährungszustand und die Selbstversorgungsfähigkeiten.

4.5.3.5 Gehirnstimulationstechniken

Für die nichtinvasiven Gehirnstimulationstechniken bzw. Neuromodulationsverfahren liegen inzwischen zahlreiche Anwendungserfahrungen vor (273). Hierzu zählen der Einsatz von transkranieller Magnetstimulation (TMS), transkranieller Elektrostimulation (TES) und transkranieller fokussierter Ultraschallstimulation (tFUS bzw. transkranieller Pulsstimulation/TPS). Dabei werden durch die intakte Schädeldecke diskrete Hirnregionen mit (schwachen) elektrischen, magnetischen bzw. mechanischen Impulsen stimuliert und in ihrer Funktion beeinflusst. Die Anwendung ist nach bisherigem Kenntnisstand sicher; positive Wirkungen auf einzelne kognitive Parameter wurden in zumeist kleineren Einzelstudien beschrieben (273). Zugelassen für den klinischen Einsatz sind in Deutschland tFUS und TMS, letztere allerdings nur für den Indikationsbereich depressiver Störungen (273). Mehrere der identifizierten Studien untersuchten die Wirksamkeit verschiedener Gehirnstimulationstechniken (274–279). Eine südkoreanische Interventionsstudie zur wiederholten transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) bei Betroffenen mit AD zeigte signifikante Verbesserungen der ADAS-Cog-Werte, insbesondere in der Gedächtnisdomäne, sowie eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen Hippocampus und Precuneus. Die Verbesserungen hielten auch 4 Wochen nach Ende der Behandlung an (275). Eine systematische Übersichtsarbeit zur rTMS bestätigte, dass hochfrequente rTMS die globale kognitive Funktion bei AD verbessern könnte, wobei die besten Ergebnisse mit hochfrequenter Stimulation über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex für mehr als 20 Sitzungen erzielt wurden (278). Die Wirkung hielt bis zu drei Monate an, was regelmäßige Auffrischungsbehandlungen erforderlich machen würden. Eine weitere Studie untersuchte die tägliche

transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex über 6 Monate bei einer kleinen Stichprobe von $n = 18$ Personen ($n = 11$ Intervention; $n = 7$ Kontrolle) (274). Diese ersten Ergebnisse zeigten, dass diese nicht-invasive Methode globale kognitive Funktionen und Sprachfunktionen verbessern könnte sowie den Glukosestoffwechsel in relevanten Hirnregionen erhalten kann. Die Intervention konnte in der Häuslichkeit durchgeführt werden, was eine langfristige Therapie erleichtern könnte. Allerdings ist die Option der häuslichen Umsetzung für die Versorgungspraxis denkbar unwahrscheinlich und nur aufgrund des Forschungsprojektes umsetzbar gewesen. Trotz der Limitationen der Studie wie der kleinen Stichprobengröße und möglicher Medikamenteneffekte, könnte ein therapeutisches Potenzial von wiederholter tDCS als Ergänzung zu bestehenden Behandlungsansätzen vorliegen. Für eine breite klinische Anwendung sind jedoch größere, langfristige Studien erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen. Zusammenfassend können aufgrund der noch sehr vorläufigen Datenlage, keine empirisch ausreichend fundierten Anwendungsempfehlungen zu den Gehirnstimulationsverfahren bei AD gegeben werden. Entsprechend hält sich die S3-Leitlinie Demenz bei diesem Thema auch zurück.

4.5.4 kombinierte/multimodale Therapieansätze

Die analysierten Quellen beschreiben verschiedene kombinierte Therapieansätze für Menschen mit AD (280, 281). Diese umfassen sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Interventionen. Pharmakologisch werden hauptsächlich Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sowie NMDA-Rezeptorantagonisten (Memantin) eingesetzt. Im Bereich der nicht-pharmakologischen Interventionen werden verschiedene Kreativtherapien angewendet, darunter Bewegungs-, Musik-, Mal-, Puzzle-, Entspannungs- und Gedächtnistherapie. Zusätzlich werden Beratung, Pflegeunterstützung und Aus- und Weiterbildungsmaßnahmen für Familien und Pflegepersonal angeboten (280). Eine Studie zeigte Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit kombinierter Therapien bei verschiedenen Schweregraden der AD. Entgegen den Erwartungen einer schnelleren Abnahme kognitiver Funktionen bei niedrigeren initialen MMSE-Werten, wurde beobachtet, dass Personen mit moderat bis schwerer AD ($\text{HDS-R} < 10$) eine jährliche Verbesserung im HDS-R Score um $2,4 \pm 4,3$ Punkte zeigten. Im Gegensatz dazu wies die Gruppe mit leichter AD ($\text{HDS-R} > 18$) eine jährliche Verschlechterung um $1,2 \pm 4,1$ Punkte auf (280). Im Speziellen die Musiktherapie wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit in Kombination mit pharmakologischen Interventionen genauer untersucht, wobei zwei Hauptansätze identifiziert wurden: Aktive Musikinterventionen (AMI), bei denen Personen durch Singen, Spielen von Instrumenten oder Tanzen aktiv teilnehmen, und rezeptive Musikinterventionen (RMI), bei denen Personen passiv Musik hören. Die Musikauswahl wurde dabei in den meisten Studien auf die individuellen Präferenzen der Personen abgestimmt (281). Die Ergebnisse zeigen, dass in sieben von acht untersuchten Studien signifikante positive Effekte auf kognitive Funktionen gezeigt werden konnten. Aktive Musikinterventionen erwiesen sich dabei als wirksamer als rezeptive Interventionen. Zu

den spezifischen kognitiven Verbesserungen zählten eine verbesserte globale Kognition, Orientierung, Sprache, Gedächtnis, verbale Flüssigkeit sowie Exekutivfunktionen, Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit. Zusätzlich wurden positive Effekte auf den emotionalen Zustand, eine Reduzierung von Verhaltensstörungen, Depression, Angst und Schmerzen sowie eine verringerte Belastung der Pflegenden beobachtet (281).

4.5.5 Zusammenfassung und Einordnung

Die Analyse der Studien bestätigt, dass der Erhalt kognitiver Funktionen, die Verzögerung der Progression und die Reduktion neuropsychiatrischer Symptome zentrale Therapieziele sind. Pharmakologisch dominieren Acetylcholinesterase-Hemmer, NMDA-Rezeptorantagonisten und amyloid-basierte Antikörper, wobei Nutzen und Risiken sorgfältig abgewogen werden müssen. Nicht-pharmakologische Ansätze wie kognitive und verhaltenstherapeutische Interventionen, Musik- und Kunsttherapie, Bewegungstherapie sowie innovative digitale Anwendungen zeigen vielfältige positive Effekte auf Kognition, Alltagsfunktion und psychisches Wohlbefinden. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung eines ganzheitlichen, personenzentrierten Ansatzes, der sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Interventionen umfasst und auf die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen der Betroffenen und ihrer Angehörigen eingeht. Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) hebt zudem die Bedeutung kombinierter Therapieansätze hervor, die individuell an Krankheitsstadium und Ressourcen angepasst werden sollten.

4.6 Versorgungs- und Unterstützungsangebote

Durch die strukturierte Zusammenführung vorhandener Forschungsergebnisse sollen relevante Erkenntnisse aus der Fachliteratur gebündelt werden, um konkrete Implikationen für die Entwicklung des Versorgungspfades abzuleiten und einzuordnen. Dazu wurden auch psychosoziale und palliative Versorgungs- und Unterstützungsangebote für Menschen mit AD sowie für ihre Angehörigen betrachtet.

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ (20) unterstreicht die Notwendigkeit, psychosoziale und palliative Versorgungs- und Unterstützungsangebote als integralen Bestandteil einer ganzheitlichen Versorgung zu betrachten. Sie empfiehlt, psychosoziale Interventionen – wie Beratung, Angehörigenarbeit, soziale Teilhabe – frühzeitig und zielgerichtet einzusetzen, um die Lebensqualität und Teilhabe der Betroffenen zu fördern und die Belastung der Angehörigen zu verringern. Die Leitlinie betont zudem, dass diese Angebote individuell, bedarfsgerecht und sektorenübergreifend bereitgestellt werden müssen – eine enge Zusammenarbeit aller beteiligten Berufsgruppen, um eine kontinuierliche und koordinierte Versorgung über alle Krankheitsstadien hinweg sicherzustellen, vorausgesetzt.

Im Bereich der palliativen Versorgung hebt die Leitlinie die Bedeutung eines frühzeitigen Advance Care Planning (ACP) hervor. Menschen mit Demenz und ihre Angehörigen sollen frühzeitig über den Verlauf der Erkrankung und mögliche Versorgungsoptionen informiert und mit Entscheidungshilfen unterstützt werden, um Präferenzen für die zukünftige medizinische und pflegerische Versorgung festzulegen. Die Implementierung von ACP erfordert geschulte Fachkräfte und sollte idealerweise gemeinsam mit einem multiprofessionellen Team erfolgen.

4.6.1 Beschreibung der Quellen

Insgesamt 64 der 442 identifizierten Quellen wurden der Kategorie Versorgungs- und Unterstützungsangebote zugeordnet und analysiert. Die meisten Quellen stammen aus dem Jahr 2018 (n = 12; 19 %) und wurde in den USA (n = 22; 34 %), in Japan (n = 8; 13 %) sowie Deutschland und Kanada (jeweils n = 6; 9 %) durchgeführt. Die eingeschlossenen Studien sind überwiegend dem Evidenzgrad IV (nicht analytische Studien: n = 26; 41 %) und IIb (Kohortenstudien: n = 18; 28 %) zuzuordnen und vom Typus Beobachtungsstudie (n = 34; 52 %). Das Studiendesign ist überwiegend den Querschnitterhebungen (n = 17; 27 %) sowie Kohortenstudien (n = 12; 19 %) zuzuordnen. Im Rahmen der Analyse konnten zehn unterschiedliche Zielgruppencluster identifiziert werden. Diese umfassen: (1) Menschen mit AD, anderen Demenzformen oder kognitiven Störungen, (2) Angehörige, (3) Haus-/Fachärztinnen und -ärzte, sowie verschiedene Kombinationen dieser Gruppen, darunter z. B. (4) Menschen mit Demenz und Angehörige, (5) Menschen mit Demenz und Haus-/Fachärztinnen und -ärzte oder (6) umfassendere multiperspektivische Ansätze mit zusätzlicher Einbindung von Pflegefachpersonen. Der überwiegende Anteil der Quellen wurde bei in der Häuslichkeit lebenden Personen (22,5 %), Gedächtnisambulanzen (15,7 %) und der haus- und fachärztlichen Versorgung (13,5 %) durchgeführt. Von den insgesamt 64 eingeschlossenen Studien fokussierten 39 Studien (61 %) auf ein spezifisches Setting, während 25 Studien (39 %) mehrere Versorgungsbereiche betrachteten. Tabelle 6 zeigt übersichtsartig die identifizierten Cluster und Settings, in denen die Studien verortet sind.

Inhaltlich befassten sich 58 % der Studien mit der Beschreibung der aktuellen Versorgungsrealität für Menschen mit AD und/oder ihren Angehörigen, 30 % untersuchten konkrete Versorgungsangebote bzw. Interventionen und deren Wirkungen und weitere 12 % der Studien befassten sich mit geplanten Vorhaben, mit Modellrechnungen oder Prognosen.

Tabelle 6: Übersicht der Häufigkeiten von Versorgungsbereichen und Angebotskontexte nach Zielpopulationen

Zielpopulation und Cluster	Versorgungsbereiche und Angebotskontexte, N [%]					
	Häusliche und ambulante Versorgung ^a	Ärztliche und spezialisierte Versorgung ^b	Teilstationäre und unterstützende Angebote ^c	Stationäre Versorgung ^d	settingübergreifendes Angebot	TOTAL*
(1) Menschen mit demenziellen Erkrankungen	10 [15,6]	10 [15,6]	4 [6,3]	3 [4,7]	10 [15,6]	37
(2) An-/Zugehörige	2 [3,1]	0 [0,0]	2 [3,1]	0 [0,0]	0 [0,0]	4
(3) Haus-/Fachärzte	0 [0,0]	3 [4,7]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	3
(1) UND (2)	17 [26,6]	8 [12,5]	5 [7,8]	2 [3,1]	9 [14,1]	41
(1) UND (3)	0 [0,0]	6 [9,4]	0 [0,0]	0 [0,0]	2 [3,1]	8
(1) UND (2) UND (3)	0 [0,0]	4 [6,3]	0 [0,0]	0 [0,0]	1 [1,6]	5
(1) UND (4) Pflegefachpersonen	0 [0,0]	4 [6,3]	0 [0,0]	1 [1,6]	4 [6,3]	9
(1) UND (2) UND (4)	1 [1,6]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	1
(1) UND (3) UND (4)	0 [0,0]	1 [1,6]	1 [1,6]	0 [0,0]	0 [0,0]	2
(1) UND (2) UND (3) UND (4)	1 [1,6]	1 [1,6]	0 [0,0]	0 [0,0]	0 [0,0]	2
TOTAL*	31	37	12	6	26	112

Quelle: IGES; Anmerkungen: Anzahl der analysierten Quellen N = 64 [Grundgesamtheit]; *Anzahl der auftretenden Ansätze in den Quellen [Mehrfachnennung]; ^a Häuslichkeit, ambulante Langzeitpflege/häusliche Krankenpflege, ambulante psychiatrische Versorgung; ^b Haus- und fachärztliche Versorgung, Gedächtnisambulanzen, ambulante Primärversorgung; ^c Tagespflege/Kurzzeitpflege, Betreuungs- und Entlastungsangebote (§ 45b SGB XI), Angebote zur Unterstützung im Alltag (AUA), Beratung; ^d Akut- und Langzeitversorgung

4.6.2 Lebensqualität, Versorgungshürden und Unterstützungsbedarf bei Alzheimer-Demenz

Die Versorgungssituation von Menschen mit AD und ihren Angehörigen ist komplex und durch zahlreiche Herausforderungen geprägt. Die Diagnosestellung erfolgt häufig verzögert, u. a. weil Betroffene und Familien oftmals hadern, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen (282). Gleichzeitig zeigte eine Studie, dass Demenz-Screenings in der Primärversorgung gut angenommen werden und zur Aufdeckung bislang unerkannter kognitiver Beeinträchtigungen beitragen können (283). Strukturelle und kulturelle Ungleichheiten, etwa bei Menschen mit Migrationshintergrund, führen zu Unterschieden in der Diagnostik und Versorgung: So erhalten Betroffene mit Migrationshintergrund seltener eine biomarkerbasierte Diagnostik und werden später behandelt (284).

Nach der Diagnose stehen viele Menschen mit Demenz und ihre Angehörigen vor erheblichen emotionalen, sozialen und organisatorischen Belastungen. Der Verlust an Selbstständigkeit, Ängste vor Stigmatisierung und Unsicherheiten über die Zukunft prägen den Alltag (285). Die Lebensqualität der Betroffenen sinkt im Verlauf der Erkrankung, wobei Faktoren wie Alltagskompetenz, Wohnsituation und psychische Begleiterkrankungen eine zentrale Rolle spielen (286–289). Alleinlebende Betroffene berichten häufiger von schlechterer Gesundheit und geringerer Lebenszufriedenheit, zeigen aber teilweise bessere kognitive Fähigkeiten als Personen, die mit anderen zusammenleben (290).

Für pflegende Angehörige steigt die Belastung mit zunehmendem Unterstützungsbedarf und Verhaltensauffälligkeiten der Erkrankten deutlich an (291, 292). Hauptpflegepersonen leiden besonders unter psychischer und finanzieller Belastung sowie eingeschränkter Lebensqualität (293). Die Art der Demenz, Komorbiditäten und sozioökonomische Faktoren wirken sich zusätzlich auf die Belastung aus (294–297).

Regionale Unterschiede, insbesondere zwischen ländlichen und städtischen Gebieten, beeinflussen die Verfügbarkeit und Qualität der Versorgung (298, 299). In ländlichen Regionen ist der Zugang zu neuropsychologischen Tests und spezialisierten Versorgungsangeboten (u. a. Gedächtnisambulanzen) oft eingeschränkt. Auch in den spezialisierten Einrichtungen wie Gedächtnisambulanzen bestehen Herausforderungen, etwa im Umgang mit neuropsychiatrischen Symptomen und bei der Umsetzung nicht-pharmakologischer Interventionen (298).

Am Lebensende zeigen sich Unterschiede in der Versorgung je nach Demenzform und Setting. Viele Betroffene versterben in Pflegeeinrichtungen, häufig begleitet von Symptomen wie Schmerzen oder Atemnot (300). Die Wahrnehmung der Lebensqualität unterscheidet sich dabei zwischen Betroffenen und Angehörigen; unerfüllte Bedürfnisse und mangelnde Unterstützung nach der Diagnose sind häufige Belastungsfaktoren (289, 301).

Insgesamt verdeutlicht die aktuelle Versorgungsrealität den hohen Bedarf an niedrigschwelligen, kultursensiblen und wohnortnahen Unterstützungsangeboten sowie an einer besseren Einbindung und Entlastung der Angehörigen. Die S3-Leitlinie Demenzen (20) bestätigt die Notwendigkeit, die komplexen Versorgungsrealitäten und vielfältigen Bedürfnisse von Menschen mit AD und ihren Angehörigen systematisch zu berücksichtigen.

4.6.3 Interventionen zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit Alzheimer-Demenz

Zur Verbesserung der Versorgungssituation wurden verschiedene Modelle in den analysierten Studien identifiziert. Die Interventionen umfassen ein breites Spektrum an (personenzentrierten) Ansätzen, die von technologiebasierter Unterstützung bis hin zu komplexen, setting- und professionenübergreifenden Versorgungsmodellen reichen. Häufig basieren diese auf einem multiprofessionellen Ansatz und betonen die aktive Einbeziehung pflegender Angehöriger (302). Tabelle 7 zeigt die identifizierten Interventionen bzw. Versorgungsansätze und -modelle.

