

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. M. Riemenschneider

**Symptome einer Depression bei Diagnosestellung einer Demenz oder eines
Mild Cognitive Impairments**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen

Fakultät der Universität des Saarlandes

2025

vorgelegt von Mia Pöschel

Geboren am 04 September 1996 in Daressalam

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	6
1.1	Zusammenfassung Deutsch.....	6
1.2	Abstract.....	7
2	Einleitung	9
2.1	Neurodegenerative Erkrankungen.....	9
2.2	Risikofaktoren neurodegenerativer Erkrankungen.....	10
2.2.1	Nicht beeinflussbare Risikofaktoren	10
2.2.1.1	Alter.....	10
2.2.1.2	Geschlecht	10
2.2.2	Potenziell modifizierbare Risikofaktoren	11
2.2.2.1	Schädel-Hirn-Trauma	11
2.2.2.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	12
2.2.2.2.1	Hypertonie	12
2.2.2.3	Herzinsuffizienz	12
2.2.2.4	Schlaganfall.....	13
2.2.2.5	Cholesterin	13
2.2.2.6	Diabetes Mellitus	13
2.2.2.7	Adipositas/Körpergewicht	13
2.2.2.8	Rauchen.....	14
2.2.2.9	Kognitive Inaktivität/ Bildung.....	15
2.2.2.10	Körperliche Inaktivität	15
2.2.2.11	Alkoholkonsum	16
2.2.2.12	Soziale Teilhabe	16
2.3	Depressionen und neurodegenerative Erkrankungen.....	17
2.4	Demenzen.....	18
2.4.1	Alzheimer Demenz.....	18
2.4.1.1	Epidemiologie.....	18
2.4.1.2	Geschichte der Alzheimer Demenz	18
2.4.1.3	Pathogenese der AD	19
2.4.1.4	AD - Entstehungshypothesen	19

2.4.1.4.1	Risikofaktorenmodell	19
2.4.1.5	Apolipoprotein ϵ -Hypothese	20
2.4.1.6	Amyloidkaskadenhypothese	21
2.4.1.6.1	Tau Hypothese	22
2.4.1.6.2	Amyloid-Kaskaden-Hypothese und Tau-Hypothese im Zusammenhang 22	
2.4.1.6.3	Entzündungshypothese	23
2.4.1.6.4	Amyloid-Kaskaden-Entzündungshypothese	24
2.4.1.6.5	Hypothese des cholinergen Defizits	24
2.4.1.7	Diagnostik	25
2.4.1.8	Therapie	26
2.4.1.8.1	Medikamentöse Therapie	27
2.4.1.8.2	Nicht medikamentöse Therapieansätze	28
2.4.2	Mild Cognitive Impairment	29
2.4.2.1	Definition MCI	29
2.4.2.2	Epidemiologie	30
2.4.2.3	MCI als Prodromalstadium dementieller Erkrankungen	30
2.4.2.4	Diagnostik	30
2.4.2.5	Therapie	31
2.4.3	Non-Alzheimer-Demenzen	31
2.4.3.1	Demenz gemischter oder unklarer Genese	31
2.4.3.1.1	Definition und Epidemiologie	31
2.4.3.1.2	Pathophysiologie	31
2.4.3.1.3	Diagnostik	31
2.4.3.1.4	Therapie	32
2.4.3.2	Vaskuläre Demenz	32
2.4.3.2.1	Definition und Epidemiologie	32
2.4.3.2.2	Pathophysiologie	32
2.4.3.2.3	Diagnostik	33
2.4.3.2.4	Therapie	33

2.4.3.3	Frontotemporale Demenz	34
2.4.3.3.1	Epidemiologie und Definition	34
2.4.3.3.2	Pathophysiologie und Risikofaktoren	35
2.4.3.3.3	Diagnostik	36
2.4.3.4	Lewy-Body-Demenz (Lewy-Körperchen-Demenz)	37
2.4.3.4.1	Definition, Geschichte und Epidemiologie	37
2.4.3.4.2	Pathophysiologie	37
2.4.3.4.3	Diagnostik	38
2.4.3.4.4	Therapie	39
2.4.3.5	Demenz bei Parkinsonkrankheit	39
2.4.3.5.1	Definition, Epidemiologie und Geschichte	39
2.4.3.5.2	Pathophysiologie	39
2.4.3.5.3	Diagnostik	40
2.4.3.5.4	Therapie	41
2.5	Depressionen	41
2.5.1	Definition	41
2.5.2	Epidemiologie	41
2.5.3	Pathophysiologie	42
2.5.4	Risikofaktoren	42
2.5.4.1	Soziale- und Soziökonomische Faktoren	42
2.5.4.2	Das Modell der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman	42
2.5.4.3	Vulnerabilitäts-Stress-Modell	43
2.5.4.4	Monoaminmangelhypothese	43
2.5.5	Diagnostik	44
2.5.6	Therapie	45
2.5.6.1	Nicht-Pharmakologische Therapieansätze	46
2.5.6.1.1	Psychotherapie	46
2.5.6.1.2	Bio-/Neurofeedback	46
2.5.6.1.3	Nichtinvasive Verfahren der zerebralen Stimulation (NIBS)	47
2.5.6.1.4	Elektrokonvulsionstherapie (EKT)	47
2.5.6.1.5	Bright-Light-Therapie (BLT)	47