Tabelle 7: Übersicht zu den in der Literatur identifizierten Interventionen/Versorgungsmodellen

Autorin/Autor Jahr (Quelle)	Art der Intervention
Bott et al. 2019 (303)	Versorgungsmodell mit integrierter Informationsnutzung und kombinierter Ausgabenstrategie
Czaja et al. 2018 (304)	Schulungs- und Unterstützungsprogramm für pflegende Angehörige
Hirschmann et al 2018 (302)	Vergleich evidenzbasierter Versorgungsmodelle für Übergänge im Versorgungskontinuum
Weiner et al. 2024 (305)	REACH-Intervention in der häuslichen Primärversorgung mit individualisierten Beratungsmodulen
Prizer et al. 2018 (306)	ADL-Intervention mit personenzentriertem Fokus auf Ankleiden, Toilettengang und Nahrungsaufnahme
Gopalakrishna et al. 2023 (307)	Lebensstilinterventionen, soziale Aktivierung, pharmakologische Therapie durch Psychiater
Rossetto et al. 2023 (308)	Digitale Telerehabilitation mit kognitiven Übungen, Bewegung und Vitalwert-Monitoring (ABILITY-Plattform)
Samus et al. 2018 (309)	MIND at Home-Streamlined: interdisziplinäre häusliche Versorgung zur Koordination und Entlastung
Bauernschmidt et al. 2023 (310)	Technologiebasierte Beratungsinterventionen via Telefon und Video
Brown et al. 2019 (311)	Analyse und Bewertung von Smartphone-Apps für Betroffene und Angehörige

Autorin/Autor Jahr (Quelle)	Art der Intervention
Dassel et al. 2023 (312)	LEAD: Webbasierte vorausschauende Versorgungsplanung mit Pflegepersonen
Khanassov et al. 2025 (313)	Virtuelle Versorgung per Telefon und Video während der COVID-19-Pandemie
Killin et al. 2018 (314)	Implementierung einer digitalen Unterstützungsplattform für Familien
Fazio et al. 2028 (315)	Schulungs- und Versorgungsmodell mit Fokus auf Frühintervention und Individualisierung
Bender et al. 2022 (316)	Georgia Memory Net: regionales Diagnostik- und Versorgungsnetz mit Community Services und IT-gestütztem Plan
Clark et al. 2023 (317)	Assistive Technologien zur Unterstützung im Alltag und zur Erhöhung der Sicherheit
Honjo et al. 2020 und 2022 (318, 319)	Nutzung von Tagespflegeeinrichtungen zur Förderung kognitiver Funktionen

Quelle: IGES

Hirschmann et al. 2018 (302) identifizierten sechs evidenzbasierte Versorgungsmodelle in der Häuslichkeit, die sich als wirksam für die Versorgung von Menschen mit Demenz erwiesen haben. Die New York University (NYU) Caregiver Intervention ist ein umfassendes Unterstützungs- und Beratungsprogramm für pflegende Angehörige, das durch individuelle und Familienberatungssitzungen sowie kontinuierliche telefonische Unterstützung die Pflegeheimeinweisung von Menschen mit AD um 28,3 % reduzieren konnte. Das Partners in Dementia Care (PDC) Programm koordiniert die Versorgung von Veteranen mit Demenz durch personalisierte Aktionspläne und enge Zusammenarbeit mit Pflegekoordinatoren, was zu 32,0 % weniger Krankenhausaufenthalten bei Personen mit ausgeprägten Verhaltenssymptomen und 26,9 % weniger Hospitalisierungen bei Personen mit stärkerer kognitiver Beeinträchtigung führte. Die MIND at Home (Maximizing Independence at Home) Intervention bietet eine 18-monatige Pflegekoordination, die umfassende häusliche Bedarfsermittlungen mit individualisierten Versorgungsplänen verbindet und erreichte, dass Teilnehmende 51 Tage länger in ihrem Zuhause verbleiben konnten bei einem um 37 % reduzierten Risiko, ihr Zuhause verlassen zu müssen. Die Geriatrics Team Intervention umfasst vier systematische interprofessionelle Assessments durch ein Team aus Geriatern, Physiotherapeuten, Ernährungsberatern und Sozialarbeitern während der ersten neun Monate nach dem Umzug von Betroffenen in das betreute Wohnen. Die multiprofessionelle Intervention, reduzierte das Risiko bspw. für dauerhafte Pflegeheimverlegungen um 11 %, Notaufnahmebesuche um 12 % und Krankenhausaufenthalte um 45 %. Die australische Going Home, Staying Home Intervention ist ein 10-tägiges stationäres Programm, bei dem sowohl die Person mit Demenz als auch die pflegenden Ange-

hörigen begleitet werden und ein interprofessionelles Team umfassende Unterstützung in Bereichen wie Pflegeentlastung, Bewältigungsstrategien und Verhaltenssymptommanagement bietet, um die Institutionalisierung zu verzögern. Das Transitional Care Model (TCM) fokussiert auf personenzentrierte Pflege, Bildung und Selbstmanagement durch kontinuierliche Begleitung von der Krankenhausaufnahme bis zur Entlassung nach Hause durch eine speziell geschulte Pflegefachperson. Die Intervention reduzierte die 30-Tage-Wiedereinweisungsrate auf 9 % (im Vergleich zu 19 % und 22 % in den Kontrollgruppen) und verlängerte den Zeitraum im Falle einer Wiedereinweisung (83 Tage vs. 58 bzw. 33 Tage). Alle Modelle zeichnen sich durch multiprofessionelle Zusammenarbeit, Einbeziehung von Pflegefachpersonen sowie den Angehörigen und einen strukturierten Ansatz zur Verbesserung der Versorgungsübergänge aus. Sie bieten unterschiedliche Schwerpunkte und Implementierungsstrategien, die je nach individuellen Bedürfnissen und Versorgungskontext ausgewählt werden können (302).

Etablierte Interventionen bzw. Versorgungsmodelle zeigten darüber hinaus weitere positive Effekte: Bei Betroffenen reduzierten sich Demenz-bezogene Verhaltensauffälligkeiten, während bei pflegenden Angehörigen die Pflegebelastung abnahm, Depressionen zurückgingen (305), die Selbstwirksamkeit stieg und die wahrgenommene Belastung durch Verhaltens- und Gedächtnisprobleme bei der demenziell erkrankten Person sank (304). Auch Tagespflegeeinrichtungen können einen positiven Einfluss haben: Eine Mehrheit der Nutzerinnen und Nutzer zeigte verbesserte kognitive Werte gegenüber den Nicht-Nutzern (318, 319).

Das häusliche Versorgungsmodell MIND at Home-Streamlined förderte nicht nur die Lebensqualität und reduzierte ungedeckte Pflegebedürfnisse, sondern konnte auch den Übergang in die stat. Langzeitpflege verzögern und die Belastung pflegender Angehöriger senken (309). Prizer et al. 2018 (306) untersuchten einen personenzentrierten Unterstützungsansatz für zentrale Aktivitäten des täglichen Lebens – Ankleiden, Toilettengang und Essen – bei Menschen mit Demenz. Die Maßnahmen führten zu mehr Selbstständigkeit, verbesserten das Inkontinenzmanagement, besserer Nahrungsaufnahme und geringerer Pflegebelastung. In ähnlicher Weise heben Fazio et al. 2018 (315) die Relevanz individualisierter Alltagsunterstützung hervor, um funktionelle Fähigkeiten zu erhalten und die Lebensqualität zu stabilisieren.

Auch digitale Lösungen – etwa Apps, Plattformen oder virtuelle Versorgung – werden zunehmend erprobt, um Zugangsbarrieren zu überwinden und Versorgung unabhängig vom Wohnort zu gewährleisten (308, 311, 313). Nachgewiesene Effekte der digitalen Lösungen sind Verbesserungen allgemeiner kognitiven Funktionen, der Sprachfähigkeiten, Gedächtnisleistung und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Zudem wurden Adhärenzsteigerungen ermittelt (308). Smartphone-Apps speziell für Personen mit AD und pflegende Angehörige werden überwiegend von privaten Unternehmen entwickelt und schneiden besonders in den Bereichen Funktionalität und Informationsqualität gut ab (311). Sie stellen u. a. Tipps und Informationen zur Pflege bereit und kombinieren verschiedene Funktionen miteinander. Allerdings scheinen Schnittstellen zu Gesundheitsdienstleistern bislang

nicht zu existieren (311). 313 eruierten, dass die Nutzung virtueller Versorgung im ambulanten Bereich in Kanada, während der COVID-19-Pandemie, deutlich zugenommen hat (Anstieg um 66 Prozentpunkte). Wobei die klassische Telefonie für demenziell Erkrankte und ihre Angehörigen deutlich relevanter war als Videotelefonie. Hausärztinnen und -ärzte mit mehr als 20 Jahren Berufserfahrung waren signifikant weniger geneigt, virtuelle Versorgung anzubieten (313).

Zudem werden webbasierte psychosoziale Interventionen erprobt: In der LEAD-Studie nutzten Betroffene und Pflegepersonen ein gemeinsames digitales Vorsorgeinstrument, um individuelle Werthaltungen und Behandlungspräferenzen abzugleichen; berichtet wurden positive Effekte in Selbstwirksamkeit, Angstbewältigung und Beziehungsqualität (312). Auch bei der Implementierung digitaler Plattformen im häuslichen Umfeld zeigt sich, dass diese häufig ergänzend zu bestehenden Routinen genutzt werden, wobei technische Hürden und begrenzte Relevanz in frühen Krankheitsstadien die Nutzung einschränken können (314).

4.6.4 Zusammenfassung und Einordnung

Zusammenfassend zeigt sich einmal mehr, dass ein zeitgerechter und wirksamer Versorgungspfad für Menschen mit AD und ihre Angehörigen über die medizinische Diagnostik und Therapie hinausgehen muss. Die S3-Leitlinie Demenzen (20) bestätigt und konkretisiert diesen Anspruch, wie bereits in vorherigen Abschnitten erwähnt.

Die Versorgung von Menschen mit AD und ihren Angehörigen erfordert einen personenzentrierten und stufenweise organisierten Ansatz, der flexibel an den individuellen Unterstützungsbedarf angepasst wird. Ein multiprofessionelles Vorgehen, das pharmakologische mit psychosozialen Interventionen und strukturierenden Tagesaktivitäten kombiniert, ist entscheidend für den Erhalt und die Förderung der Lebensqualität. Die frühzeitige Identifikation und Behandlung depressiver Symptome sind von besonderer Bedeutung, da diese eng mit einer reduzierten Lebensqualität korrelieren. Zugleich müssen individuelle Krankheitsverläufe und Stadien der AD berücksichtigt werden, um phasenadäquate Versorgungsangebote zu ermöglichen. Individualisierte, alltagsnahe Unterstützungsmaßnahmen, insbesondere zur Förderung der Aktivitäten des täglichen Lebens, stärken die Autonomie der Betroffenen und entlasten pflegende Angehörige. Digitale Anwendungen können ergänzend zur Versorgungskoordination, Informationsvermittlung und kognitiven Aktivierung beitragen. Deren Wirksamkeit setzt voraus, dass sie niedrigschwellig zugänglich, alltagsintegriert und an bestehende Versorgungsstrukturen anschlussfähig sind.

Für pflegende Angehörige sind zielgerichtete Unterstützungsangebote erforderlich, die sich sowohl an funktionellen Einschränkungen als auch an der resultierenden Pflegebelastung orientieren. Maßnahmen wie Entlastung, Psychoedukation und frühzeitige Behandlung depressiver Symptome bei Betroffenen können die Lebensqualität verbessern. Die Versorgung sollte modular und adaptiv gestaltet werden, um unterschiedlichen Belastungsprofile gerecht zu werden. Insbesondere

in ländlichen Regionen eröffnen telemedizinische und digitale Angebote neue Zugangswege, die Wegezeiten reduzieren und zur Entlastung und zum Wohlbefinden beitragen. Personalisierte Telerehabilitationsprogramme und assistive Technologien zeigen Potenzial zur Förderung kognitiver Funktionen, Adhärenz und Selbstwirksamkeit und sollten frühzeitig in die Versorgung integriert werden.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien gewinnt die palliativmedizinische Versorgung an Bedeutung. Sie umfasst vorausschauende Behandlungsplanung, effektive Symptomkontrolle sowie psychosoziale Begleitung von Betroffenen und ihren Angehörigen. Grundlegend hierfür ist eine koordinierte Versorgung mit interdisziplinären Teams, klar definierten Zuständigkeiten und kontinuierlichem Fallmanagement. Strukturierte Ansprechpersonen und verbindliche Kommunikationswege vermeiden Versorgungsbrüche und Doppelstrukturen.

5. Schlussfolgerungen und Diskussion

Das Rapid Review analysierte insgesamt 442 Studien zur AD, die nach Erkenntnisinteressen in fünf Hauptkategorien strukturiert wurden: 132 Quellen zu Ursachen und Risikofaktoren, 20 zu Präventionsmaßnahmen, 173 zu Diagnoseverfahren (einschließlich Früherkennung), 48 zu Therapieansätzen sowie 64 zu psychosozialen und palliativen Unterstützungs- und Versorgungsangeboten. Weitere fünf Quellen wurden kategorienübergeordnet ausgewertet und werden in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben. Diese Kategorisierung ermöglicht es, die unterschiedlichen Forschungsansätze systematisch zu erfassen und die Vielschichtigkeit der Thematik deutlich zu machen. Die breite methodische Vielfalt der eingeschlossenen Studien - von Kohortenstudien (61,1 %) über nicht-analytische Studien (10,6 %) bis hin zu randomisierten kontrollierten Studien (8,1 %) - ermöglicht einen differenzierten Blick auf unterschiedliche Aspekte der Erkrankung. Während die Mehrheit der Forschungsarbeiten in spezialisierten Settings wie Gedächtnisambulanzen durchgeführt wurde, unterstreicht die Einbeziehung von Studien aus dem häuslichen Umfeld und der Primärversorgung die Relevanz eines sektorenübergreifenden Versorgungsansatzes.

Im Folgenden werden die zentralen Erkenntnisse zu Ursachen und Risikofaktoren, Diagnostik, Prävention, Therapie und Versorgung dargestellt, die aus diesem Review hervorgehen und die Grundlage für die Ableitung zentraler Implikationen für die Entwicklung des Versorgungspfads sowie für die weiteren Projektschritte bilden.

- ⇒ AD ist durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener pathophysiologischer Mechanismen geprägt. Während Beta-Amyloid (A β) und Tau-Protein zentrale Rollen einnehmen, deuten neuere Befunde darauf hin, dass die Abfolge der Pathologien komplexer verläuft als ursprünglich angenommen. Neben den klassischen Proteinablagerungen spielen auch metabolische, immunologische und vaskuläre Faktoren eine wichtige Rolle.
- ⇒ Zu den bedeutendsten Risikofaktoren zählen höheres Lebensalter, vaskuläre Erkrankungen (wie Bluthochdruck), Diabetes mellitus, geringe körperliche und geistige Aktivität sowie weitere ungesunde Lebensgewohnheiten (z. B. Rauchen, exzessiver Alkoholkonsum, körperliche Inaktivität). Schutzfaktoren umfassen einen aktiven Lebensstil, ausgewogene Ernährung, soziale Einbindung und die konsequente Behandlung vaskulärer Risikofaktoren.
- ⇒ Die Diagnostik der AD hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt. Neben der klassischen klinischen Diagnostik mit Anamnese, neuropsychologischen Tests und bildgebenden Verfahren gewinnen biomarkerbasierte Methoden zunehmend an Bedeutung für die Diagnoseabsicherung und Differenzierung von anderen Demenzformen.
- ⇒ Die Notwendigkeit eines mehrstufigen diagnostischen Prozesses, beginnend mit einer strukturierten Anamnese und Risikoeinschätzung, gefolgt von validierten kognitiven Screening-Tests, einer weiterführenden neu-

ropsychologischen Diagnostik bei Auffälligkeiten sowie der gezielten Anwendung bildgebender und biomarkerbasierter Verfahren wird ebenfalls von der S3-Leitlinie Demenzen empfohlen und deckt sich mit den Erkenntnissen des Rapid Review.

- ⇒ Präventive Strategien zielen darauf ab, modifizierbare Risikofaktoren zu reduzieren, Schutzfaktoren zu stärken und so das Erkrankungsrisiko zu senken, den Krankheitsbeginn und das Fortschreiten zu verzögern.
- ⇒ Multifaktorielle Präventionsansätze, die Ernährungsberatung, körperliche Aktivität, kognitives Training und vaskuläres Risikomanagement kombinierte, zeigten teilweise auch signifikante Verbesserungen. Personalisierte und zielgruppenspezifische Präventionsansätze gewinnen zunehmend an Bedeutung.
- ⇒ Die therapeutischen Ansätze bei AD umfassen pharmakologische, nicht-pharmakologische und kombinierte Interventionen. Bei den pharmakologischen Ansätzen dominieren Acetylcholinesterase-Hemmer, der NMDA-Rezeptorantagonist Memantin und gegen amyloidgerichtete Antikörper. Nicht-pharmakologische Interventionen wie körperliche Aktivität und Bewegungs- bzw. Kreativtherapien haben sich als wirksam erwiesen, um die globale kognitive Funktion zu verbessern und den Abbau der Alltagsfähigkeiten zu verlangsamen. Die Versorgung von Menschen mit AD erfordert einen personenzentrierten, stufenweisen Ansatz, der flexibel und differenziert an den jeweiligen Unterstützungsbedarf angepasst wird. Erfolgreiche Versorgungsmodelle beinhalten verschiedene Schlüsselemente: Aufklärung über Versorgungsübergänge, rechtzeitige Kommunikation, Berücksichtigung individueller Präferenzen, interprofessionelle Zusammenarbeit und Implementierung evidenzbasierter Modelle.

Das Rapid Review verdeutlicht die Komplexität der Alzheimer-Krankheit und die Notwendigkeit eines multidimensionalen Ansatzes in Diagnostik, Therapie und Versorgung. Insbesondere unterstreichen die Ergebnisse die Relevanz, verschiedene Perspektiven – von der biologischen Grundlagenforschung bis hin zu psychosozialen Aspekten – in zukünftige Versorgungsstrategien zu integrieren und steht damit im Einklang mit der S3-Leitlinie „Demenzen“ (20). Aufbauend auf den im Rapid Review systematisch zusammengetragenen Erkenntnissen zu Ursachen, Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgungsangeboten, werden im Folgenden zentrale Aspekte diskutiert, die für die Entwicklung eines zeitgemäßen, sektorenübergreifenden Versorgungspfades von entscheidender Bedeutung sind. Dabei werden sowohl innovative Versorgungsmodelle und Implementierungsstrategien als auch systemische Herausforderungen und ökonomische Aspekte berücksichtigt.

5.1 Neue Versorgungsmodelle und Implementierungsstrategien

Die im Rahmen des Rapid Review untersuchten Studien zeigen verschiedene innovative Ansätze zur Verbesserung der Alzheimer-Versorgung. In Kanada wurde die Implementierung des Quebec Alzheimer Plans durch Dashboards unterstützt, die

quantitative und qualitative Daten zur Versorgungsqualität visualisieren. Diese Dashboards ermöglichen ein systematisches Monitoring der Leistungen von Gesundheitsorganisationen und fördern einen datengestützten Lernprozess im Gesundheitssystem (320). Die Effektivität dieser Implementierung variiert regional, wobei universitäre/periphere Regionen die Dashboards vorwiegend als Planungsinstrument für Lenkungsausschüsse und zur Schulung von Klinikern nutzen, während abgelegene/isolierte Regionen spezifischere Unterstützung für ihre kulturellen Besonderheiten benötigen (320). In den USA entwickelt sich die "Demenzversorgungsnavigation" als vielversprechender Ansatz. Das GUIDE-Modell (Guiding an Improved Dementia Experience), das ab 2024 von Medicare und Medicaid unterstützt wird, bietet personenzentrierte Bewertungen, Pflegekoordination, Schulungen für Angehörige und einen verbesserten Zugang zu medizinischen und nicht-medizinischen Ressourcen (6). Dieser Ansatz zeigt positive Auswirkungen wie reduzierte Notaufnahmebesuche, kürzere Krankenhausaufenthalte und eine verbesserte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Gesundheitsberufen.

5.2 Systemische Herausforderungen und Bereitschaft für neue Therapien

Eine kanadische Studie zur Systembereitschaft für krankheitsmodifizierende Therapien (DMTs) zeigt erhebliche Kapazitätsengpässe im Gesundheitssystem. Für 2020 wurde eine behandelbare Inzidenzpopulation von etwa 22.652 Personen mit früher Alzheimer-Krankheit identifiziert, was ca. 0,3 % der Bevölkerung über 65 Jahre entspricht (321). Bis 2025 wird ein Anstieg auf etwa 82.220 Patienten prognostiziert (321). Die Studie deckt auf, dass das kanadische Gesundheitssystem mit nur 60 PET-CT-Geräten und 432 MRT-Geräten nicht ausreichend auf die Implementierung von DMTs vorbereitet ist. Zudem erschweren lange Wartezeiten für MRT-Untersuchungen (bis zu 3 Monate) und geografische Disparitäten den Zugang zur Versorgung, insbesondere für Betroffene in ländlichen Gebieten (ebd.). Die entsprechenden Zahlen variieren von Land zu Land bzw. von Versorgungssystem zu Versorgungssystem, das grundsätzliche Problem dürfte sich jedoch auch in Deutschland ähnlich darstellen. Vor diesem Hintergrund gewinnt die Nutzenbewertung neuer DMTs zusätzliche Bedeutung. Das IQWiG kommt in seiner Einschätzung zu Lecanemab bei früher Alzheimer-Krankheit zu dem Schluss, dass kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen besteht (322). Vielmehr wurden beträchtliche negative Effekte, insbesondere Infusionsreaktionen, dokumentiert, während positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte ausblieben (322). Diese Bewertung steht in deutlichem Kontrast zur Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (322). Insgesamt verdeutlicht diese Diskrepanz, dass die Einführung von DMTs nicht nur infrastrukturelle, sondern auch evidenzbasierte und ethisch-ökonomische Herausforderungen aufwirft, die innerhalb des deutschen Versorgungskontexts kritisch reflektiert werden müssen.

Die erfolgreiche Implementierung von u. a. Care-Navigation-Programmen und neuen Therapien erfordert koordinierte Anstrengungen auf klinischer, gesellschaftlicher und versorgungspolitischer Ebene (6). Die Alzheimer's Association schlussfolgert für den U.S. amerikanischen Kontext, dass letztendlich ein umfassender Systemwandel erforderlich ist, um die wachsende "Pflegelücke" zu überbrücken und eine nachhaltige, effiziente und mitfühlende Versorgung für die steigende Zahl von Menschen mit Demenz zu gewährleisten (ebd.) Darüber hinaus besteht ein Bedarf an erweiterten Kapazitäten für diagnostische Verfahren (PET-CT, MRT), insbesondere in ländlichen Gebieten, sowie an verbesserten Laborkapazitäten und mehr Fachkräften für Demenz, Bildgebung und Infusionszentren (321). Die Entwicklung integrierter Telemedizin mit MRT-Diensten kann ein Ansatz sein, den Zugang in ländlichen Gebieten zu verbessern, und E-Learning-Programme können den Zugang zu Schulungen erhöhen (6, 321). Zudem ist die Integration neuer Technologien wie digitaler kognitiver Tests, Blutbiomarker und KI-gestützter Diagnostik von großer Bedeutung (321).

5.3 Ökonomische Aspekte und Kostenanalysen

Die identifizierten ökonomischen Analysen verdeutlichen die erhebliche finanzielle Belastung durch Alzheimer-Demenz. In Italien zeigt die GERAS II-Studie, dass die gesellschaftlichen Kosten mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung steigen, wobei die informelle Pflege durch Angehörige den größten Kostenfaktor darstellt (323). Interessanterweise waren in Italien die Kosten für leichte AD (1.850 € monatlich) höher als für moderate AD (1.552 € monatlich), was ein Muster darstellt, das von anderen europäischen Ländern abweicht. In den USA betrugen die geschätzten Gesamtkosten für die Behandlung der AD im Jahr 2020 etwa 305 Milliarden USD, mit einer Prognose eines Anstiegs auf über 1 Billion USD mit zunehmender Alterung der Bevölkerung (324). Medicare-Zahlungen für Menschen mit AD (21.973 \$) sind deutlich höher als für Menschen ohne Demenz (7.918 \$) (6). Gleichzeitig zeigen Analysen, dass frühzeitige Diagnose und Intervention erhebliche Kosteneinsparungen bewirken können: Eine Verzögerung des Demenzbeginns um fünf Jahre könnte die Gesundheits- und Langzeitpflegekosten für Menschen mit AD um 33 % reduzieren (6). Die deutsche Metaanalyse von Michalowsky et al. aus dem Jahr 2019 liefert detaillierte Kostendaten für Deutschland: Die jährlichen Gesamtkosten für Menschen mit Demenz (MmD) belaufen sich auf durchschnittlich 44.659 € pro Person, was zu erheblichen Zusatzkosten von 33.188 € im Vergleich zu gleichaltrigen Menschen ohne Demenz führt (325). Dabei zeigen sich Unterschiede in der Kostenstruktur abhängig vom Wohnort: Für zu Hause lebende MmD liegen die gesamtgesellschaftlichen Kosten bei 46.733 € jährlich, während sie für im Heim lebende MmD mit 45.911 € ähnlich hoch sind. Die Zusammensetzung dieser Kosten unterscheidet sich jedoch erheblich: Bei zu Hause lebenden MmD machen informelle Pflegekosten mit 33.014 € den größten Anteil aus, während bei Heimbewohnern pflegerische Versorgungskosten mit 28.215 € dominieren. Für die Gesamtpopulation in Deutschland ergeben sich beträchtliche Summen: Für die Population, der über 65-Jährigen belaufen, sich die Gesamtkosten im

Jahr 2016 auf 165 Mrd. €, wovon 34 Mrd. € den MmD zugeordnet werden können (325). Die spezifischen Zusatzkosten der Demenz betrugen 18 Mrd. €, was 11 % der gesamten Kosten der über 65-Jährigen entspricht. Die Prognosen für Deutschland sind alarmierend: Bis zum Jahr 2060 werden sich laut Berechnungen die Kosten der Demenz verdreifachen, während sich die Kosten für alle über 65-Jährigen „lediglich“ verdoppeln werden. Dies unterstreicht die wachsende wirtschaftliche Bedeutung der Demenzerkrankungen für das Gesundheitssystem. Bei der Berechnung der informellen Pflegekosten wurde der Substitutionskostenansatz angewandt: Dabei wurde angenommen, dass die Pflege von einer professionellen Pflegefachperson mit einem Bruttostundenlohn von 22,69 € (inklusive Nebenkosten) durchgeführt würde (325). Produktivitätsverluste pflegender Angehöriger wurden als entgangener Nutzen an Arbeitszeit mit 26,35 € pro Stunde berechnet (325). Diese Erkenntnisse werden in der S3-Leitlinie „Demenzen“ bestätigt: die ökonomischen Auswirkungen der Demenzerkrankungen in Deutschland sind erheblich (20). Laut der dort beschriebenen Analysen betragen die jährlichen Gesamtkosten für Menschen mit Demenz (Preise 2019) durchschnittlich 13.719 € bei häuslicher und 43.670 € bei stationärer Pflege. Der Anteil der Pflegekosten liegt dabei bei 19 % (zu Hause) bzw. 65 % (Pflegeheim), der Rest entfällt auf medizinische Versorgung (20). Wichtig für die Kostenbetrachtung ist die Unterscheidung zwischen Gesamtkosten und Zusatzkosten (excess costs). Die durchschnittlichen Zusatzkosten im Vergleich zu sonst ähnlichen Menschen ohne Demenz lagen aus der Kostenträgerperspektive bei 11.205 € (Anteil Pflegekosten: 70 %) und aus der gesellschaftlichen Perspektive bei 33.188 € (Anteil Pflegekosten: 90 %). Die Kosten steigen mit dem Schweregrad der Erkrankung deutlich an (20). So wurden zum Beispiel die durchschnittlichen Gesamtkosten in Deutschland aus der gesellschaftlichen Perspektive für das Jahr 2008 auf 24.437 € bei leichter Demenz, 41.125 € bei moderater Demenz und 49.784 € bei schwerer Demenz geschätzt. Die entsprechenden Zusatzkosten (excess costs) lagen bei 15.474 €, 31.551 € bzw. 41.808 € (20). In der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes wurden die Kosten der Demenz in Deutschland im Jahr 2020 auf insgesamt etwa 20,4 Milliarden € geschätzt (20). Dabei ist der Anteil der Kosten der Demenz an allen Krankheitskosten in Deutschland von 3,6 % im Jahr 2002 auf 4,7 % im Jahr 2020 gestiegen (ebd.).

5.4 Rolle der pflegenden Angehörigen

Die meisten Studien betonen die zentrale Rolle pflegender Angehöriger in der Alzheimer-Versorgung und zeigen, dass bessere Unterstützungssysteme für die Personen entwickelt werden müssen, die den Großteil der Pflege leisten. In einer italienischen Untersuchung zeigte sich, dass mehr Kinder von Betroffenen (46,7 %) als Ehepartner (44,6 %) als pflegenden Angehörige tätig sind, davon waren 37,4 % selbst noch berufstätig - mehr als in Deutschland (28,5 %), Frankreich (21,5 %) und Großbritannien (20,5 %) (323). Der z. T. hohe Anteil an erwerbstätigen pflegenden Angehörigen hebt die Relevanz des Maßnahmen zur Reduktion und Unterstützung der Doppelbelastung von Beruf und Pflege hin (323). Die Belastung für pflegende

Angehörige steigt mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung, und die COVID-19-Pandemie hat diese Belastung weiter verstärkt (6, 324). In den USA werden etwa 75 % der Pflege von Angehörigen übernommen, was zu einer signifikanten finanziellen und gesundheitlichen Belastung führt. Geschätzte 18,6 Mrd. Stunden unbezahlter Pflege wurden im Jahr 2019 geleistet (ebd.). Etwa 66 % der pflegenden Angehörigen empfinden die Navigation im komplexen Gesundheitssystem, als schwierig, was die Notwendigkeit verbesserter Unterstützungssysteme unterstreicht (6).

6. Implikationen für den zu entwickelnden Versorgungspfad

Die Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines ganzheitlichen, sektorenübergreifenden Versorgungsansatzes, der medizinische, psychosoziale und palliative Angebote integriert. Besondere Aufmerksamkeit sollte der besseren Unterstützung pflegender Angehöriger, dem Abbau geografischer Versorgungsungleichheiten, der Weiterentwicklung einer zugänglicheren Navigation durch das Versorgungssystem und einer frühzeitigen Intervention gewidmet werden, um sowohl die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu verbessern als auch die steigenden gesellschaftlichen Kosten zu bewältigen. Daraus ergeben sich vielfältige Implikationen für die Entwicklung des Versorgungspfades Alzheimer-Demenz und die nachfolgenden Projektschritte:

⇒ Strukturelle Aspekte:

- ✓ Der Versorgungspfad sollte multimodal, interdisziplinär und interprofessionell aufgebaut sein, um die unterschiedlichen Einflussfaktoren und Krankheitsverläufe abzubilden und aufgrund der großen Heterogenität der Erkrankung flexible Module enthalten, die auf das individuelle Risikoprofil, das Stadium der Erkrankung und die jeweiligen Begleiterkrankungen zugeschnitten werden können.
- ✓ Der Versorgungspfad muss die Relevanz enger Kooperationen in der ambulanten Versorgung zwischen Haus- und Fachärztinnen und -ärzten, pflegerischer Versorgung, Gedächtnisambulanzen, Präventionsangeboten, Beratungsstellen und ggf. genetischen Zentren aufzeigen und klare Kommunikationswege sowie Verantwortlichkeiten definieren.

⇒ Prävention und Risikomanagement:

- ✓ Der Versorgungspfad sollte Prävention als festen Bestandteil integrieren – sowohl auf individueller Ebene (Beratung, Lebensstilinterventionen, Risikoreduktion) als auch strukturelle Maßnahmen (kommunale Programme, niedrigschwellige Angebote).
- ✓ Der Versorgungspfad sollte gezielte Informationen zur Identifikation von und Information für Risikopersonen und ihren Angehörigen enthalten, um Präventionspotenziale frühzeitig zu nutzen. Die systematische und individualisierte Erhebung kann als Grundlage für personalisierte Interventionen dienen. So könnte der Versorgungspfad aufzeigen, dass eine Risikoerfassung eine individuelle, interdisziplinäre Beratung ermöglichen kann, die Betroffene und Angehörige über modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren aufklärt. Die Erhebung von Risikofaktoren sollte jedoch auf jeden Fall ausschließlich auf freiwilliger Basis erfolgen, allein schon um drohende Stigmatisierungs- bzw. Diskriminierungsgefahren zu vermeiden.

⇒ Diagnostischer Prozess:

- ✓ Der Versorgungspfad sollte auf die Relevanz eines gestuften, evidenzbasierten diagnostischen Ablaufs verweisen: Beginnend mit strukturierter Anamnese und Risikoeinschätzung, gefolgt von validierten kognitiven Screening-Tests, und – bei Auffälligkeiten – weiterführender neuropsychologischer Diagnostik sowie gezieltem Einsatz bildgebender und biomarkerbasierter Verfahren. Der Versorgungspfad stellt an dieser Stelle enge Verweise auf Entscheidungshilfen und die vorhandenen klinischen Leitlinien der Fachgesellschaften her.

⇒ Therapie und Intervention:

- ✓ Ein abgestufter Versorgungspfad sollte pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen über das gesamte Krankheitskontinuum hinweg sowie bei relevanten Komorbiditäten kombinieren und in allen Versorgungssettings verankern. Dabei sind individualisierte, alltagsnahe Unterstützungsmaßnahmen – insbesondere im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens – einzubeziehen, um die Autonomie der Betroffenen zu stärken und pflegende Angehörige zu entlasten.
- ✓ In fortgeschrittenen Krankheitsstadien sollte der Versorgungspfad palliativmedizinische Versorgungsaspekte einbeziehen.

⇒ Personenzentrierte Versorgung und Einbezug Angehöriger:

- ✓ Der Versorgungspfad berücksichtigt das Vorhandensein individueller Risikoprofile und Präferenzen und zeigt flexible Möglichkeiten und exemplarische Präventions- und Interventionsangebote entlang des gesamten Krankheitskontinuums auf.
- ✓ Der Versorgungspfad verweist auf Unterstützungsangebote für pflegende Angehörige. Maßnahmen wie Entlastungsangebote, Psychoedukation und die frühzeitige Behandlung depressiver Symptome bei pflegenden Angehörigen sollten systematisch integriert werden.

⇒ Innovation und Qualitätssicherung:

- ✓ Der Versorgungspfad sollte Mechanismen zur Qualitätssicherung und Evaluation enthalten, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse und innovative Verfahren zeitnah zu integrieren und die Versorgung kontinuierlich zu verbessern.
- ✓ Innovative Verfahren wie blutbasierte Biomarker, digitale kognitive Tests und KI-gestützte Tools können die Früherkennung und Diagnose-sicherheit möglicherweise verbessern. Die Aufnahme in den Versorgungspfad sollte aber nur umgesetzt werden, wenn sie nachweislich zur Verbesserung der Versorgung beitragen, d. h. empirisch (evidenz- als auch wissenschaftsbasiert) generierte Evidenz für die unterstellten Verbesserungen vorliegt und Betroffenen Zugang zu den Leistungen haben.

Die vorab durchgeführte Expertise des iso-Instituts (326) bestätigt in großem Umfang die bisherigen abgeleiteten Grundprinzipien für den Versorgungspfad. Insbesondere wird die Notwendigkeit eines ganzheitlichen, sektorenübergreifenden

Ansatzes hervorgehoben, der medizinische, pflegerische und psychosoziale Angebote integriert. Die Bedeutung flexibler, individuumorientierter und modularer Versorgungspfadstrukturen wird ebenfalls klar unterstützt, um die vielfältigen Krankheitsverläufe und unterschiedlichen Bedürfnisse der Betroffenen abzubilden. Zudem bestätigt die Expertise die zentrale Rolle enger Kooperationen und klar definierter Verantwortlichkeiten zwischen den Versorgungsakteuren. Die systematische Einbindung präventiver Maßnahmen und personalisierter Risikofaktorenanalysen wird ebenso befürwortet wie die Sicherstellung eines evidenzbasierten, gestuften diagnostischen Ablaufs. Auch die Kombination von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Interventionen sowie die frühzeitige Integration palliativer Versorgung finden starke Unterstützung. Die Rolle pflegender Angehöriger und deren systematische Unterstützung durch Entlastungs-, Psychoedukations- und psychosoziale Angebote wird als wesentlicher Erfolgsfaktor hervorgehoben. Schließlich unterstreicht die Expertise die Notwendigkeit von Qualitätssicherung und Evaluation, wobei neue diagnostische Innovationen nur nach empirischem Nachweis ihrer Wirksamkeit in den Versorgungspfad aufgenommen werden sollten.