2.5.6.1.6	Schlafentzugstherapie	47
2.6	Depression und neurodegenerative Erkrankungen.....	48
2.6.1	Symptomüberschneidungen.....	48
2.6.2	Hypothesen zu pathophysiologischen Zusammenhängen	48
2.6.2.1	Endokrine Hypothese	48
2.6.2.2	Vaskuläre Hypothese	49
2.6.2.3	Hypothese der Neuroinflammation	50
2.6.2.4	Neurotrophin-Hypothese	50
2.6.2.5	Amyloid-Hypothese	51
2.6.2.6	Tau-Hypothese.....	51
2.6.3	Therapeutische Ansätze.....	51
2.6.3.1	Pharmakologische Therapieansätze.....	52
2.6.3.2	Nichtpharmakologische Therapieansätze	52
3	Material und Methodik.....	55
3.1	Studiendesign und Charakterisierung des untersuchten Kollektivs.....	55
3.2	Neurodegenerative Erkrankung.....	55
3.2.1	Einschlusskriterien neurodegenerative Erkrankung.....	55
3.2.2	Definition Erstdiagnose einer neurodegenerativen Erkrankung	55
3.2.3	Ausschlusskriterien neurodegenerative Erkrankung.....	55
3.3	Depression.....	56
3.4	Soziodemographische Beschreibung des Kollektivs.....	56
3.5	Statistische Auswertung	56
4	Ergebnisse	58
4.1	Beschreibung der Studienpopulation.....	58
4.1.1	Soziodemographische Deskription der Studienpopulation.....	58
4.1.2	Vorstellungsgrund	60
4.1.3	Familiäre Vorbelastung neurodegenerativer Erkrankungen und Depressionen	
	61	
4.2	Neurodegenerative Erkrankungen.....	62
4.2.1	Deskription der neurodegenerativen Erkrankungen.....	62
4.2.2	Verteilung der neurodegenerativen Erkrankungen auf die Altersgruppen	64
4.3	Depression.....	66
4.3.1	Deskription der Variablen - bestehende Depression.....	66
4.3.1.1	Antidepressiva.....	67
4.3.1.2	Beck Depressions-Inventar II (BDI-II)	68

4.3.1.3	Bestehende Depression innerhalb der Altersgruppen.....	69
4.4	Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	69
4.4.1	Deskription der MMST-Ergebnisse in der Studienpopulation.....	69
4.4.2	MMST-Ergebnisse im Rahmen einer bestehenden Depression	70
4.4.3	MMST-Ergebnisse im Rahmen der neurodegenerativen Erkrankungen	71
4.5	Anteile bestehender Depression innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen	73
5	Diskussion.....	77
5.1	Zusammenfassung und Kritik der Ergebnisse	77
5.2	Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur.....	79
5.3	Einordnung der Studienergebnisse in die bestehende Literatur.....	80
5.3.1	Zusammenhang zwischen neurodegenerativer Erkrankung und Depression ..	80
5.3.2	Relevanz des Zeitpunkts der Diagnosestellung	81
5.3.3	Relevanz des Subjective Cognitive Decline.....	83
6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	84
7	Literaturverzeichnis	86
8	Anlagen.....	124
8.1	Abkürzungsverzeichnis	124
8.2	Abbildungsverzeichnis.....	126
8.3	Tabellenverzeichnis.....	127
9	Lebenslauf	128
10	Dank.....	128

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung Deutsch

Thema

Dementielle Erkrankungen nehmen mit der alternden Allgemeinbevölkerung in Deutschland einen wichtigen Stellenwert ein. Prognosen gehen davon aus, dass sich die Zahl der Erkrankten bis 2050 verdoppeln wird.

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, wie viele der Personen mit einer erstmalig diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankung zu diesem Zeitpunkt auch die Kriterien einer bestehenden Depression erfüllen und ob sich hierbei Unterschiede zwischen den verschiedenen Entitäten zeigen. Folgende neurodegenerative Erkrankungen wurden berücksichtigt: Mild Cognitive Impairment (MCI), Demenz vom Alzheimerstyp (AD), Parkinson Demenz (PDD), Lewy-Body-Demenz (LBD), Frontotemporale Demenz (FTD), vaskuläre Demenz (VaD) und solche mit einer gemischten oder unklaren Genese.

Material und Methoden

Die Datenerhebung erfolgte mittels einer retrospektiven Analyse der Patientenakten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätskliniken des Saarlandes.

Berücksichtigt wurden Patient*innen, die in dem Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 in einer der zugehörigen Institutionen vorstellig wurden.

Ausgehend von der so gebildeten Grundgesamtheit wurde eine Selektion mit folgenden ICD-10-Schlüsseln als Einflusskriterien durchgeführt: F00.-, F01.-, F02.-, F03.-, F06.7, G20.-, G31.-, U51.-. Die so gebildete Studienpopulation umfasst N=330 Personen.