6.1 Limitationen

Die Aussagekraft des Rapid Reviews wird durch mehrere Limitationen eingeschränkt. Viele der einbezogenen Studien sind nicht-analytische Studien und bei einem Großteil der identifizierten Studien handelt es sich um Querschnittsanalysen, welche insgesamt keine Rückschlüsse auf Kausalität zulassen. Auch kleine Stichprobengrößen, hohe Ausfallraten (Lost-to-follow-up) in längsschnittlichen Studien sowie fehlende Kontrollgruppen oder mangelnde Verblindung beeinträchtigen die Aussagekraft einzelner Studien. Die ethnische Zusammensetzung der Studienteilnehmenden ist häufig wenig divers, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt (Selektionsbias). Überdies sind Stichproben aus Gedächtnisambulanzen überrepräsentiert. Ein Teil der Studien stützt sich auf Abrechnungsdaten, bei denen die Diagnosekriterien für AD nicht zwingend einheitlich angewendet wurden. Zudem unterscheiden sich die Rahmenbedingungen der untersuchten Versorgungs- und Gesundheitssysteme häufig deutlich von denen in Deutschland, was die Übertragbarkeit der Befunde erschwert. Einige Stichproben basieren auf bestimmten Versichertengruppen, beispielsweise Medicare-Versicherten in den USA, was eine Verzerrung im Hinblick auf sozioökonomische Merkmale mit sich bringen kann. Ergebnisse beruhen teilweise auf Selbstauskünften oder auf Fremdeinschätzungen durch Angehörige, etwa zur Lebensqualität oder zum Einsatz diagnostischer Verfahren (Einschätzung durch Ärztinnen und Ärzte), wodurch subjektive Verzerrungen möglich sind (u. a. Recall-Bias). Die geringere Anzahl der ausschließlich Alzheimer-spezifischen identifizierten Studien zu nicht-pharmakologischen Ansätzen, Prävention und Versorgungsangeboten zeigt möglicherweise, dass die wissenschaftliche Evidenzlage im Kontext der AD im Vergleich zu anderen Forschungsbereichen noch begrenzt ist und andererseits, dass eine

Differenzierung zu anderen Demenzformen nicht zielführend ist. Diese Limitationen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse und bei der Entwicklung des Versorgungspfades für Menschen mit Alzheimer-Demenz berücksichtigt werden.

6.2 Ausblick auf die weiteren Projektschritte

Unter Berücksichtigung der Erkenntnisse des Rapid Review erfolgte eine ergänzende Handrecherche. Ziel war die Identifikation weiterer potenziell relevanter Quellen, wie Forschungs- bzw. Konsensusberichte relevanter Fachgesellschaften oder Versorgungspfade aus dem internationalen Raum. Insgesamt wurden 22 weitere Quellen analysiert und in einem ersten Entwurf zur Abbildung des SOLL-Zustandes zur Erarbeitung von Anforderungen an eine optimale ambulante medizinische Versorgung zusammengefasst. Im Fokus standen die Anforderungen an optimale medizinische Diagnostik und Therapie sowie die zentrale Rolle der Angehörigen in der ambulanten Versorgung von Menschen mit AD.

Darauf aufbauend werden in einem nächsten Schritt die aktuelle Versorgungssituation, bestehende Versorgungsdefizite sowie Hürden und Hemmnisse in der ambulanten medizinischen Versorgung von Menschen mit AD analysiert (Ist-Zustand). Bereits jetzt lassen sich Themenfelder ableiten, welche in den qualitativen Erhebungen mit Fachärztinnen und -ärzten unterschiedlicher Settings, Hausärztinnen und -ärzten sowie Vertreterinnen und Vertreter von Selbsthilfegruppen weiter exploriert werden sollen. Dazu werden im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2025 Experteninterviews und im Zeitraum Februar/März 2026 Fokusgruppen für die weitere Entwicklung und Verifikation des IST-Zustandes durchgeführt.

Im Jahr 2026 sind anschließend bundesweite Befragung vielfältiger, an der Versorgung beteiligter Akteursgruppen (u. a. amb. Pflegedienste, Haus- und Facharztpraxen; Beratungsstellen, Selbsthilfe und Interessensvertretungen, Betreuungs- und Entlastungsangebote, Kostenträger und weitere) geplant. Diese werden derzeit zielgruppenspezifisch konzipiert. Eine Befragung von Betroffenen und Angehörigen schließt sich an. Der partizipatorische Ansatz ist dabei zentral, um einen realitätsnahen und bedarf- und bedürfnisgerechten Versorgungspfad zu entwickeln.

Aktuelle Informationen und Möglichkeiten zur Beteiligung finden Sie auf der Projektwebsite: <https://www.versorgungspfad-demenz.de>.

7. Literatur

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10; 2025 [Stand: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=63988545&p_sprache=D&p_thema_id=218&p_thema_id2=3600&p_thema_id3=3800&p_thema_id4=3900.
2. Statistisches Bundesamt. Todesursachen 2024: Immer mehr Menschen versterben an Demenz: Pressemitteilung Nr. 377; 2025 [Stand: 02.12.2025]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2025/10/PD25_377_23211.html.
3. Naghavi M, Ong KL, Aali A, Ababneh HS, Abate YH, Abbafati C et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; 403(10440):2100–32. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00367-2.
4. BMBFSFJ. Nationale Demenzstrategie: Bundesministerium für Familie; Senioren; Frauen und Jugend; 2020 [Stand: 02.12.2025]. Verfügbar unter: <https://www.bmbfsfj.bund.de/resource/blob/159762/5a16ea542c67ed29aa458b8c30a5ad82/200701-nationale-demenzstrategie-data.pdf>.
5. OECD. OECD Health Policy Studies Care Needed Improving the Lives of People with Dementia. Paris: OECD Publishing; 2018. Verfügbar unter: <https://e-bookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=6411268>.
6. the Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2024; 20(5):3708–821. doi: 10.1002/alz.13809.
7. Westphal C, Doblhammer G. Chancen für gesundes Altern: eine Lebenslaufperspektive auf Demenzen und Sterblichkeit. In: Teti A, Nowossadeck E, Fuchs J, Künemund H, Hrsg. *Wohnen und Gesundheit im Alter*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2022. S. 11–29 (Vechtaer Beiträge zur Gerontologie).
8. EUROPEAN BRAIN COUNCIL. RETHINKING. Alzheimer's Disease Pathway. From Diagnosis to Care 2024. Verfügbar unter: <https://www.braincouncil.eu/ebc-launches-rethinking-alzheimers-disease-pathway-from-diagnosis-to-care-perspective-paper>.
9. Samsi K, Manthorpe J. Care pathways for dementia: current perspectives. *Clin Interv Aging* 2014; 9:2055–63. doi: 10.2147/CIA.S70628.
10. Thyrian JR, Boekholt M, Hoffmann W, Leiz M, Monsees J, Schmachtenberg T et al. The prevalence of people with dementia in Germany-A nationwide

- analysis at the district level. *Der Nervenarzt* 2020; 91(11):1058–61. doi: 10.1007/s00115-020-00923-y.
11. Blotenberg I, Hoffmann W, Thyrian JR. Dementia in Germany: Epidemiology and Prevention Potential. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120(27-28):470–6. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0100.
 12. BMBFSFJ. Bericht zur Umsetzung der Agenda der Allianz für Menschen mit Demenz 2014 – 2018: Bundesministerium für Familie; Senioren; Frauen und Jugend; 2018.
 13. Alzheimer’s Disease International, Clare, L, Jeon, YH. World Alzheimer Report 2025: Reimagining life with dementia – the power of rehabilitation. London, England; 2025.
 14. Tricco AC, Antony J, Zarin W, Striffler L, Ghassemi M, Ivory J et al. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med* 2015; 13:224. doi: 10.1186/s12916-015-0465-6.
 15. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE. Rapid reviews to strengthen health policy and systems:: a practical guide; 2017. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258698/9789241512763-eng.pdf>.
 16. Garritty C, Hamel C, Trivella M, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Devane D et al. Updated recommendations for the Cochrane rapid review methods guidance for rapid reviews of effectiveness. *BMJ* 2024; 384:e076335. Verfügbar unter: <https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-076335.long>.
 17. OECD. Members and partners; 2024 [Stand: 11.12.2024]. Verfügbar unter: <https://www.oecd.org/en/about/members-partners.html>.
 18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 19. Stevens A, Hersi M, Garritty C, Hartling L, Shea BJ, Stewart LA et al. Rapid review method series: interim guidance for the reporting of rapid reviews. *BMJ Evid Based Med* 2025; 30(2):118–23. doi: 10.1136/bmjebm-2024-112899.
 20. DGN e. V. & DGPPN e. V. S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.1; 28.3.2025 [Stand: 08.07.2025]. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>.
 21. Adesuyan M, Jani YH, Alsugeir D, Howard R, Wong ICK, Wei L et al. Trends in the incidence of dementia in people with hypertension in the UK 2000 to 2021. *Alzheimers Dement (Amst)* 2023; 15(3):e12466. doi: 10.1002/dad2.12466.
 22. Magyari A, Ye M, Margolis DJ, McCulloch CE, Cummings SR, Yaffe K et al. Adult atopic eczema and the risk of dementia: A population-based cohort

- study. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87(2):314–22. doi: 10.1016/j.jaad.2022.03.049.
23. Rodriguez FS, Roehr S, Pabst A, Kleineidam L, Fuchs A, Wiese B et al. Effects of APOE e4-allele and mental work demands on cognitive decline in old age: Results from the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Int J Geriatr Psychiatry* 2021; 36(1):152–62. doi: 10.1002/gps.5409.
24. Saddiki H, Fayosse A, Cognat E, Sabia S, Engelborghs S, Wallon D et al. Age and the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A cerebrospinal fluid biomarker-based case-control study. *PLoS Med* 2020; 17(8):e1003289. doi: 10.1371/journal.pmed.1003289.
25. Ponjoan A, Garre-Olmo J, Blanch J, Fages E, Alves-Cabratosa L, Martí-Lluch R et al. Is it time to use real-world data from primary care in Alzheimer's disease? *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423489>.
26. Chung S-C, Providencia R, Sofat R, Pujades-Rodriguez M, Torralbo A, Fatemifar G et al. Incidence, morbidity, mortality and disparities in dementia: A population linked electronic health records study of 4.3 million individuals. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2023; 19(1):123–35.
27. Rosende-Roca M, García-Gutiérrez F, Cantero-Fortiz Y, Alegret M, Pytel V, Cañabate P et al. Exploring sex differences in Alzheimer's disease: a comprehensive analysis of a large patient cohort from a memory unit. *Alzheimers Res Ther* 2025; 17(1):27. doi: 10.1186/s13195-024-01656-9.
28. Peeters G, Katelekha K, Lawlor B, Demnitz N. Sex differences in the incidence and prevalence of young-onset Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021; 37(1).
29. Gerritsen AAJ, Bakker C, Verhey FRJ, Pijnenburg YAL, Millenaar JK, Vugt ME de et al. Survival and life-expectancy in a young-onset dementia cohort with six years of follow-up: the NeedYD-study. *Int Psychogeriatr* 2019; 31(12):1781–9. doi: 10.1017/S1041610219000152.
30. Awata S, Edahiro A, Arai T, Ikeda M, Ikeuchi T, Kawakatsu S et al. Prevalence and subtype distribution of early-onset dementia in Japan. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 2020; 20(6):817–23.
31. Pujades-Rodriguez M, Assi V, Gonzalez-Izquierdo A, Wilkinson T, Schnier C, Sudlow C et al. The diagnosis, burden and prognosis of dementia: A record-linkage cohort study in England. *PLoS One* 2018; 13(6). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29944675>.
32. Yu X, Kuo Y-F, Raji MA, Berenson AB, Baillargeon J, Giordano TP. Dementias Among Older Males and Females in the U.S. Medicare System With and

- Without HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2023; 93(2):107–15. doi: 10.1097/QAI.0000000000003184.
33. Altomare D, Wilde A de, Ossenkoppele R, Pelkmans W, Bouwman F, Groot C et al. Applying the ATN scheme in a memory clinic population: The ABIDE project. *Neurology* 2019; 93(17):e1635–e1646. doi: 10.1212/WNL.0000000000008361.
34. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavedo E et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement* 2019; 15(3):465–76. doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.003.
35. Grande G, Vetrano DL, Mazzoleni F, Lovato V, Pata M, Cricelli C et al. Detection and Prediction of Incident Alzheimer Dementia over a 10-Year or Longer Medical History: A Population-Based Study in Primary Care. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2020; 49(4):384–9. doi: 10.1159/000509379.
36. Peters O, Pantel J. Definition und Epidemiologie der Demenz und leichten kognitiven Beeinträchtigung. In: *Geriatrie : Das gesamte Spektrum der Altersmedizin für Klinik und Praxis*. S. 621–6 Verfügbar unter: <https://elibrary.kohlhammer.de/book/10.17433/978-3-17-041795-3>.
37. Almkvist O, Brüggen K, Nordberg A. Subcortical and Cortical Regions of Amyloid- β Pathology Measured by ^{11}C -PiB PET Are Differentially Associated with Cognitive Functions and Stages of Disease in Memory Clinic Patients. *J Alzheimers Dis* 2021; 81(4):1613–24. doi: 10.3233/JAD-201612.
38. Montal V, Vilaplana E, Alcolea D, Pegueroles J, Pasternak O, González-Ortiz S et al. Cortical microstructural changes along the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2018; 14(3):340–51.
39. Adediji DO, Holleman J, Juster R-P, Udeh-Momoh CT, Kåreholt I, Hagman G et al. Longitudinal study of Alzheimer's disease biomarkers, allostatic load, and cognition among memory clinic patients. *Brain Behav Immun Health* 2023; 28:100592. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100592.
40. Reus LM, Jansen IE, Tijms BM, Visser PJ, Tesi N, Van Der Lee, Sven J et al. Connecting dementia risk loci to the CSF proteome identifies pathophysiological leads for dementia. *Brain* 2024; 147(10):3522–33. doi: 10.1093/brain/awae090.
41. Aksnes M, Edwin TH, Saltvedt I, Eldholm RS, Chaudhry FA, Halaas NB et al. Sex-specific associations of matrix metalloproteinases in Alzheimer's disease. *Biol Sex Differ* 2023; 14(1):35. doi: 10.1186/s13293-023-00514-x.
42. Aksnes M, Müller EG, Tiiman A, Edwin TH, Terenius L, Revheim M-E et al. Amyloidogenic Nanoplaques in Cerebrospinal Fluid: Relationship to Amyloid Brain Uptake and Clinical Alzheimer's Disease in a Memory Clinic Cohort. *J Alzheimers Dis* 2020; 77(2):831–42. doi: 10.3233/JAD-200237.

43. Lilamand M, Bouaziz-Amar E, Dumurgier J, Cognat E, Hourregue C, Mouton-Liger F et al. Plasma Leptin Is Associated With Amyloid CSF Biomarkers and Alzheimer's Disease Diagnosis in Cognitively Impaired Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023; 78(4):645–52. doi: 10.1093/gerona/glac234.
44. Daniilidou M, Eroli F, Alanko V, Goikolea J, Latorre-Leal M, Rodriguez-Rodriguez P et al. Alzheimer's disease biomarker profiling in a memory clinic cohort without common comorbidities. *Brain Commun* 2023; 5(5):fcad228. doi: 10.1093/braincomms/fcad228.
45. Kim JW, Byun MS, Yi D, Jung JH, Kong N, Chang YY et al. Liver function and Alzheimer's brain pathologies: A longitudinal study: Liver and Alzheimer's pathologies. *J Prev Alzheimers Dis* 2025; 12(1):100012. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100012.
46. Varma VR, Wang Y, An Y, Varma S, Bilgel M, Doshi J et al. Bile acid synthesis, modulation, and dementia: A metabolomic, transcriptomic, and pharmaco-epidemiologic study. *PLoS Med* 2021; 18(5):e1003615. doi: 10.1371/journal.pmed.1003615.
47. Bakker L, Köhler S, Eussen, Simone J P M, Choe K, van den Hove, Daniel L A, Kenis G et al. Correlations between kynurenines in plasma and CSF, and their relation to markers of Alzheimer's disease pathology. *Brain Behav Immun* 2023; 111:312–9. doi: 10.1016/j.bbi.2023.04.015.
48. van Gils V, Rizzo M, Côté J, Viechtbauer W, Fanelli G, Salas-Salvadó J et al. The association of glucose metabolism measures and diabetes status with Alzheimer's disease biomarkers of amyloid and tau: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2024; 159:105604. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105604.
49. Weinstein AM, Fang F, Chang C-CH, Cohen A, Lopresti BJ, Laymon CM et al. Multimodal neuroimaging biomarkers and subtle cognitive decline in a population-based cohort without dementia. *J Alzheimers Dis* 2025; 103(2):570–81. doi: 10.1177/13872877241303926.
50. Grasset L, Bouteloup V, Cacciamani F, Pellegrin I, Planche V, Chêne G et al. Associations Between Blood-Based Biomarkers and Cognitive and Functional Trajectories Among Participants of the MEMENTO Cohort. *Neurology* 2024; 102(9):e209307. doi: 10.1212/WNL.0000000000209307.
51. Tangen GG, Nilsson MH, Stomrud E, Palmqvist S, Hansson O. Spatial Navigation and Its Association With Biomarkers and Future Dementia in Memory Clinic Patients Without Dementia. *Neurology* 2022; 99(19):e2081-e2091. doi: 10.1212/WNL.0000000000201106.
52. Peretti DE, Boccalini C, Ribaldi F, Scheffler M, Marizzoni M, Ashton NJ et al. Association of glial fibrillary acid protein, Alzheimer's disease pathology and cognitive decline. *Brain* 2024; 147(12):4094–104. doi: 10.1093/brain/awae211.

53. Teitsdottir UD, Darreh-Shori T, Lund SH, Jonsdottir MK, Snaedal J, Petersen PH. Phenotypic Displays of Cholinergic Enzymes Associate With Markers of Inflammation, Neurofibrillary Tangles, and Neurodegeneration in Pre- and Early Symptomatic Dementia Subjects. *Front Aging Neurosci* 2022; 14:876019. doi: 10.3389/fnagi.2022.876019.
54. Therriault J, Pascoal TA, Benedet AL, Tissot C, Savard M, Chamoun M et al. Frequency of Biologically Defined Alzheimer Disease in Relation to Age, Sex, APOE ϵ 4, and Cognitive Impairment. *Neurology* 2021; 96(7):e975-e985. doi: 10.1212/WNL.00000000000011416.
55. Lafirdeen ASM, Cognat E, Sabia S, Hourregue C, Lilamand M, Dugravot A et al. Biomarker profiles of Alzheimer's disease and dynamic of the association between cerebrospinal fluid levels of β -amyloid peptide and tau. *PLoS One* 2019; 14(5):e0217026. doi: 10.1371/journal.pone.0217026.
56. Riphagen JM, Ramakers, Inez H G M, Freeze WM, Pagen LHG, Hanseeuw BJ, Verbeek MM et al. Linking APOE- ϵ 4, blood-brain barrier dysfunction, and inflammation to Alzheimer's pathology. *Neurobiol Aging* 2020; 85:96–103. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.020.
57. Ranson JM, Rittman T, Hayat S, Brayne C, Jessen F, Blennow K et al. Modifiable risk factors for dementia and dementia risk profiling. A user manual for Brain Health Services-part 2 of 6. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1):169. doi: 10.1186/s13195-021-00895-4.
58. Kim D, Wang R, Kiss A, Bronskill SE, Lanctot KL, Herrmann N et al. Depression and Increased Risk of Alzheimer's Dementia: Longitudinal Analyses of Modifiable Risk and Sex-Related Factors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2021; 29(9):917–26. doi: 10.1016/j.jagp.2020.12.031.
59. Baumeister H, Vogel JW, Insel PS, Kleineidam L, Wolfsgruber S, Stark M et al. A generalizable data-driven model of atrophy heterogeneity and progression in memory clinic settings. *Brain* 2024; 147(7):2400–13. doi: 10.1093/brain/awae118.
60. Rosenberg A, Solomon A, Jelic V, Hagman G, Bogdanovic N, Kivipelto M. Progression to dementia in memory clinic patients with mild cognitive impairment and normal β -amyloid. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1):99. doi: 10.1186/s13195-019-0557-1.
61. Mattsson N, Groot C, Jansen WJ, Landau SM, Villemagne VL, Engelborghs S et al. Prevalence of the apolipoprotein E4 allele in amyloid positive subjects across the spectrum of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2018; 14(7):913–24.
62. Marino C, Malotiaux V, Giudicessi A, Aguilon D, Sepulveda-Falla D, Lopera F et al. Protective genetic variants against Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2025; 24(6):524–34. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00116-4.

63. Jessen F, Spottke A, Boecker H, Brosseron F, Buerger K, Catak C et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on pre-dementia Alzheimer's disease (DELCODE). *Alzheimers Res Ther* 2018; 10(1):15. doi: 10.1186/s13195-017-0314-2.
64. Sood A, Pavlik V, Darby E, Chan W, Doody R. Different Cognitive Profiles Are Associated with Progression Rate and Age at Death in Probable Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2021; 80(2):735–47. doi: 10.3233/JAD-201124.
65. Aiello AE, Momkus J, Stebbins RC, Zhang YS, Martin CL, Yang YC et al. Risk factors for Alzheimer's disease and cognitive function before middle age in a U.S. representative population-based study. *Lancet Reg Health Am* 2025; 45:101087. doi: 10.1016/j.lana.2025.101087.
66. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2019; 15(7):888–98.
67. Goldberg SM, Zhao Y, Cheng Y, Weinstein AM, Gujral S, Berman SB et al. Clinical Progression of Baseline Risk States for Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis* 2022; 88(4):1377–84. doi: 10.3233/JAD-215607.
68. Hazen J, Vistnes M, Barca ML, Eldholm RS, Persson K, Brækhus A et al. The Association Between Circulating Inflammatory Markers and the Progression of Alzheimer Disease in Norwegian Memory Clinic Patients With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2020; 34(1):47–53. doi: 10.1097/WAD.0000000000000342.
69. Hayek D, Ziegler G, Kleineidam L, Brosseron F, Nemali A, Vockert N et al. Different inflammatory signatures based on CSF biomarkers relate to preserved or diminished brain structure and cognition. *Molecular psychiatry* 2024; 29(4):992–1004.
70. King E, O'Brien JT, Donaghy P, Morris C, Barnett N, Olsen K et al. Peripheral inflammation in mild cognitive impairment with possible and probable Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2019; 31(4):551–60. doi: 10.1017/S1041610218001126.
71. Kucikiene D, Costa AS, Banning LCP, van Gils V, Schulz JB, Ramakers, Inez H G B et al. The Role of Vascular Risk Factors in Biomarker-Based AT(N) Groups: A German-Dutch Memory Clinic Study. *J Alzheimers Dis* 2022; 87(1):185–95. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35275532>.
72. Eldholm RS, Persson K, Barca ML, Knapskog A-B, Cavallin L, Engedal K et al. Association between vascular comorbidity and progression of Alzheimer's disease: a two-year observational study in Norwegian memory clinics. *BMC Geriatr* 2018; 18(1):120. doi: 10.1186/s12877-018-0813-4.

73. Swardfager W, Cogo-Moreira H, Masellis M, Ramirez J, Herrmann N, Edwards JD et al. The effect of white matter hyperintensities on verbal memory: Mediation by temporal lobe atrophy. *Neurology* 2018; 90(8):e673-e682. doi: 10.1212/WNL.0000000000004983.
74. Mendes A, Herrmann FR, Scheffler M, Gabriel G, Sveikata L, Rakotomiaramanana B et al. Cortical Superficial Siderosis: A Descriptive Analysis in a Memory Clinic Population. *J Alzheimers Dis* 2020; 73(4):1467–79. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31929155>.
75. Michalowsky B, Teipel S, Riedel-Heller S, Kostev K, Bohlken J. Documentation of prodromal features and risk factors of dementia disease in primary care practice. *J Alzheimers Dis* 2024; 102(4):1099–110. doi: 10.1177/13872877241295407.
76. Nedelec T, Couvy-Duchesne B, Monnet F, Daly T, Ansart M, Gantzer L et al. Identifying health conditions associated with Alzheimer's disease up to 15 years before diagnosis: an agnostic study of French and British health records. *Lancet Digit Health* 2022; 4(3):e169-e178. doi: 10.1016/S2589-7500(21)00275-2.
77. Wei D, Freydenzon A, Guinebretiere O, Zaidi K, Yang F, Ye W et al. Ten years preceding a diagnosis of neurodegenerative disease in Europe and Australia: medication use, health conditions, and biomarkers associated with Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *EBio-Medicine* 2025; 113:105585. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105585.
78. Kimura A, Sugimoto T, Kitamori K, Saji N, Niida S, Toba K et al. Malnutrition is Associated with Behavioral and Psychiatric Symptoms of Dementia in Older Women with Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. *Nutrients* 2019; 11(8). doi: 10.3390/nu11081951.
79. Quinlan P, Horvath A, Eckerström C, Wallin A, Svensson J. Altered thyroid hormone profile in patients with Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 2020; 121:104844. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104844.
80. Quinlan P, Horvath A, Eckerström C, Wallin A, Svensson J. Higher thyroid function is associated with accelerated hippocampal volume loss in Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology* 2022; 139:105710. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105710.
81. Saji N, Murotani K, Sato N, Tsuduki T, Hisada T, Shinohara M et al. Relationship Between Plasma Neurofilament Light Chain, Gut Microbiota, and Dementia: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis* 2022; 86(3):1323–35. doi: 10.3233/JAD-215141.
82. Teitsdottir UD, Halldorsson S, Rolfsson O, Lund SH, Jonsdottir MK, Snaedal J et al. Cerebrospinal Fluid C18 Ceramide Associates with Markers of Alzheimer's Disease and Inflammation at the Pre- and Early Stages of Dementia. *J Alzheimers Dis* 2021; 81(1):231–44. doi: 10.3233/JAD-200964.

83. Michalowsky B, Hoffmann W, Riedel-Heller S, Kohring C, Teipel S, Akmatov MK et al. Decline in Incidence and Prevalence of Dementia: An Analysis of Outpatient Claims Data. *Dtsch Arztebl Int* 2025; 122(14):373–8. doi: 10.3238/arztebl.m2025.0090.
84. Petersen R, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums* 2008; 13:45–53. doi: 10.1017/S1092852900016151.
85. Oltra-Cucarella J, Ferrer-Cascales R, Alegret M, Gasparini R, Díaz-Ortiz LM, Ríos R et al. Risk of progression to Alzheimer's disease for different neuropsychological Mild Cognitive Impairment subtypes: A hierarchical meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Aging* 2018; 33(7):1007–21. doi: 10.1037/pag0000294.
86. Edwin TH, Strand BH, Persson K, Engedal K, Selbæk G, Knapskog A-B. Trajectories and risk factors of dementia progression: a memory clinic cohort followed up to 3 years from diagnosis. *Int Psychogeriatr* 2021; 33(8):779–89.
87. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3):189–98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
88. Tariot PN, Boada M, Lanctôt KL, Hahn-Pedersen J, Dabbous F, Udayachalerm S et al. Relationships of change in Clinical Dementia Rating (CDR) on patient outcomes and probability of progression: observational analysis. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1):36. doi: 10.1186/s13195-024-01399-7.
89. Tate AE, Bouteloup V, van Maurik IS, Jean D, Mank A, Speh A et al. Predicting sojourn times across dementia disease stages, institutionalization, and mortality. *Alzheimers Dement* 2024; 20(2):809–18. doi: 10.1002/alz.13488.
90. Haaksma ML, Eriksdotter M, Rizzuto D, Leoutsakos J-MS, Olde Rikkert, Marcel G M, Melis RJF et al. Survival time tool to guide care planning in people with dementia. *Neurology* 2020; 94(5):e538–e548. doi: 10.1212/WNL.00000000000008745.
91. Roberto N, Portella MJ, Marquié M, Alegret M, Hernández I, Mauleón A et al. Neuropsychiatric profiles and conversion to dementia in mild cognitive impairment, a latent class analysis. *Sci Rep* 2021; 11(1):6448. doi: 10.1038/s41598-021-83126-y.
92. Davis DH, Creavin ST, Yip JL, Noel-Storr AH, Brayne C, Cullum S. Montreal Cognitive Assessment for the detection of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; (7). doi: 10.1002/14651858.CD010775.pub3.
93. Rostamzadeh A, Kalthegener F, Schwegler C, Romotzky V, Gil-Navarro S, Rosende-Roca M et al. Psychological outcomes of dementia risk estimation in MCI patients: Results from the PreDADQoL project. *Alzheimer's & Dementia* 2024; 20(11):7635–56. doi: 10.1002/alz.14226.
94. Gaster B, Suchsland MZ, Fitzpatrick AL, Liao JM, Belza B, Hsu AP et al. Evaluating Cognitive Impairment in a Large Health Care System: The Cognition in

- Primary Care Program. *J Alzheimers Dis* 2024; 99(2):493–501. doi: 10.3233/JAD-231200.
95. Hilsabeck RC, Perry W, Lacritz L, Arnett PA, Shah RC, Borson S et al. Improving Early Detection of Cognitive Impairment in Older Adults in Primary Care Clinics: Recommendations From an Interdisciplinary Geriatrics Summit. *Ann Fam Med* 2024; 22(6):543–9. doi: 10.1370/afm.3174.
96. Roeck EE de, Deyn PP de, Dierckx E, Engelborghs S. Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1):21. doi: 10.1186/s13195-019-0474-3.
97. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis* 2021; 8(3):371–86. doi: 10.14283/jpad.2021.23.
98. Giaquinto F, Battista P, Angelelli P. Touchscreen Cognitive Tools for Mild Cognitive Impairment and Dementia Used in Primary Care Across Diverse Cultural and Literacy Populations: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2022; 90(4):1359–80. doi: 10.3233/JAD-220547.
99. Ellison TS, Cappa SF, Garrett D, Georges J, Iwatsubo T, Kramer JH et al. Outcome measures for Alzheimer's disease: A global inter-societal Delphi consensus. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2023; 19(6):2707–29.
100. Lam J, Hlávka J, Mattke S. The Potential Emergence of Disease-Modifying Treatments for Alzheimer Disease: The Role of Primary Care in Managing the Patient Journey. *J Am Board Fam Med* 2019; 32(6):931–40. doi: 10.3122/jabfm.2019.06.180328.
101. Dubbelman MA, van de Beek M, van Gils AM, Leeuwis AE, van der Vlies, Annelies E, Pijnenburg YAL et al. Comparing and linking the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment in the Amsterdam Dementia Cohort. *J Int Neuropsychol Soc* 2024; 30(9):867–74. doi: 10.1017/S1355617724000341.
102. Claus CC, Staekenborg SS, Verweij KHW, Schuur J, van der Werf, Sieberen P, Scheltens P et al. The clock drawing test is an important contribution to the Mini Mental State Examination in screening for cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2023; 38(4):e5914. doi: 10.1002/gps.5914.
103. Engedal K, Barca ML, Høgh P, Bo Andersen B, Winther Dombernowsky N, Naik M et al. The Power of EEG to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline to Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2020; 49(1):38–47. doi: 10.1159/000508392.
104. Macdougall A, Whitfield T, Needham K, Schott JM, Frost C, Walker Z. Predicting progression to Alzheimer's disease dementia using cognitive measures. *Int J Geriatr Psychiatry* 2024; 39(2):e6067. doi: 10.1002/gps.6067.

105. Martino-Adami PV, Chatterjee M, Kleineidam L, Weyerer S, Bickel H, Wiese B et al. Prognostic value of Alzheimer's disease plasma biomarkers in the oldest-old: a prospective primary care-based study. *Lancet Reg Health Eur* 2024; 45:101030. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101030.
106. Méndez-Barrio C, Medina-Rodríguez M, Mendoza-Vázquez G, García-Roldán E, Rodrigo-Herrero S, Luque-Tirado A et al. Prodromal Alzheimer's Disease: Global Cognition, Cue Efficiency, and Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Values Predict Short-Term Conversion to Dementia. *J Alzheimers Dis* 2024; 101(3):877–87. doi: 10.3233/JAD-240689.
107. Parvizi T, Wurm R, König T, Silvaieh S, Altmann P, Klotz S et al. Real-world performance of plasma p-tau181 in a heterogeneous memory clinic cohort. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; 11(8):1988–98. doi: 10.1002/acn3.52116.
108. Verghese J, Wang C, Bennett DA, Lipton RB, Katz MJ, Ayers E. Motoric cognitive risk syndrome and predictors of transition to dementia: A multicenter study. *Alzheimers Dement* 2019; 15(7):870–7. doi: 10.1016/j.jalz.2019.03.011.
109. Borland E, Mattson-Carlgrén N, Tideman P, Stomrud E, Hansson O, Palmqvist S. Individualized, cross-validated prediction of future dementia using cognitive assessments in people with mild cognitive symptoms. *Alzheimers Dement* 2024; 20(12):8625–38. doi: 10.1002/alz.14305.
110. Jørgensen K, Nielsen TR, Nielsen A, Waldorff FB, Høgh P, Gottrup H et al. Validity of the Brief Assessment of Impaired Cognition case-finding instrument for identification of dementia subgroups and staging of dementia. *Eur J Neurol* 2023; 30(3):578–86. doi: 10.1111/ene.15636.
111. Cohen S, Cummings J, Knox S, Potashman M, Harrison J. Clinical Trial Endpoints and Their Clinical Meaningfulness in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022; 9(3):507–22. doi: 10.14283/jpad.2022.41.
112. Duro D, Tábuas-Pereira M, Freitas S, Santiago B, Botelho MA, Santana I. Validity and Clinical Utility of Different Clock Drawing Test Scoring Systems in Multiple Forms of Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2018; 31(3):114–22. doi: 10.1177/0891988718774432.
113. Higaki Y. Clock-drawing Test and Cube-copying Test to Quickly Screen Dementia: In Combination with the Mini-mental State Examination Scores. *Intern Med* 2024; 63(9):1223–8. doi: 10.2169/internalmedicine.2579-23.
114. Grande G, Vanacore N, Vetrano DL, Cova I, Rizzuto D, Mayer F et al. Free and cued selective reminding test predicts progression to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Neurol Sci* 2018; 39(11):1867–75. doi: 10.1007/s10072-018-3507-y.
115. Lesoil C, Bombois S, Guinebretiere O, Houot M, Bahrami M, Levy M et al. Validation study of "Santé-Cerveau", a digital tool for early cognitive changes

- identification. *Alzheimers Res Ther* 2023; 15(1):70. doi: 10.1186/s13195-023-01204-x.
116. Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Morelli N, Scarlattei M, Baldari G et al. The Incremental Diagnostic Value of 18FFlorbetaben PET and the Pivotal Role of the Neuropsychological Assessment in Clinical Practice. *J Alzheimers Dis* 2019; 67(4):1235–44. doi: 10.3233/JAD-180646.
117. Wolfsgruber S, Molinuevo JL, Wagner M, Teunissen CE, Rami L, Coll-Adrós N et al. Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1):8. doi: 10.1186/s13195-018-0463-y.
118. Daté Y, Bun S, Takahata K, Kubota M, Momota Y, Iwabuchi Y et al. Can the clinical sign "head-turning sign" and simple questions in "Neucop-Q" predict amyloid β pathology? *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1):250. doi: 10.1186/s13195-024-01605-6.
119. Daté Y, Sugiyama D, Tabuchi H, Saito N, Konishi M, Eguchi Y et al. The utility of simple questions to evaluate cognitive impairment. *PLoS One* 2020; 15(5):e0233225. doi: 10.1371/journal.pone.0233225.
120. Isik AT, Soysal P, Kaya D, Usarel C. Triple test, a diagnostic observation, can detect cognitive impairment in older adults. *Psychogeriatrics* 2018; 18(2):98–105. doi: 10.1111/psyg.12289.
121. Fage BA, Chan CC, Gill SS, Noel-Storr AH, Herrmann N, Smailagic N et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a community setting. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7(7):CD010860. doi: 10.1002/14651858.CD010860.pub3.
122. Chan CC, Fage BA, Burton JK, Smailagic N, Gill SS, Herrmann N et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a secondary care setting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; (7). doi: 10.1002/14651858.CD011414.pub3.
123. Fowler NR, Head KJ, Perkins AJ, Gao S, Callahan CM, Bakas T et al. Examining the benefits and harms of Alzheimer's disease screening for family members of older adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21(1):202. doi: 10.1186/s13063-019-4029-5.
124. Rao SM, Galioto R, Sokolowski M, Pierce M, Penn L, Sturtevant A et al. Cleveland Clinic Cognitive Battery (C3B): Normative, Reliability, and Validation Studies of a Self-Administered Computerized Tool for Screening Cognitive Dysfunction in Primary Care. *J Alzheimers Dis* 2023; 92(3):1051–66. doi: 10.3233/JAD-220929.
125. Fowler NR, Perkins AJ, Gao S, Sachs GA, Boustani MA. Risks and Benefits of Screening for Dementia in Primary Care: The Indiana University Cognitive