Die ursprünglich voneinander getrennten Gruppen wurden nach Aktenanalyse in die folgenden Kategorien eingeteilt: AD (1), MCI (2) und andere Demenzen (3) mit PDD, LBD, FTD, VaD und Demenzen gemischter oder unklarer Genese.

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde überprüft, ob zwischen den so gebildeten Untergruppen ein Unterschied in der Verteilung (Depression/keine Depression) besteht.

Ergebnisse

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen dem Bestehen von Symptomen einer Depression und der jeweilig diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankung.

Für die AD (1) erfüllen 43,7% die Kriterien einer bestehenden Depression, bei dem MCI (2) sind dies 61,2% und in der Gruppe der anderen Demenzen (3) 63,8% der Personen.

Für 263 Patient*innen wurde zu dem Diagnosezeitpunkt ein Minimental-Status-Test (MMST) erhoben. In der Gruppe mit unauffälligem MMST-Ergebnis erfüllen zu 57,4 % die Kriterien einer bestehenden Depression, 62,1% bei der leichten Demenz sowie 41% für die moderate

und 20 % einer schweren. Der Zusammenhang zwischen der erreichten Punktzahl im MMST und dem Bestehen von Symptomen einer Depression ist statistisch signifikant.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der Studie bestätigen den Zusammenhang zwischen dem Bestehen (von Symptomen) einer Depression und einer neurodegenerativen Erkrankung zum Zeitpunkt ihrer Erstdiagnose. Es können Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen festgestellt werden. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass bei der Diagnosestellung in einem frühen Stadium der neurodegenerativen Erkrankung (gemessen an der Punktzahl im MMST) das Bestehen von Symptomen einer Depression wahrscheinlicher ist als zu einem Zeitpunkt, zu dem die Erkrankung bereits weiter fortgeschritten ist.

1.2 Abstract

Objective

Dementia is becoming increasingly important in Germany as the general population ages. Forecasts assume that the number of sufferers will double by 2050. The aim of this study is to investigate how many of the people diagnosed with a neurodegenerative disease for the first time also meet the criteria for existing depression at this time and whether there are differences between the various entities. The following neurodegenerative diseases were taken into account: Mild Cognitive Impairment (MCI), Alzheimer's dementia (AD), Parkinson's dementia (PDD), Lewy body dementia (LBD), frontotemporal dementia (FTD), vascular dementia (VaD) and those with a mixed or unclear genesis.

Material and Method

The data were collected by means of a retrospective analysis of the patient files of the Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes. Patients who presented themselves at one of the associated institutions between January 1, 2018 and December 31, 2019 were taken into account. Based on the population thus formed, a selection was carried out using the following ICD-10 codes as influencing criteria: F00.-, F01.-, F02.-, F03.-, F06.7, G20.-, G31.-, U51.-. The study population thus formed comprises N=330 people. The groups that were originally separate from one another were divided into the following categories after file analysis: AD (1), MCI (2) and other dementias (3) with PDD, LBD, FTD, VaD and dementias of mixed or unclear origin. The chi-square test was used to check whether there was a difference in the distribution (depression/no depression) between the subgroups thus formed.

Results

There is a statistically significant relationship between the presence of symptoms of depression and the neurodegenerative disease diagnosed. For AD (1), 43.7% meet the criteria for existing depression, for MCI (2) this is 61.2% and in the group of other dementias (3) 63.8% of people. A mini-mental status examination (MMSE) was administered to 263 patients at the time of diagnosis. In the group with an unremarkable MMSE result, 57.4% met the criteria for existing depression, 62.1% for mild dementia, 41% for moderate dementia and 20% for severe dementia. The relationship between the score achieved in the MMSE and the presence of symptoms of depression is statistically significant.

Conclusion

The results of the study confirm the link between the presence (of symptoms) of depression and a neurodegenerative disease at the time of its initial diagnosis. Differences can be identified between the diagnosis groups. The results also show that the presence of symptoms of depression is more likely when diagnosed at an early stage of the neurodegenerative disease (measured by the score in the MMSE) than at a time when the disease is already more advanced.

2 Einleitung

2.1 Neurodegenerative Erkrankungen

Die Bedeutung neurodegenerativer Erkrankungen nimmt immer weiter zu. Aktuell sind weltweit über 55 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt [202]. Prognosen gehen davon aus, dass sich die Prävalenz alle 20 Jahre verdoppeln wird, falls weder in der Prävention noch der Behandlung bedeutende Fortschritte gelingen. In Zahlen bedeutet das eine weltweite Erhöhung auf ca. 78 Millionen Betroffene bis 2030 und 132 Millionen bis 2050 [202] [48][377].

Für 2018 wurde die Anzahl der Menschen mit Demenz in Deutschland auf rund 1,7 Millionen Erkrankte geschätzt, das entspricht etwa 2,04% der Gesamtbevölkerung. Ausgehend von der anzunehmenden Prävalenz für Demenzerkrankungen kommen jährlich vermutlich rund 300.000 Neuerkrankungen hinzu [113][377][467].

Der Global Action Plan der WHO sieht vor, dass bis 2025 mindestens 50% der Länder mindestens 50% der dementiellen Erkrankungen erkennen [202].