- Health Outcomes Investigation of the Comparative Effectiveness of Dementia Screening (IU CHOICE) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68(3):535–43. doi: 10.1111/jgs.16247.
126. Fowler NR, Perkins AJ, Gao S, Sachs GA, Uebelhor AK, Boustani MA. Patient characteristics associated with screening positive for Alzheimer's disease and related dementia. *Clin Interv Aging* 2018; 13:1779–85. doi: 10.2147/CIA.S164957.
127. Seitz DP, Chan CC, Newton HT, Gill SS, Herrmann N, Smailagic N et al. Mini-Cog for the detection of dementia within a primary care setting. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 7(7):CD011415. doi: 10.1002/14651858.CD011415.pub3.
128. Galvin JE, Tolea MI, Moore C, Chrisphonte S. The Number Symbol Coding Task: A brief measure of executive function to detect dementia and cognitive impairment. *PLoS One* 2020; 15(11):e0242233. doi: 10.1371/journal.pone.0242233.
129. Joyce JL, Chapman S, Waltrip L, Caes D, Gottesman R, Rizer S et al. Confronting Alzheimer's Disease Risk in Women: A Feasibility Study of Memory Screening as Part of the Annual Gynecological Well-Woman Visit. *J Womens Health (Larchmt)* 2024; 33(9):1211–8. doi: 10.1089/jwh.2023.0843.
130. Jutten RJ, Dicks E, Vermaat L, Barkhof F, Scheltens P, Tijms BM et al. Impairment in complex activities of daily living is related to neurodegeneration in Alzheimer's disease-specific regions. *Neurobiol Aging* 2019; 75:109–16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.018.
131. Grewal KS, Trites M, Kirk A, MacDonald SWS, Morgan D, Gowda-Sookchoff R et al. CVLT-II short form forced choice recognition in a clinical dementia sample: Cautions for performance validity assessment. *Appl Neuropsychol Adult* 2024; 31(5):839–48. doi: 10.1080/23279095.2022.2079088.
132. Koc Okudur S, Dokuzlar O, Usarel C, Soysal P, Isik AT. Validity and Reliability of Rapid Cognitive Screening Test for Turkish Older Adults. *J Nutr Health Aging* 2019; 23(1):68–72. doi: 10.1007/s12603-018-1107-4.
133. Reas ET, Shadrin A, Frei O, Motazed E, McEvoy L, Bahrami S et al. Improved multimodal prediction of progression from MCI to Alzheimer's disease combining genetics with quantitative brain MRI and cognitive measures. *Alzheimers Dement* 2023; 19(11):5151–8. doi: 10.1002/alz.13112.
134. Santabárbara J, Bueno-Notivol J, Lipnicki DM, La Cámara C de, López-Antón R, Lobo A et al. A Novel Score for Predicting Alzheimer's Disease Risk from Late Life Psychopathological and Health Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(4). doi: 10.3390/ijerph18041802.
135. Nielsen TR, Segers K, Vanderaspolden V, Beinhoff U, Minthon L, Pissioti A et al. Validation of a brief Multicultural Cognitive Examination (MCE) for

- evaluation of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34(7):982–9. doi: 10.1002/gps.5099.
136. Nielsen TR, Segers K, Vanderaspoilden V, Beinhoff U, Minthon L, Pissioti A et al. Validation of a European Cross-Cultural Neuropsychological Test Battery (CNTB) for evaluation of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34(1):144–52. doi: 10.1002/gps.5002.
137. Guerdoux-Ninot E, Martin S, Jailliard A, Brouillet D, Trouillet R. Validity of the French Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ) in healthy controls and in patients with no cognitive impairment, mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2019; 41(9):888–904. doi: 10.1080/13803395.2019.1625870.
138. Lehingue E, Gueniat J, Jourdaa S, Hardouin JB, Pallardy A, Courtemanche H et al. Improving the Diagnosis of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with the DAPHNE Scale. *J Alzheimers Dis* 2021; 79(4):1735–45. doi: 10.3233/JAD-201088.
139. Solomon TM, Barbone JM, Feaster HT, Miller DS, deBros GB, Murphy CA et al. Comparing the Standard and Electronic Versions of the Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale: A Validation Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2019; 6(4):237–41. doi: 10.14283/jpad.2019.27.
140. Blotenberg I, Boekholt M, Lieberknecht N, Säring P, Thyrian JR. Acceptance of Unsupervised App-Based Cognitive Assessment in Outpatient Care: An Implementation Study. *JMIR Form Res* 2025; 9:e62706. doi: 10.2196/62706.
141. Leuzy A, Heeman F, Bosch I, Lenér F, Dottori M, Quitz K et al. REAL AD-Validation of a realistic screening approach for early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2024; 20(11):8172–82. doi: 10.1002/alz.14219.
142. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, Carrillo MC, Mielke MM, Rabinovici GD et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2022; 18(12):2669–86. doi: 10.1002/alz.12756.
143. Mantellatto Grigoli M, Pelegrini LNC, Whelan R, Cominetti MR. Present and Future of Blood-Based Biomarkers of Alzheimer's Disease: Beyond the Classics. *Brain Res* 2024; 1830:148812. doi: 10.1016/j.brainres.2024.148812.
144. Pozzi FE, Conti E, Remoli G, dell'Orto N, Andreoni S, Da Re F et al. Core blood biomarkers of Alzheimer's disease: A single-center real-world performance study. *J Prev Alzheimers Dis* 2025; 12(2):100027. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100027.
145. Jack CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2024; 20(8):5143–69.

146. Mattsson-Carlgrén N, Salvadó G, Ashton NJ, Tideman P, Stomrud E, Zetterberg H et al. Prediction of Longitudinal Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer Disease Using Plasma Biomarkers. *JAMA Neurol* 2023; 80(4):360–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.5272.
147. Planche V, Bouteloup V, Pellegrin I, Mangin J-F, Dubois B, Ousset P-J et al. Validity and Performance of Blood Biomarkers for Alzheimer Disease to Predict Dementia Risk in a Large Clinic-Based Cohort. *Neurology* 2023; 100(5):e473–e484. doi: 10.1212/WNL.0000000000201479.
148. Delaby C, Alcolea D, Hirtz C, Vialaret J, Kindermans J, Morichon L et al. Blood amyloid and tau biomarkers as predictors of cerebrospinal fluid profiles. *J Neural Transm (Vienna)* 2022; 129(2):231–7. doi: 10.1007/s00702-022-02474-9.
149. Mattsson-Carlgrén N, Collij LE, Stomrud E, Pichet Binette A, Ossenkoppele R, Smith R et al. Plasma Biomarker Strategy for Selecting Patients With Alzheimer Disease for Anti-amyloid Immunotherapies. *JAMA Neurol* 2024; 81(1):69–78. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.4596.
150. Cano A, Capdevila M, Puerta R, Arranz J, Montreal L, Rojas I de et al. Clinical value of plasma pTau181 to predict Alzheimer's disease pathology in a large real-world cohort of a memory clinic. *EBioMedicine* 2024; 108:105345. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105345.
151. Gerards M, Schild A-K, Meiberth D, Rostamzadeh A, Vehreschild JJ, Wingen-Heimann S et al. Alzheimer's Disease Plasma Biomarkers Distinguish Clinical Diagnostic Groups in Memory Clinic Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2022; 51(2):182–92. doi: 10.1159/000524390.
152. Karikari TK, Pascoal TA, Ashton NJ, Janelidze S, Benedet AL, Rodriguez JL et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *Lancet Neurol* 2020; 19(5):422–33. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30071-5.
153. Lantero Rodriguez J, Karikari TK, Suárez-Calvet M, Troakes C, King A, Emersic A et al. Plasma p-tau181 accurately predicts Alzheimer's disease pathology at least 8 years prior to post-mortem and improves the clinical characterisation of cognitive decline. *Acta Neuropathol* 2020; 140(3):267–78. doi: 10.1007/s00401-020-02195-x.
154. Arranz J, Zhu N, Rubio-Guerra S, Rodríguez-Baz Í, Ferrer R, Carmona-Iragui M et al. Diagnostic performance of plasma pTau(217), pTau(181), A β (1-42) and A β (1-40) in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1):139. doi: 10.1186/s13195-024-01513-9.
155. Dyer AH, Dolphin H, O'Connor A, Morrison L, Sedgwick G, Young C et al. Performance of plasma p-tau217 for the detection of amyloid- β positivity in

- a memory clinic cohort using an electrochemiluminescence immunoassay. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1):186. doi: 10.1186/s13195-024-01555-z.
156. Mendes AJ, Ribaldi F, Lathuiliere A, Ashton NJ, Janelidze S, Zetterberg H et al. Head-to-head study of diagnostic accuracy of plasma and cerebrospinal fluid p-tau217 versus p-tau181 and p-tau231 in a memory clinic cohort. *J Neurol* 2024; 271(4):2053–66. doi: 10.1007/s00415-023-12148-5.
157. Quispialaya KM, Therriault J, Aliaga A, Benedet AL, Ashton NJ, Karikari T et al. Comparison of Plasma p-tau217 and (18)FFDG-PET for Identifying Alzheimer Disease in People With Early-Onset or Atypical Dementia. *Neurology* 2025; 104(2):e210211. doi: 10.1212/WNL.0000000000210211.
158. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Dage JL et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med* 2021; 27(6):1034–42. doi: 10.1038/s41591-021-01348-z.
159. Lehmann S, Gabelle A, Duchiron M, Busto G, Morchikh M, Delaby C et al. Comparative performance of plasma pTau181/Aβ42, pTau217/Aβ42 ratios, and individual measurements in detecting brain amyloidosis. *EBioMedicine* 2025; 117:105805. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105805.
160. González-Escalante A, Milà-Alomà M, Brum WS, Ashton NJ, Ortiz-Romero P, Shekari M et al. A plasma biomarker panel for detecting early amyloid-β accumulation and its changes in middle-aged cognitively unimpaired individuals at risk for Alzheimer's disease. *EBioMedicine* 2025; 116:105741. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105741.
161. Axelsen TM, Høgh P, Bihlet AR, Karsdal MA, Henriksen K, Hasselbalch SG et al. Serum Tau-A and Tau-C Levels and Their Association with Cognitive Impairment and Dementia Progression in a Memory Clinic Derived Cohort. *J Prev Alzheimers Dis* 2024; 11(3):730–8. doi: 10.14283/jpad.2024.43.
162. Benedet AL, Brum WS, Hansson O, Karikari TK, Zimmer ER, Zetterberg H et al. The accuracy and robustness of plasma biomarker models for amyloid PET positivity. *Alzheimers Res Ther* 2022; 14(1):26. doi: 10.1186/s13195-021-00942-0.
163. Rabe C, Bittner T, Jethwa A, Suridjan I, Manuilova E, Friesenhahn M et al. Clinical performance and robustness evaluation of plasma amyloid-β42/40 prescreening. *Alzheimers Dement* 2023; 19(4):1393–402. doi: 10.1002/alz.12801.
164. Brum WS, Ashton NJ, Simrén J, Di Molfetta G, Karikari TK, Benedet AL et al. Biological variation estimates of Alzheimer's disease plasma biomarkers in healthy individuals. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2024; 20(2):1284–97.
165. NCT05187819. Blood-based Biomarkers for Diagnosis of Alzheimer's. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187819> 2022. Verfügbar unter:

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02361587/full>.

166. Feinkohl I, Schipke CG, Kruppa J, Menne F, Winterer G, Pischon T et al. Plasma Amyloid Concentration in Alzheimer's Disease: Performance of a High-Throughput Amyloid Assay in Distinguishing Alzheimer's Disease Cases from Controls. *J Alzheimers Dis* 2020; 74(4):1285–94. doi: 10.3233/JAD-200046.
167. Blasko I, Defrancesco M, Oberacher H, Loacker L, Kemmler G, Marksteiner J et al. Plasma phosphatidylcholines and vitamin B12/folate levels are possible prognostic biomarkers for progression of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2021; 147:111264. doi: 10.1016/j.exger.2021.111264.
168. Shen Y, Wang H, Sun Q, Yao H, Keegan AP, Mullan M et al. Increased Plasma Beta-Secretase 1 May Predict Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *Biol Psychiatry* 2018; 83(5):447–55. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.02.007.
169. Hazan J, Wing M, Liu KY, Reeves S, Howard R. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; 94(2):113–20. doi: 10.1136/jnnp-2022-329530.
170. Decaix T, Mouton-Liger F, Dumurgier J, Cognat E, Vrillon A, Hugon J et al. Usefulness of Cerebrospinal Fluid Alzheimer's disease biomarkers in older patients: Evidence from a national multicenter prospective study. *J Prev Alzheimers Dis* 2025; 12(1):100009. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100009.
171. Amft M, Ortner M, Eichenlaub U, Goldhardt O, Diehl-Schmid J, Hedderich DM et al. The cerebrospinal fluid biomarker ratio A β 42/40 identifies amyloid positron emission tomography positivity better than A β 42 alone in a heterogeneous memory clinic cohort. *Alzheimers Res Ther* 2022; 14(1):60. doi: 10.1186/s13195-022-01003-w.
172. Biscetti L, Salvadori N, Farotti L, Cataldi S, Eusebi P, Paciotti S et al. The added value of A β 42/A β 40 in the CSF signature for routine diagnostics of Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta* 2019; 494:71–3. doi: 10.1016/j.cca.2019.03.001.
173. Salvadó G, Larsson V, Cody KA, Cullen NC, Jonaitis EM, Stomrud E et al. Optimal combinations of CSF biomarkers for predicting cognitive decline and clinical conversion in cognitively unimpaired participants and mild cognitive impairment patients: A multi-cohort study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2023; 19(7):2943–55.
174. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2018; 14(11):1470–81.

175. Martino Adami PV, Orellana A, García P, Kleineidam L, Alarcón-Martín E, Montreal L et al. Matrix metalloproteinase 10 is linked to the risk of progression to dementia of the Alzheimer's type. *Brain* 2022; 145(7):2507–17. doi: 10.1093/brain/awac024.
176. Lee S, Kim E, Moon C-E, Park C, Lim J-W, Baek M et al. Amplified fluoro-genic immunoassay for early diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease from tear fluid. *Nat Commun* 2023; 14(1):8153. doi: 10.1038/s41467-023-43995-5.
177. Palomar-Bonet M, Atienza M, Hernández-Ledesma B, Cantero JL. Associations of Salivary Total Antioxidant Capacity With Cortical Amyloid-Beta Burden, Cortical Glucose Uptake, and Cognitive Function in Normal Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; 76(10):1839–45. doi: 10.1093/gerona/glab034.
178. Christl J, Verhülsdonk S, Pessanha F, Menge T, Seitz RJ, Kujovic M et al. Association of Cerebrospinal Fluid S100B Protein with Core Biomarkers and Cognitive Deficits in Prodromal and Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2019; 72(4):1119–27. doi: 10.3233/JAD-190550.
179. Gonzalez-Ortiz F, Turton M, Kac PR, Smirnov D, Premi E, Ghidoni R et al. Brain-derived tau: a novel blood-based biomarker for Alzheimer's disease-type neurodegeneration. *Brain* 2023; 146(3):1152–65. doi: 10.1093/brain/awac407.
180. Clark C, Lewczuk P, Kornhuber J, Richiardi J, Maréchal B, Karikari TK et al. Plasma neurofilament light and phosphorylated tau 181 as biomarkers of Alzheimer's disease pathology and clinical disease progression. *Alzheimers Res Ther* 2021; 13(1):65. doi: 10.1186/s13195-021-00805-8.
181. Alberto J M-A, Karen G L-D-Á, Rodrigo H-R, Juan de D R-C, Sara G Y-C, Sara G A-N. Agreement between Cerebrospinal Fluid Biomarkers, Brain 18-Fluorodeoxyglucose PET, and Clinical Diagnosis in Older Adults with Cognitive Impairment. *Rev Invest Clin* 2024; 76(5):230–7. doi: 10.24875/RIC.24000161.
182. Altomare D, Barkhof F, Caprioglio C, Collij LE, Scheltens P, Lopes Alves I et al. Clinical Effect of Early vs Late Amyloid Positron Emission Tomography in Memory Clinic Patients: The AMYPAD-DPMS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2023; 80(6):548–57. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0997.
183. Collij LE, Farrar G, Zwan M, van de Giessen E, Ossenkoppele R, Barkhof F et al. Clinical outcomes up to 9 years after (18)Fflutemetamol amyloid-PET in a symptomatic memory clinic population. *Alzheimers Res Ther* 2023; 15(1):207. doi: 10.1186/s13195-023-01351-1.
184. Reimand J, Groot C, Teunissen CE, Windhorst AD, Boellaard R, Barkhof F et al. Why Is Amyloid- β PET Requested After Performing CSF Biomarkers? *J Alzheimers Dis* 2020; 73(2):559–69. doi: 10.3233/JAD-190836.
185. Wilde A de, Ossenkoppele R, Pelkmans W, Bouwman F, Groot C, van Maurik I et al. Assessment of the appropriate use criteria for amyloid PET in an

- unselected memory clinic cohort: The ABIDE project. *Alzheimers Dement* 2019; 15(11):1458–67. doi: 10.1016/j.jalz.2019.07.003.
186. Wilde A de, van der Flier, Wiesje M, Pelkmans W, Bouwman F, Verwer J, Groot C et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort: The ABIDE Project. *JAMA Neurol* 2018; 75(9):1062–70. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1346.
187. Spallazzi M, Barocco F, Michelini G, Immovilli P, Taga A, Morelli N et al. CSF biomarkers and amyloid PET: concordance and diagnostic accuracy in a MCI cohort. *Acta Neurol Belg* 2019; 119(3):445–52. doi: 10.1007/s13760-019-01112-8.
188. Frings L, Hellwig S, Bormann T, Spehl TS, Buchert R, Meyer PT. Amyloid load but not regional glucose metabolism predicts conversion to Alzheimer's dementia in a memory clinic population. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45(8):1442–8. doi: 10.1007/s00259-018-3983-6.
189. Le Gjerum, Andersen BB, Bruun M, Simonsen AH, Henriksen OM, Law I et al. Comparison of the clinical impact of 2-18FFDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers in patients suspected of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2021; 16(3):e0248413. doi: 10.1371/journal.pone.0248413.
190. Müller EG, Edwin TH, Stokke C, Navelsaker SS, Babovic A, Bogdanovic N et al. Amyloid- β PET-Correlation with cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of Alzheimer's disease diagnosis in a memory clinic. *PLoS One* 2019; 14(8):e0221365. doi: 10.1371/journal.pone.0221365.
191. van der Doelen DM, Handels RLH, Zwan MD, van Kuijk SMJ, Pelkmans W, Bouwman FH et al. The Impact of Amyloid PET Disclosure on Quality of Life in Patients With Young Onset Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2022; 36(1):1–6.
192. Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlsson N, Groot C, Leuzy A, Strandberg O et al. Accuracy of Tau Positron Emission Tomography as a Prognostic Marker in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease: A Head-to-Head Comparison Against Amyloid Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Neurol* 2021; 78(8):961–71. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1858.
193. Smith R, Hägerström D, Pawlik D, Klein G, Jögi J, Ohlsson T et al. Clinical Utility of Tau Positron Emission Tomography in the Diagnostic Workup of Patients With Cognitive Symptoms. *JAMA Neurol* 2023; 80(7):749–56. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1323.
194. Vermeiren MR, Somsen J, Luurtsema G, Reesink FE, Verwey NA, Hempenius L et al. The impact of tau-PET in a selected memory clinic cohort: rationale and design of the TAP-TAU study. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1):230. doi: 10.1186/s13195-024-01588-4.

195. Teipel S, Kilimann I, Thyrian JR, Kloppel S, Hoffmann W. Potential Role of Neuroimaging Markers for Early Diagnosis of Dementia in Primary Care. *Curr Alzheimer Res* 2018; 15(1):18–27. doi: 10.2174/1567205014666170908093846.
196. Zilioli A, Misirocchi F, Pancaldi B, Mutti C, Ganazzoli C, Morelli N et al. Predicting amyloid-PET status in a memory clinic: The role of the novel antero-posterior index and visual rating scales. *J Neurol Sci* 2023; 455:122806. doi: 10.1016/j.jns.2023.122806.
197. van Schependom J, Niemantsverdriet E, Smeets D, Engelborghs S. Callosal circularity as an early marker for Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2018; 19:516–26. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/29984160>.
198. Costanzo E, Lengyel I, Parravano M, Biagini I, Veldsman M, Badhwar A et al. Ocular Biomarkers for Alzheimer Disease Dementia: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA Ophthalmol* 2023; 141(1):84–91. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.4845.
199. Sánchez D, Castilla-Martí M, Marquíe M, Valero S, Moreno-Grau S, Rodríguez-Gómez O et al. Evaluation of macular thickness and volume tested by optical coherence tomography as biomarkers for Alzheimer's disease in a memory clinic. *Sci Rep* 2020; 10(1):1580. doi: 10.1038/s41598-020-58399-4.
200. Sánchez D, Castilla-Martí M, Rodríguez-Gómez O, Valero S, Piferrer A, Martínez G et al. Usefulness of peripapillary nerve fiber layer thickness assessed by optical coherence tomography as a biomarker for Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2018; 8(1):16345. doi: 10.1038/s41598-018-34577-3.
201. Lemmens S, van Craenendonck T, van Eijgen J, Groef L de, Bruffaerts R, Jesus DA de et al. Combination of snapshot hyperspectral retinal imaging and optical coherence tomography to identify Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1):144. doi: 10.1186/s13195-020-00715-1.
202. Van Der Lee, Sven J, Hulsman M, van Spaendonk R, van der Schaar J, Dijkstra J, Tesi N et al. Prevalence of Pathogenic Variants and Eligibility Criteria for Genetic Testing in Patients Who Visit a Memory Clinic. *Neurology* 2025; 104(4):e210273. doi: 10.1212/WNL.0000000000210273.
203. Rote Liste Fachinfo Service. Eisai Fachinformation - Lequambi 100mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.: Stand September 2025; 2025 [Stand: 28.10.2025]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025319/leqembi-100-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
204. Almkvist O, Nordberg A. A biomarker-validated time scale in years of disease progression has identified early- and late-onset subgroups in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2023; 15(1). Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37131241>.

205. Orellana A, García-González P, Valero S, Montreal L, Rojas I de, Hernández I et al. Establishing In-House Cutoffs of CSF Alzheimer's Disease Biomarkers for the AT(N) Stratification of the Alzheimer Center Barcelona Cohort. *Int J Mol Sci* 2022; 23(13). doi: 10.3390/ijms23136891.
206. Ebenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, Verberk IMW, Verfaillie SCJ, Slot RER et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology* 2020; 95(1):e46-e58. doi: 10.1212/WNL.0000000000009724.
207. Burnham SC, Coloma PM, Li Q-X, Collins S, Savage G, Laws S et al. Application of the NIA-AA Research Framework: Towards a Biological Definition of Alzheimer's Disease Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the AIBL Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2019; 6(4):248–55. doi: 10.14283/jpad.2019.25.
208. Rosenberg A, Öhlund-Wistbacka U, Hall A, Bonnard A, Hagman G, Rydén M et al. β -Amyloid, Tau, Neurodegeneration Classification and Eligibility for Anti-amyloid Treatment in a Memory Clinic Population. *Neurology* 2022; 99(19):e2102-e2113. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/36130840>.
209. Gaubert S, Garces P, Hipp J, Bruña R, López ME, Maestu F et al. Exploring the neuromagnetic signatures of cognitive decline from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia. *EBioMedicine* 2025; 114:105659. doi: 10.1016/j.ebiom.2025.105659.
210. Quek Y-E, Fung YL, Bourgeat P, Vogrin SJ, Collins SJ, Bowden SC. Combining neuropsychological assessment and structural neuroimaging to identify early Alzheimer's disease in a memory clinic cohort. *Brain Behav* 2024; 14(5):e3505. doi: 10.1002/brb3.3505.
211. Pase MP, Beiser AS, Himali JJ, Satizabal CL, Aparicio HJ, DeCarli C et al. Assessment of Plasma Total Tau Level as a Predictive Biomarker for Dementia and Related Endophenotypes. *JAMA Neurol* 2019; 76(5):598–606. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4666.
212. Torso M, Fumagalli G, Ridgway GR, Contarino VE, Hardingham I, Scarpini E et al. Clinical utility of diffusion MRI-derived measures of cortical microstructure in a real-world memory clinic setting. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; 11(8):1964–76. doi: 10.1002/acn3.52097.
213. Scheijbeler EP, Schoonhoven DN, Engels MMA, Scheltens P, Stam CJ, Gouw AA et al. Generating diagnostic profiles of cognitive decline and dementia using magnetoencephalography. *Neurobiol Aging* 2022; 111:82–94. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.11.002.
214. Dickerson BC, Atri A, Clevenger C, Karlawish J, Knopman D, Lin P-J et al. The Alzheimer's Association clinical practice guideline for the Diagnostic Evaluation, Testing, Counseling, and Disclosure of Suspected Alzheimer's Disease

- and Related Disorders (DETeCD-ADRD): Executive summary of recommendations for specialty care. *Alzheimers Dement* 2025; 21(1):e14337. doi: 10.1002/alz.14337.
215. Rodrigo A, Trigueros P, Jamilis L, Alegret M, Rodríguez O, Tárraga L et al. Identification of undiagnosed dementia cases using a web-based pre-screening tool: The MOPEAD project. *Alzheimers Dement* 2021; 17(8):1307–16. doi: 10.1002/alz.12297.
216. Xu H, Bayless TM, Østbye T, Dupre ME. Care sequences leading to the diagnosis of Alzheimer's disease and related dementias: An analysis of electronic health records. *Alzheimers Dement* 2024; 20(3):2155–64. doi: 10.1002/alz.13669.
217. Grande G, Vetrano DL, Marconi E, Bianchini E, Cricelli I, Lovato V et al. Development and internal validation of a prognostic model for 15-year risk of Alzheimer dementia in primary care patients. *Neurol Sci* 2022; 43(10):5899–908. doi: 10.1007/s10072-022-06258-7.
218. Burgdorf JG, Mroz TM, Reckrey JM, Barrón Y, Ryvicker M. Prevalence and predictors of incident ADRD diagnosis following a Medicare home health episode. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2023; 19(9):3936–45.
219. Ramanan VK, Gebre RK, Graff-Radford J, Hofrenning E, Algeciras-Schiminich A, Figdore DJ et al. Genetic risk scores enhance the diagnostic value of plasma biomarkers of brain amyloidosis. *Brain* 2023; 146(11):4508–19. doi: 10.1093/brain/awad196.
220. Rhodius-Meester HFM, van Maurik IS, Koikkalainen J, Tolonen A, Frederiksen KS, Hasselbalch SG et al. Selection of memory clinic patients for CSF biomarker assessment can be restricted to a quarter of cases by using computerized decision support, without compromising diagnostic accuracy. *PLoS One* 2020; 15(1):e0226784. doi: 10.1371/journal.pone.0226784.
221. Uspenskaya-Cadoz O, Alamuri C, Wang L, Yang M, Khinda S, Nigmatullina Y et al. Machine Learning Algorithm Helps Identify Non-Diagnosed Prodromal Alzheimer's Disease Patients in the General Population. *J Prev Alzheimers Dis* 2019; 6(3):185–91. doi: 10.14283/jpad.2019.10.
222. van Gils AM, Tolonen A, van Harten AC, Vigneswaran S, Barkhof F, Visser LNC et al. Computerized decision support to optimally funnel patients through the diagnostic pathway for dementia. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1):256. doi: 10.1186/s13195-024-01614-5.
223. Romano RR3, Carter MA, Anderson AR, Monroe TB. An integrative review of system-level factors influencing dementia detection in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract* 2020; 32(4):299–305. doi: 10.1097/JXX.0000000000000230.

224. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024; 404(10452):572–628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
225. Annear M, Lucas P, Wilkinson T, Shimizu Y. Prescribing physical activity as a preventive measure for middle-aged Australians with dementia risk factors. *Aust J Prim Health* 2019; 25(2):108–12. doi: 10.1071/PY18171.
226. Frisoni GB, Molinuevo JL, Altomare D, Carrera E, Barkhof F, Berkhof J 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. *Alzheimers Dement* 2020; 16(10):1457–68. doi: 10.1002/alz.12132.
227. Glans I, Sonestedt E, Nägga K, Gustavsson A-M, González-Padilla E, Borne Y et al. Association Between Dietary Habits in Midlife With Dementia Incidence Over a 20-Year Period. *Neurology* 2023; 100(1):e28-e37. doi: 10.1212/WNL.0000000000201336.
228. Fischer K, van Melo Lent D, Wolfsgruber S, Weinhold L, Kleineidam L, Bickel H et al. Prospective Associations between Single Foods, Alzheimer's Dementia and Memory Decline in the Elderly. *Nutrients* 2018; 10(7). doi: 10.3390/nu10070852.
229. Kleineidam L, Wolfsgruber S, Weyrauch A-S, Zulka LE, Forstmeier S, Roeske S et al. Midlife occupational cognitive requirements protect cognitive function in old age by increasing cognitive reserve. *Front Psychol* 2022; 13:957308. doi: 10.3389/fpsyg.2022.957308.
230. Farrer TJ, Moore JD, Chase M, Gale SD, Hedges DW. Infectious Disease as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Narrative Review. *Pathogens* 2024; 13(11). doi: 10.3390/pathogens13110974.
231. Eyting M, Xie M, Michalik F, Heß S, Chung S, Geldsetzer P. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature* 2025; 641(8062):438–46. doi: 10.1038/s41586-025-08800-x.
232. Bergman H, Borson S, Jessen F, Krolak-Salmon P, Pirani A, Rasmussen J et al. Dementia and comorbidities in primary care: a scoping review. *BMC Prim Care* 2023; 24(1):277. doi: 10.1186/s12875-023-02229-9.
233. Boada M, Rodrigo A, Jessen F, Wimblad B, Kramberger MG, Visser PJ et al. Complementary pre-screening strategies to uncover hidden prodromal and mild Alzheimer's disease: Results from the MOPEAD project. *Alzheimers Dement* 2022; 18(6):1119–27. doi: 10.1002/alz.12441.
234. Roitto H-M, Kautiainen H, Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Raivio M et al. Relationship of Neuropsychiatric Symptoms with Falls in Alzheimer's Disease - Does Exercise Modify the Risk? *J Am Geriatr Soc* 2018;

- 66(12):2377–81. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/30320427>.
235. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46(2):72–83. doi: 10.5414/cpp46072.
236. Vrijzen J, Maeckelberghe E, Abu-Hanna A, Deyn PP de, Winter A de, Reesink FE et al. Demin: Design and baseline results of a cluster randomized controlled trial investigating the uptake and effectiveness of a dementia risk reduction program in middle-aged descendants of people with recently diagnosed Alzheimer disease or vascular dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2020; 16(S10). doi: 10.1002/alz.042609.
237. Yaffe K, Vittinghoff E, Dublin S, Peltz CB, Fleckenstein LE, Rosenberg DE et al. Effect of Personalized Risk-Reduction Strategies on Cognition and Dementia Risk Profile Among Older Adults: The SMARTR Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2024; 184(1):54–62. doi: 10.1001/jamaintern-med.2023.6279.
238. Arai H, Hashimoto N, Sumitomo K, Takase T, Ishii M. Disease state changes and safety of long-term donepezil hydrochloride administration in patients with Alzheimer's disease: Japan-Great Outcome of Long-term trial with Donepezil (J-GOLD). *Psychogeriatrics* 2018; 18(5):402–11. doi: 10.1111/psyg.12340.
239. Imai H, Hirai T, Kumazawa R, Nakagawa S, Yonezawa A, Matsubara K et al. Prevalence of and risk factors for adverse events in Alzheimer's patients receiving anti-dementia drugs in at-home care. *PLoS One* 2020; 15(4):e0231226. doi: 10.1371/journal.pone.0231226.
240. Lee Y-C, Shi SM, Sison SM, Park CM, Oh G, Jeong S et al. Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors Following Initiation of Memantine and Admission to Long-Term Care Among Older Adults. *JAMA Netw Open* 2024; 7(11):e2445878. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.45878.
241. Baakman AC, Gavan C, van Doeselaar L, Kam M de, Broekhuizen K, Bajenaru O et al. Acute response to cholinergic challenge predicts long-term response to galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease. *British journal of clinical pharmacology* 2022; 88(6):2814–29. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02383587/full>.
242. Bekrater-Bodmann R, Löffler A, Silvoni S, Frölich L, Hausner L, Desch S et al. Tablet-based sensorimotor home-training system for amnesic mild cognitive impairments in the elderly: design of a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2019; 9(8):e028632. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028632.
243. Frölich L, Atri A, Ballard C, Tariot PN, Molinuevo JL, Boneva N et al. Open-Label, Multicenter, Phase III Extension Study of Idalopirdine as Adjunctive to

- Donepezil for the Treatment of Mild-Moderate Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2019; 67(1):303–13. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01932159/full>.
244. Eady N, Sheehan R, Rantell K, Sinai A, Bernal J, Bohnen I et al. Impact of cholinesterase inhibitors or memantine on survival in adults with Down syndrome and dementia: clinical cohort study. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science* 2018; 212(3):155–60.
245. Halminen O, Vesikansa A, Mehtälä J, Hörhammer I, Mikkola T, Virta LJ et al. Early Start of Anti-Dementia Medication Delays Transition to 24-Hour Care in Alzheimer's Disease Patients: A Finnish Nationwide Cohort Study. *J Alzheimers Dis* 2021; 81(3):1103–15. doi: 10.3233/JAD-201502.
246. Oh ES, Rabins PV. Dementia. *Ann Intern Med* 2019; 171(5):ITC33-ITC48. doi: 10.7326/AITC201909030.
247. Lemire P, Brangier A, Beaudenon M, Duval GT, Annweiler C. Cognitive changes under memantine according to vitamin D status in Alzheimer patients: An exposed/unexposed cohort pilot study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175:151–6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.019.
248. Dobson R, Patterson K, Malik R, Mandal U, Asif H, Humphreys R et al. Eligibility for anti-amyloid treatment: preparing for disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024; 95(9):796–803. doi: 10.1136/jnnp-2024-333468.
249. Rentz DM, Aisen PS, Atri A, Hitchcock J, Irizarry M, Landen J et al. Benefits and risks of FDA-approved amyloid-targeting antibodies for treatment of early Alzheimer's disease: Navigating clinician-patient engagement. *Alzheimers Dement* 2024; 20(11):8162–71. doi: 10.1002/alz.14199.
250. Shields LBE, Hust H, Cooley SD, Cooper GE, Hart RN, Dennis BC et al. Initial Experience with Lecanemab and Lessons Learned in 71 Patients in a Regional Medical Center. *J Prev Alzheimers Dis* 2024; 11(6):1549–62. doi: 10.14283/jpad.2024.159.
251. Tahami Monfared AA, Ye W, Sardesai A, Folse H, Chavan A, Aruffo E et al. A Path to Improved Alzheimer's Care: Simulating Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease from the CLARITY AD Trial. *Neurol Ther* 2023; 12(3):863–81. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37009976>.
252. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
253. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ

- 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(6):512–27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
254. Orini S, Geroldi C, Zanetti O. The new therapy for Alzheimer's disease: from a hope for a few to a false hope? *Aging Clin Exp Res* 2022; 34(12):3151–3. doi: 10.1007/s40520-022-02141-9.
255. Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, Delmar P, Abbas R, Salloway S et al. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023; 389(20):1862–76. doi: 10.1056/NEJMoa2304430.
256. Abdeljalil A-B, Mauléon A de, Baziard M, Vellas B, Lapeyre-Mestre M, Soto M. Antidepressant Use and Progression of Mild to Moderate Alzheimer's Disease: Results from the European ICTUS Cohort. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22(2):433–9. doi: 10.1016/j.jamda.2020.06.028.
257. Wang J, Shen JY, Conwell Y, Yu F, Nathan K, Heffner KL et al. Antipsychotic use among older patients with dementia receiving home health care services: Prevalence, predictors, and outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71(12):3768–79. doi: 10.1111/jgs.18555.
258. Miyawaki CE, McClellan A, Bouldin ED, Brohard C, Spencer H, Tahija N et al. Feasibility and Efficacy of Life Review Delivered by Virtually-Trained Family Caregivers. *J Alzheimers Dis* 2023; 95(2):573–83. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37545241>.
259. Neal D, Bartels SL, Berdai Chaouni S, Caprioli T, Comas-Herrera A, Chattat R et al. Effective for Whom? A Review of Psychological and Social Intervention Recommendations in European Dementia Care Guidelines Through the Lenses of Social Health and Intersectionality. *Behav Sci (Basel)* 2025; 15(4). doi: 10.3390/bs15040457.
260. Germain S, Wojtasik V, Lekeu F, Quittre A, Olivier C, Godichard V et al. Efficacy of Cognitive Rehabilitation in Alzheimer Disease: A 1-Year Follow-Up Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2019; 32(1):16–23. doi: 10.1177/0891988718813724.
261. Kallio EL, Öhman H, Hietanen M, Soini H, Strandberg TE, Kautiainen H et al. Effects of Cognitive Training on Cognition and Quality of Life of Older Persons with Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66(4):664–70. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01568627/full>.
262. Abdullahi A, Wong TWL, Ng SSM. Effects of home-based and telerehabilitation exercise on mental and physical health, and disease cost in people with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2024; 97:102284. doi: 10.1016/j.arr.2024.102284.
263. Yu F, Vock DM, Zhang L, Salisbury D, Nelson NW, Chow LS et al. Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* 2021; 80(1):233–44. doi: 10.3233/JAD-201100.

264. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 2018; 361:k1675. doi: 10.1136/bmj.k1675.
265. Kuntz S, Lahmann N. MobiAssist. Mobilisierungs-Assistent für Patienten mit Demenz und deren Angehörige.: Abschlussbericht 2029; 2019.
266. Savazzi F, Isernia S, Farina E, Fioravanti R, D'Amico A, Saibene FL et al. "Art, Colors, and Emotions" Treatment (ACE-t): A Pilot Study on the Efficacy of an Art-Based Intervention for People With Alzheimer's Disease. *Front Psychol* 2020; 11:1467. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01467.
267. Fälth N, Brorsson A, Londos E. Choral Singing Enriches Everyday Life for People With Mild to Moderate Dementia and Their Family Caregivers. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2021; 60(5):29–36. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34677117>.
268. Eikelboom WS, van den Berg E, Coesmans M, Goudzwaard JA, Koopmanschap M, Lazaar N et al. Effects of the DICE Method to Improve Timely Recognition and Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Early Alzheimer's Disease at the Memory Clinic: The BEAT-IT Study. *J Alzheimers Dis* 2023; 93(4):1407–23. doi: 10.3233/JAD-230116.
269. Bell G, El Baou C, Saunders R, Buckman JEJ, Charlesworth G, Richards M et al. Predictors of primary care psychological therapy outcomes for depression and anxiety in people living with dementia: evidence from national healthcare records in England. *Br J Psychiatry* 2024; 224(6):205–12. doi: 10.1192/bjp.2024.12.
270. Wilz G, Weise L. Individualized music for people with dementia in home care - Acceptance and effectiveness of an app-based music intervention. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00025502> 2025. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02410118/full>.
271. Ornish D, Madison C, Kivipelto M, Kemp C, McCulloch CE, Galasko D et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1):122. doi: 10.1186/s13195-024-01482-z.
272. Herke M, Fink A, Langer G, Wustmann T, Watzke S, Hanff A-M et al. Environmental and behavioural modifications for improving food and fluid intake in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7(7):CD011542. doi: 10.1002/14651858.CD011542.pub2.
273. Pople CB, Meng Y, Li DZ, Bigioni L, Davidson B, Vecchio LM et al. Neuro-modulation in the Treatment of Alzheimer's Disease: Current and Emerging Approaches. *J Alzheimers Dis* 2020; 78(4):1299–313. doi: 10.3233/JAD-200913.

274. Im JJ, Jeong H, Bikson M, Woods AJ, Unal G, Oh JK et al. Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 2019; 12(5):1222–8. doi: 10.1016/j.brs.2019.06.003.
275. Jung YH, Jang H, Park S, Kim HJ, Seo SW, Kim GB et al. Effectiveness of Personalized Hippocampal Network-Targeted Stimulation in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2024; 7(5):e249220. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9220.
276. NCT05784298. Acute Effect of Low-intensity Gamma rTMS on Cognitive and EEG Parameters in Adults With Mild Dementia by Alzheimer's Disease. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05784298> 2022. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02538150/full>.
277. Teixeira AL, Martins LB, Cordeiro TM, Jose L, Suchting R, Holmes HM et al. Home-based tDCS for apathy in Alzheimer's disease: a protocol for a randomized double-blinded controlled pilot study. *Pilot Feasibility Stud* 2023; 9(1). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02562094/full>.
278. Zhang T, Sui Y, Lu Q, Xu X, Zhu Y, Dai W et al. Effects of rTMS treatment on global cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2022; 14:984708. doi: 10.3389/fnagi.2022.984708.
279. Bréchet L, Yu W, Biagi MC, Ruffini G, Gagnon M, Manor B et al. Patient-Tailored, Home-Based Non-invasive Brain Stimulation for Memory Deficits in Dementia Due to Alzheimer's Disease. *Front Neurol* 2021; 12:598135. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02285550/full>.
280. Honjo Y, Ide K, Takechi H. Medical interventions suppressed progression of advanced Alzheimer's disease more than mild Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20(4):324–8. doi: 10.1111/ggi.13883.
281. Bleibel M, El Cheikh A, Sadier NS, Abou-Abbas L. The effect of music therapy on cognitive functions in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther* 2023; 15(1):65. doi: 10.1186/s13195-023-01214-9.
282. Pruzin JJ, Brunton S, Alford S, Hamersky C, Sabharwal A, Gopalakrishna G. Medical Journey of Patients with Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease Dementia: A Cross-sectional Survey of Patients, Care Partners, and Neurologists. *J Prev Alzheimers Dis* 2023; 10(2):162–70. doi: 10.14283/jpad.2023.21.
283. Harrawood A, Fowler NR, Perkins AJ, LaMantia MA, Boustani MA. Acceptability and Results of Dementia Screening Among Older Adults in the United

- States. *Curr Alzheimer Res* 2018; 15(1):51–5. doi: 10.2174/1567205014666170908100905.
284. Nyholm E, Torkpoor R, Frölich K, Londos E, Cicognola C. A Retrospective Study on Clinical Assessment of Cognitive Impairment in a Swedish Cohort: Is There Inequality Between Natives and Foreign-Born? *J Alzheimers Dis* 2022; 89(4):1403–12. doi: 10.3233/JAD-220177.
285. Xanthopoulou P, McCabe R. Subjective experiences of cognitive decline and receiving a diagnosis of dementia: qualitative interviews with people recently diagnosed in memory clinics in the UK. *BMJ Open* 2019; 9(8):e026071. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026071.
286. Clare L, Gamble LD, Martyr A, Henderson C, Knapp M, Matthews FE. Living Alone With Mild-to-Moderate Dementia Over a Two-Year Period: Longitudinal Findings From the IDEAL Cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 2024; 32(11):1309–21. doi: 10.1016/j.jagp.2024.05.012.
287. Hvidsten L, Engedal K, Selbæk G, Wyller TB, Benth JS, Kersten H. Quality of Life in People with Young-Onset Dementia: A Nordic Two-Year Observational Multicenter Study. *J Alzheimers Dis* 2019; 67(1):197–210. doi: 10.3233/JAD-180479.
288. Mortazavizadeh Z, Maercker A, Roth T, Savaskan E, Forstmeier S. Quality of the caregiving relationship and quality of life in mild Alzheimer's dementia. *Psychogeriatrics* 2020; 20(5):568–77. Verfügbar unter: <https://www.psychauthors.de/psychauthors/index.php?wahl=forschung&uwahl=psychauthors&uuwahl=p00588AM>.
289. Schumann C, Alexopoulos P, Perneczky R. Determinants of self- and carer-rated quality of life and caregiver burden in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34(10):1378–85. doi: 10.1002/gps.5126.
290. Clare L, Gamble LD, Martyr A, Henderson C, Knapp M, Matthews FE et al. Living Alone With Mild-to-Moderate Dementia Over a Two-Year Period: Longitudinal Findings From the IDEAL Cohort. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 2024 2024.
291. Kawaharada R, Sugimoto T, Matsuda N, Tsuboi Y, Sakurai T, Ono R. Impact of loss of independence in basic activities of daily living on caregiver burden in patients with Alzheimer's disease: A retrospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int* 2019; 19(12):1243–7. doi: 10.1111/ggi.13803.
292. Jutkowitz E, Gaugler JE, Trivedi AN, Mitchell LL, Gozalo P. Family caregiving in the community up to 8-years after onset of dementia. *BMC Geriatr* 2020; 20(1):216. doi: 10.1186/s12877-020-01613-9.
293. Igarashi A, Fukuda A, Teng L, Ma F-F, Dorey J, Onishi Y. Family caregiving in dementia and its impact on quality of life and economic burden in Japan-

- web based survey. *J Mark Access Health Policy* 2020; 8(1):1720068. doi: 10.1080/20016689.2020.1720068.
294. Contreras M, Mioshi E, Kishita N. What are the educational and support needs of family carers looking after someone in the early stages of Alzheimer's disease? A qualitative retrospective approach. *Health Soc Care Community* 2022; 30(5):1726–34. doi: 10.1111/hsc.13552.
295. Wong JFW, Kirk A, Perlett L, Karunanayake C, Morgan D, O'Connell ME. Characteristics of Young-Onset and Late-Onset Dementia Patients at a Remote Memory Clinic. *Can J Neurol Sci* 2020; 47(3):320–7. doi: 10.1017/cjn.2020.8.
296. Lai C, Cipriani M, Renzi A, Luciani M, Lombardo L, Aceto P. The Effects of the Perception of Being Recognized by Patients With Alzheimer Disease on a Caregiver's Burden and Psychophysical Health. *Am J Hosp Palliat Care* 2018; 35(9):1188–94. doi: 10.1177/1049909118766316.
297. Khanassov V, Rojas-Rozo L, Sourial R, Yang XQ, Vedel I. Needs of patients with dementia and their caregivers in primary care: lessons learned from the Alzheimer plan of Quebec. *BMC Fam Pract* 2021; 22(1):186. doi: 10.1186/s12875-021-01528-3.
298. Eikelboom WS, Lazaar N, van Bruchem-Visser RL, Mattace-Raso FUS, Coesmans M, Ossenkoppele R et al. The recognition and management of neuropsychiatric symptoms in early Alzheimer's disease: a qualitative study among Dutch memory clinic physicians. *Psychogeriatrics* 2022; 22(5):707–17. doi: 10.1111/psyg.12874.
299. Xu WY, Jung J, Retchin SM, Li Y, Roy S. Rural-Urban Disparities in Diagnosis of Early-Onset Dementia. *JAMA Netw Open* 2022; 5(8):e2225805. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25805.
300. Roßmeier C, Hartmann J, Riedl L, Dorn B, Fischer J, Hartmann F et al. How Do Persons with Young and Late Onset Dementia Die? *J Alzheimers Dis* 2021; 81(2):843–52. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/33843681>.
301. Hvidsten L, Engedal K, Selbæk G, Wyller TB, Šaltytė Benth J, Kersten H. Quality of life of family carers of persons with young-onset dementia: A Nordic two-year observational multicenter study. *PLoS One* 2019; 14(7):e0219859. doi: 10.1371/journal.pone.0219859.
302. Hirschman KB, Hodgson NA. Evidence-Based Interventions for Transitions in Care for Individuals Living With Dementia. *Gerontologist* 2018; 58(suppl_1):S129-S140. doi: 10.1093/geront/gnx152.
303. Bott NT, Sheckter CC, Yang D, Peters S, Brady B, Plowman S et al. Systems Delivery Innovation for Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019; 27(2):149–61. doi: 10.1016/j.jagp.2018.09.015.

304. Czaja SJ, Lee CC, Perdomo D, Loewenstein D, Bravo M, Moxley PhD JH et al. Community REACH: An Implementation of an Evidence-Based Caregiver Program. *Gerontologist* 2018; 58(2):e130-e137. doi: 10.1093/geront/gny001.
305. Weiner JD, Leff B, Ritchie CS. A Scoping Review of Dementia Interventions in Home-Based Primary Care. *J Am Med Dir Assoc* 2024; 25(7):105001. doi: 10.1016/j.jamda.2024.03.112.
306. Prizer LP, Zimmerman S. Progressive Support for Activities of Daily Living for Persons Living With Dementia. *Gerontologist* 2018; 58(suppl_1):S74-S87. doi: 10.1093/geront/gnx103.
307. Gopalakrishna G, Brunton S, Pruzin J, Alford S, Hamersky C, Sabharwal A. Understanding the role of psychiatrists in the diagnosis and management of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease dementia: a cross-sectional survey. *BMC Psychiatry* 2023; 23(1):716. doi: 10.1186/s12888-023-05129-5.
308. Rossetto F, Isernia S, Realdon O, Borgnis F, Blasi V, Pagliari C et al. A digital health home intervention for people within the Alzheimer's disease continuum: results from the Ability-TelerehABILITation pilot randomized controlled trial. *Annals of medicine* 2023; 55(1):1080–91. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02539152/full>.
309. Samus QM, Black BS, Reuland M, Leoutsakos J-MS, Pizzi L, Frick KD et al. MIND at Home-Streamlined: Study protocol for a randomized trial of home-based care coordination for persons with dementia and their caregivers. *Contemp Clin Trials* 2018; 71:103–12. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29783091>.
310. Bauernschmidt D, Hirt J, Langer G, Meyer G, Unverzagt S, Wilde F et al. Technology-Based Counselling for People with Dementia and Their Informal Carers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2023; 93(3):891–906. doi: 10.3233/JAD-221194.
311. Brown EL, Ruggiano N, Li J, Clarke PJ, Kay ES, Hristidis V. Smartphone-Based Health Technologies for Dementia Care: Opportunities, Challenges, and Current Practices. *J Appl Gerontol* 2019; 38(1):73–91. doi: 10.1177/0733464817723088.
312. Dassel KB, Iacob E, Utz RL, Supiano KP, Fuhrmann H. Promoting Advance Care Planning for Persons with Dementia: Study Protocol for the LEAD (Life-Planning in Early Alzheimer's and Other Dementias) Clinical Trial. *OBM Integr Compliment Med* 2023; 8(1). doi: 10.21926/obm.icm.2301004.
313. Khanassov V, Cetin-Sahin D, Feldman S, Sivananthan S, Grill A, Vedel I. Virtual primary care for people living with dementia in Canada: cross-sectional surveys of patients, care partners, and family physicians. *BMC Prim Care* 2025; 26(1):9. doi: 10.1186/s12875-025-02710-7.

314. Killin LOJ, Russ TC, Surdhar SK, Yoon Y, McKinstry B, Gibson G et al. Digital Support Platform: a qualitative research study investigating the feasibility of an internet-based, postdiagnostic support platform for families living with dementia. *BMJ Open* 2018; 8(4):e020281. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020281.
315. Fazio S, Pace D, Maslow K, Zimmerman S, Kallmyer B. Alzheimer's Association Dementia Care Practice Recommendations. *Gerontologist* 2018; 58(suppl_1):S1-S9. doi: 10.1093/geront/gnx182.
316. Bender AA, McIntosh RL, Sudduth S, Harris M, Tuckey K, Morgan JC et al. The Georgia Memory Net: Implementation of a statewide program to diagnose and treat Alzheimer's disease and related dementias. *J Am Geriatr Soc* 2022; 70(4):1257–67. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/35133003>.
317. Clark M, Mierzwinski-Urban M, Mason J, Hao Q. Technologies to Increase Freedom for People Living With Dementia: CADTH Horizon Scan. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023. CADTH Horizon Scans.
318. Honjo Y, Ide K, Takechi H. Use of day services improved cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2020; 20(5):620–4. doi: 10.1111/psyg.12558.
319. Honjo Y, Ide K, Takechi H. Day service use and improved Serial 7 and Verbal fluency scores in patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2022; 22(5):659–65. doi: 10.1111/psyg.12868.
320. Arsenault-Lapierre G, Lemay-Compagnat A, Guillette M, Couturier Y, Masmamba V, Dufour I et al. Dashboards to Support Implementation of the Quebec Alzheimer Plan: Evaluation Study With Regional and Professional Considerations. *JMIR Form Res* 2024; 8:e55064. doi: 10.2196/55064.
321. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Health System Readiness for Disease-Modifying Therapies for Alzheimer Disease: Health Systems. Ottawa (ON); 2024 Dec. CADTH Health Technology Review.
322. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2025.
323. Bruno G, Mancini M, Bruti G, Dell'Agnello G, Reed C. Costs and Resource Use Associated with Alzheimer's Disease in Italy: Results from an Observational Study. *J Prev Alzheimers Dis* 2018; 5(1):55–64. doi: 10.14283/jpad.2017.31.
324. Marasco RA. Current and evolving treatment strategies for the Alzheimer disease continuum. *Am J Manag Care* 2020; 26(8 Suppl):S167-S176. doi: 10.37765/ajmc.2020.88481.

325. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W. Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine Metaanalyse. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2019; 62(8):981–92. doi: 10.1007/s00103-019-02985-z.
326. Kirchen-Peters S, Stausberg J. Expertise: Umsetzung von Versorgungspfaden Demenz: Institut für Sozialforschung und Sozialwirtschaft e. V. Saarbücken; 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Pflege/Berichte/A2_Expertise_Versorgungspfad_barrierefrei.pdf.

IGES Institut GmbH
Friedrichstraße 180
10117 Berlin
www.iges.com