Die weltweiten Behandlungskosten für Demenzerkrankte betrugen 2018 rund 1 Billionen US-Dollar, bis 2030 wird die Verdopplung des Betrages erwartet [201]. Für das Jahr 2019 wurden für die USA ein Zeitaufwand von 18,6 Milliarden Stunden geschätzt, die durch 16 Millionen unbezahlt Pflegende (wie Angehörige oder Bekannte) geleistet wurden. Dies entspricht rund 40 Millionen Vollzeitarbeitsstellen und einem finanziellen Gegenwert von fast 244 Milliarden US-Dollar [21][201]. Das Statistische Bundesamt berechnet für das Jahr 2015 Kosten von über 15 Milliarden Euro für das deutsche Gesundheitssystem durch Demenzen (F00-F03)[451].

In dieser Forschungsarbeit wird der Begriff „neurodegenerativen Erkrankungen“ in Erweiterung des Oberbegriffes dementielle Erkrankungen/Demenzsyndrome verwendet. Dies ist in dieser Arbeit sinnvoll, da die Diagnosegruppe des Mild Cognitive Impairment (MCI) berücksichtigt wird, welches jedoch nicht den diagnostischen Kriterien einer manifesten Demenz entspricht [419][494].

In dieser Arbeit soll der Forschungsfrage nachgegangen werden, ob zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose einer neurodegenerativen Erkrankung Demenz vom Alzheimerstyp (AD), MCI oder andere Demenzen (Parkinson Demenz (PDD), Lewy-Body-Demenz (LBD), Frontotemporale Demenz (FTD), vaskuläre Demenz (VaD) und solchen mit einer gemischten oder unklaren Genese) ein Verteilungsunterschied hinsichtlich des Vorhandenseins/ Nichtvorhandenseins der Kriterien einer bestehenden Depression besteht.

2.2 Risikofaktoren neurodegenerativer Erkrankungen

Für das Verständnis der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen, die Entwicklung kausaler Therapien und symptomverzögernder und präventiver Maßnahmen ist die Kenntnis möglicher Risikofaktoren, wie der Gefahr durch Luftverschmutzung oder Ernährung von Bedeutung [360][361]. Im Folgenden soll eine Auswahl allgemeiner Risikofaktoren dargestellt werden.

2.2.1 Nicht beeinflussbare Risikofaktoren

2.2.1.1 Alter

Die Prävalenz neurodegenerativer Erkrankungen zeigt ab einem Alter von 65 Jahren einen exponentiellen Anstieg. In der Altersgruppe 65-69 Jahre ist knapp 1% betroffen, von den über 90-Jährigen bereits 30% [146][184][376] [48]. 1987 stellten *Jorm et al.* das „*Modell des exponentiellen Anstiegs*“ vor, das von einer Prävalenzverdopplung alle 5,1 Jahre ausgeht. Dieses Intervall wurde im Verlauf von den Autor*innen im Verlauf auf das Alter von 60-90 Jahren konkretisiert [48][220]. *Anstey et al.* spezifizierten dieses Intervall weiter auf das Alter zwischen dem 70. und 84. Lebensjahr [26]. Das zunehmende Alter als robuster und nicht beeinflussbarer Risikofaktor der verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen ist in der Literatur vielfach reproduziert [1][361][372][377][498].

2.2.1.2 Geschlecht

Das Mittel des Erkrankungsrisikos an einer neurodegenerativen Erkrankung liegt für Frauen altersadjustiert ca. 20% über dem der Männer [48]. Bezogen auf alle Altersgruppen wird für Frauen eine Inzidenz von etwa 70% beschrieben. Diese geschlechterbezogene Ungleichheit wird unter anderem mit einer aktuell höheren Lebenserwartung für Frauen mit subsequest höherer Inzidenz und längerer durchschnittlicher Krankheitsdauer erklärt [48][330][506][525]. Auch andere Risikofaktoren für neurodegenerative Erkrankungen werden durch das Geschlecht beeinflusst, z.B. Midlife-Hypertension, Ernährung, Schlaganfall, kognitive Reserven, Aktivitäts- und Testosteronlevel. Es wird angenommen, dass Männer aktuell über mehr beeinflussbare Risikofaktoren verfügen (siehe ab 2.2.2) [28][81][199][372].

Aus den oben genannten Quellen lässt sich zusammenfassen, dass das Geschlecht sowohl einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko, als auch auf den Erkrankungsverlauf hat [372]. Das Geschlecht stellt wie das Alter einen nicht beeinflussbaren Risikofaktor für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung dar.

2.2.2 Potenziell modifizierbare Risikofaktoren

Livingston et al. unterschieden 12 modifizierbare Risikofaktoren (siehe Abbildung 1), die weltweit die Ursache für bis zu 40% aller Demenzen darstellen. Durch Modifikation der Risikofaktoren könnten Krankheitsbeginn und -verlauf potenziell verzögert oder verhindert werden, so die Autor*innen [284]. Eine Auswahl potenziell modifizierbaren Risikofaktoren soll im Folgenden dargestellt werden.

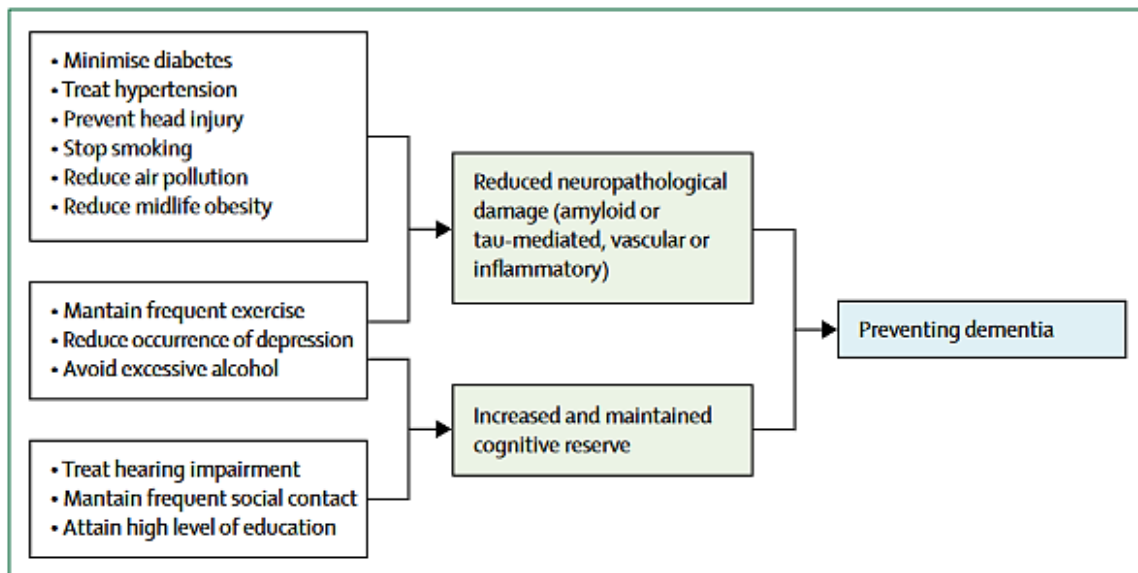


Figure 2: Possible brain mechanisms for enhancing or maintaining cognitive reserve and risk reduction of potentially modifiable risk factors in dementia

Abbildung 1: Potenziell modifizierbare Risikofaktoren [284]

2.2.2.1 Schädel-Hirn-Trauma

Das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist für die AD, FTD und PDD als Risikofaktor identifiziert worden [165][312][424]. Nach einem SHT (z.B. im Rahmen eines Autounfalls, einer Detonation, wiederholten Kontusionen durch Fußball- oder Boxsport) wurden vermehrte Amyloidablagerungen und Taupathologien festgestellt [149][312][411][424]. Das Risiko des Auftretens dieser AD-Pathologien (bzw. dem einer subsequenter Demenz) ist deutlich mit dem Lebensalter in dem das SHT auftritt, der Schwere und Häufigkeit des SHT, den vorhandenen kognitiven und neuronalen Reserven sowie dem Apolipoprotein $\epsilon 4$ -Genotyp ($Apo\epsilon$) assoziiert [145][236][312][520]. Als Erklärungsansatz für den Einfluss des SHT (auf die AD) könne, so *Armstrong et al.*, eine hierdurch entstandene Undichte der Blut-Hirn-Schranke angenommen werden [1]. Durch diese Undichte, so die Autor*innen, wird ein Übertritt von Plasmaproteinen in den Liquor sowie von eigentlich isoliert im Liquor vorkommenden zerebralen Antigenen in das Blut und damit eine Sensitivierung des Immunsystems gegen diese ermöglicht [1]. Die Beschreibung der Pathogenese dieses Ansatzes bedarf jedoch noch weiterer Forschung [165][312][520]. Das erhöhte Risiko, eine neurodegenerative Erkrankung nach SHT zu ent-

wickeln könne in diesem Kontext, so *Schmidke und Otto*, als Ausdruck einer geminderten kognitiven Reserve gesehen werden. Auch könnte es Ausdruck eines noch nicht definierten Risikofaktors sein, der die pathophysiologischen Prozesse der AD vorantreibt und von dieser (SHT-betroffenen) Personengruppe geteilt wird [424]. Noch Jahre nach einer traumatischen Kopfverletzung können persistierende Entzündungsreaktionen festgestellt werden [217].

Der Anwendung von NSAID, speziell Ibuprofen, konnte ein protektiver Effekt gegen AD nachgewiesen werden, dies allerdings nicht im expliziten Rahmen eines SHT [303].

2.2.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperhomozysteinämie und Nierenfunktionsstörungen stellen, neben dem Bildungsstand, speziell im jungen einen Risikofaktor (speziell der AD) dar [328][335].

2.2.2.2.1 Hypertonie

Ein weiterer potenziell modifizierbarer Risikofaktor ist die (arterielle) Hypertonie.

Besonders risikobehaftet sind ein ab dem 25.-30. Lebensjahr fortbestehender, sowie ein in der vierten/fünften Lebensdekade neu aufgetretener Hypertonus.

Eine milde, langjährig fortbestehende Hypertonie wird in einigen Studien hingegen als protektiver Faktor gegenüber kognitiven Einbußen diskutiert. [103][460][375][480][481].

De Heus et al. identifizierten 2021 eine Assoziation zwischen Blutdruckvariabilität und einer subsequenten Demenz / kognitivem Nachlass [103]. *Walker et al.* macht folgenden Vorschlag: Hypertension, vor allem im mittleren Leben führt zum Umbau der Gefäßwände sowie endothelialer Dysfunktion, woraus eine Dysfunktion der (Blutdruck-) Autoregulation resultiert. Auf dieser Grundlage entwickeln sich eine zerebrale Atrophie mit einer Schädigung der weißen Substanz, sowie Erkrankungen der kleinen Gefäße. Hieraus wiederum folgt eine verringerte Durchblutung und damit verminderte Fähigkeit, potenzielle Schadstoffe wie das Aβ-Protein zu beseitigen [481].

2.2.2.3 Herzinsuffizienz

Bei Personen mit einer Herzinsuffizienz wird eine hohe Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen beobachtet, je nach Studie zwischen 15-78%. Diese Prävalenz hat eine deutliche Auswirkung auf die Mortalität, Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte und letztendlich die Behandlungskosten. Wegen dieser besonderen Vulnerabilität sind speziell in diesen Gruppen Screenings auf neurodegenerative Erkrankungen sinnvoll [101][168][313][418][479]. Eine Kumulation des Erkrankungsrisikos besteht bei komorbider Hypertonie, Diabetes Mellitus und/ oder Depression [191].

2.2.2.4 Schlaganfall

Die Risikofaktoren für einen Schlaganfall und die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung weisen eine deutliche gemeinsame Schnittmenge auf. Das Risiko nach einem Schlaganfall eine neurodegenerative Erkrankung zu entwickeln ist, so *Kuźma et al.* nahezu verdoppelt [255].

2.2.2.5 Cholesterin

Die Entdeckung von Plaques, vergleichbar denen bei AD, im Kortex von Personen mit fortgeschrittener (critical) KHK ohne kognitive Beeinträchtigung, gab Anstoß für die Erforschung des Einflusses von Cholesterin auf neurodegenerative Prozesse [450]. *Anstey et al.* erkannten 2017 im Rahmen einer Meta-Analyse und Review den Zusammenhang zwischen hohem Gesamtserumcholesterin im mittleren Lebensalter und dem Risiko einer späteren AD [27].

Der endgültige Einfluss des Cholesterins bedarf bei inkonsistenter Studienlage weiterer Forschung [27][302]. Der Einsatz von Statinen jedoch scheint keinen ausreichend präventiven Effekt zu zeigen [304].

2.2.2.6 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (= DM) ist eine weit verbreitete chronische Krankheit. Typisch ist eine nicht ausreichende Insulinproduktion (absoluter Insulinmangel, DM-Typ1) bzw. die Unfähigkeit das Insulin effektiv zu nutzen (relativer Insulinmangel, DM-Typ 2). Hieraus resultieren erhöhte Blutzuckerspiegel und bei ausbleibender Regulation Folgeschäden z.B. an Gefäßen, Nerven, Nieren [182][524]. 2014 hatten weltweit rund 8,5% der über 18-Jährigen eine Diabetesdiagnose, davon 95% mit DM-Typ 2, welcher unter anderem mit mangelnder Bewegung und Übergewicht assoziiert ist (*WHO*). Ein Zusammenhang zwischen DM-2 (im mittleren Lebensalter) und kognitiver Beeinträchtigung wurde vor allem für die vaskulären Demenzen und die vom Alzheimerstyp festgestellt [49][140][228][348][355][356][424]. Obwohl die damit verbundenen pathophysiologischen Zusammenhänge nicht endgültig geklärt sind, gibt es hierzu bereits Erkenntnisse [424]. Insulin spielt bei der Bildung der Amyloidplaques und der neurofibrillären Bündel durch Aktivierung der Glykogen-Synthase-Kinase-3 β , die die Phosphorylierung der Taubündeln verursacht, eine Rolle [228]. Der DM-Typ 2 und chronische Hyperglykämien führen zu einer Verdoppelung des Schlaganfallrisikos (vgl. 2.2.2.4), Veränderungen zerebraler Kapillaren, z.B. Hypertrophie der Basalmembran, welche wiederum eine Ursache für chronische Ischämien darstellen können [19][49][155].

2.2.2.7 Adipositas/Körpergewicht

Weiterer Risikofaktor ist das zentrale Übergewicht (bezogen auf den Bauchumfang), v.a. der >65-Jährigen.

Oft ist dies mit Risikofaktoren wie Diabetes Mellitus, Hypertonie oder metabolischer Dysfunktion kombiniert [462]. Es scheint ein U-förmiger Zusammenhang zwischen dem Alter bei Übergewicht und neurodegenerativen Erkrankungen zu bestehen. So ist für Personen mittleren Alters (50 Jahre) mit einem Body Mass Index¹(BMI) >30 das Risiko einer neurodegenerativen Erkrankung erhöht. In höherem Lebensalter (>65 Jahre) ist für einen BMI <30 dieses Risiko vermindert, steigt jedoch bei einem BMI <20 an. Kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren scheint bei einem BMI 20-25 zu bestehen [100][138].

Exemplarische Prognosen für Australien gehen davon aus, dass im Jahr 2050 durch Übergewicht im mittleren Lebensalter die Prävalenz der Demenzen in der Altersgruppe >65-Jahre 14% über der liegen wird, die alleine durch die demographische Alterung zu erwarten ist [326]. Anhand dieser Prognose erstellten *Nepal et al.* ein theoretisches Modell, dass die Voraussetzungen einer Prävalenzminderung der neurodegenerativen Erkrankungen um 10% für das Jahr 2050 in der Altersgruppe 65-69 Jahre berechnet (im Vergleich zu keiner Veränderung). Hierfür müssten 40% der Personen im mittleren Lebensalter (50 Jahre) in den Jahren 2015-2025 ein Normalgewicht (BMI 18,5-25) erreichen und die Prävalenz des Übergewichtes dieser Altersgruppe insgesamt um 20% reduziert werden [326].

Wang et al. identifizierten in der Gewichtsabnahme einen möglichen Risikofaktor, speziell für AD, diskutierten stabiles Gewicht als potenziellen präventiv. Ein lebenslang bestehender niedriger BMI steht, so *Nordestgaard et al.* nicht mit einer AD in Zusammenhang [484][332]. *Knopman et al.* berichten 2007, dass für Frauen eine retrospektive Assoziation eines geringeren Körpergewichts und Gewichtsverlust innerhalb von 20 Jahren vor der Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung festgestellt werden konnten. Diese verstärkt sich, je kürzer die Zeitspanne vor der Diagnose ist [244].

2.2.2.8 Rauchen

Rauchen stellt übereinstimmend einen Risikofaktor neurodegenerativer Erkrankungen dar. Dies kann auf Zellschäden durch reaktive, oxidative Spezies, wie die Oxidation von Lipiden, Proteinen und Nukleinsäuren v.a. im Gehirn zurückgeführt werden [90][373][283][284][498]. *Zhong et al.* stellen in ihrer Metaanalyse ein erhöhtes Risiko aktiver Raucher*innen für eine Demenz (AD, all-Cause Demenz, VaD) fest. Insbesondere für die AD zeigt sich diese Assoziation bei Personen ohne Apoε4-Genotyp [519]. Durch Rauchverzicht/Rauchstopp kann eine Risikominderung erreicht werden [39][90][519]. *Otuyama et al.* sahen Rauchen als protektiven Faktor, können in diesem Zusammenhang den Einfluss andere Umweltfaktoren jedoch nicht ausschließen [349].

¹ BMI-Formel = Körpergewicht (in kg) geteilt durch Körpergröße (in m) zum Quadrat.

2.2.2.9 Kognitive Inaktivität/ Bildung

Zwischen der messbaren Pathologie einer neurodegenerativen Erkrankung und der kognitiven Performance/Bildung besteht ein Zusammenhang. Pro Jahr schulischer/akademischer Bildung sinkt das Risiko einer neurodegenerativen Erkrankung um 7%. Für diese Regel zeigen sich jedoch immer wieder Ausnahmen [63][231][398][507]. Als Erklärungsansatz dieses Phänomens wird die Theorie der Kognitive Reserve herangezogen. Diese (kognitive Reserve) beschreibt die jeweilig vorhandenen kognitiven Ressourcen, auf die zurückgegriffen werden kann, um im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen die Funktionen eines gesunden Gehirns aufrechtzuerhalten [44][507].

Die kognitive Reserve ist zweigeteilt. Die passiven Reserven (Threshold) bezeichnen die vorgegebenen neuronalen Ressourcen, wie Größe des Gehirns, Dichte und Anzahl synaptischer Verknüpfungen und dendritischer Verästelungen [44][442][507]. Als aktive (kognitive) Reserve werden die beeinflussbaren Anteile der Kognition, wie Bildungsgrad, körperliche und kognitive Aktivität, Lebensfeld und das soziale Umfeld bezeichnet [44][442][507]. Beispiel hierfür ist die „Londoner Taxifahrerstudie“. Bei den Probanden konnte eine hippocampale Volumenzunahme durch das Auswendiglernen von Teilen der Londoner Stadtkarte gemessen werden. Nach Beendigung dieser Art des kognitiven Trainings nahm das zugenommene Volumen wieder ab [503]. Als weiteres Beispiel sei auf die Bilingualität als Einflussfaktor verwiesen. Für die AD, FTD und VaD ist zeigt sich ein im Schnitt 4,5 Jahre späterer Onset für bilinguale im Vergleich zu Monolingualen Personen. Diese Beobachtung kann auch bei Personen mit Analphabetismus und unabhängig von dem akademischen Bildungsstand beobachtet werden [17]. Durch eine Volumenzunahme subkortikaler Strukturen der grauen Substanz während der frühen „Lernphase“ kann die Zunahme der Dichte der Synapsen, sowie eine Zunahme der synaptischen Kopplungen sichtbar gemacht werden. Dies, so wird vermutet, wirkt zum einen als protektiver Faktor gegen die Symptome einer AD, verzögert aber auch das Einsetzen von Symptomen einer neurodegenerativen Erkrankung (AD, FTD, VaD, PDD) [17][23][371].

2.2.2.10 Körperliche Inaktivität

Körperliche Aktivität bzw. Anstrengung zeigt sich als protektiver Faktor gegen die Entwicklung neurodegenerativer Erkrankungen, z.B. durch Einfluss auf Risikofaktoren wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Prozesse der Neuroinflammation [151] [389]. Körperliche Aktivität wirkt sich auf den Erhalt neuronaler struktureller Integrität und Hirnvolumen, Inflammation, A β -Umsatz, Synthese und Sekretion von Neutrophinen und den zerebralen Blutfluss aus [87][104][132]. Mangelnde bzw. fehlende körperliche Aktivität wird somit oft als Risikofaktor angesehen.

Während körperliche Aktivität im präsymptomalen Stadium bis zu 1/3 der AD-Onset verzögern kann, zeigt sich im symptomatischen Stadium vor allem Besserung der Symptomatik oder Verzögerung der Krankheitsfortschrittes in Bezug auf das Verrichten alltäglicher Aufgaben, Sturzereignisse und neuropsychologischer Komorbiditäten (wie z.B. Depression oder Delir) [104][248]. Unklarheit besteht in Bezug auf notwendige Frequenz, Dauer und Art des körperlichen Trainings (aerobes Ausdauertraining, Krafttraining). Übereinstimmung besteht über die Notwendigkeit einer individuellen Anpassung an die jeweiligen Möglichkeiten und Bedürfnisse [118][132][282][389]. Besonders Personen mit einem Apoε4-Genotyp scheinen von körperlichem Training zu profitieren [289].

2.2.2.11 Alkoholkonsum

Alkoholkonsum wird in der Literatur sowohl als Risiko-, als auch als protektiver Faktor neurodegenerativer Erkrankungen beschrieben, dies in Abhängigkeit der konsumierten Menge und des Lebensalters [508][498]. Nach der aktuellen Studienlage geht ein leichter bis moderater Alkoholkonsum im mittleren bis späten Erwachsenenalter mit einem verminderten Risiko der Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung einher. Von einer definitiven Kausalität kann nicht ausgegangen werden [382][392][426][508]. So scheint leichter oder moderater Alkoholkonsum (je nach Studie <11/<12,5g /Tag, speziell 6g/Tag) das Risiko einer neurodegenerativen Erkrankung zu reduzieren [382][498][508]. Hoher Konsum (>38g/Tag) zeigt sich als Risikofaktor, v.a. für <60-Jährigen, was die Bedeutung des Screenings auf starken Alkoholkonsum und dessen Beendigung unterstreicht [392][426][508]. Dabei scheint erhöhter Alkoholkonsum (definiert als Alkoholkonsum von vier bis sieben Mal pro Woche) kein Faktor zu sein, der den Zeitraum zwischen ersten Symptomen und klinisch gestellter Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung verzögert [227].

2.2.2.12 Soziale Teilhabe

Fehlende soziale Teilhabe als potenzieller Risikofaktor neurodegenerativer Erkrankungen nimmt einen zunehmend wichtigen Status in der Literatur ein. Dies bezieht sich auf Menschen > 65 Jahre, die alleine leben, ledig, geschieden oder verwitwet sind, insbesondere Männer [280][281][446]. Häufige soziale Kontakte außerhalb der Familie führen zu einer höheren kognitiven Reserve und stellen damit einen protektiven Faktor dar [284][447]. Dabei kann die nachlassende Fähigkeit soziale Kontakte aufrechtzuerhalten und eine folgende soziale Isolation als Prodrom oder Hinweis nachlassender kognitiver Fähigkeiten/ Reserve verstanden werden [284][447].

2.3 Depressionen und neurodegenerative Erkrankungen

Zwischen (Life-Time) Depressionen und neurodegenerativen Erkrankungen zeigt sich ein Zusammenhang. Die genaue Beziehung zueinander bedarf jedoch weiterer Untersuchungen [77][78][438][498]. Hinsichtlich dieses Zusammenhangs ist der Zeitpunkt des Beginns einer Depression bedeutsam. Gelten depressive Erkrankungen im mittleren Lebensalter als Risikofaktor, so werden sie im höheren Alter eher als Prodromalstadium oder Konsequenz einer neurodegenerativen Erkrankung gewertet [77][222][339][284][438][498][509]. *Brommelhoff et al.* berichten von einem um das vierfach erhöhte Risiko bei Depressionen innerhalb von zehn Jahren vor der AD-Diagnose. *Tapiainen et al.* verkürzen diesen Zeitraum auf fünf Jahre [65][463].

Die Auswirkungen depressiver Symptome/Erkrankungen auf andere (Risiko-) Faktoren (z.B. DM, körperliche Aktivität, soziale Teilhabe) können ein erhöhtes Risiko neurodegenerativer Erkrankungen weiter verstärken [78]. Auch erhöhen depressive Erkrankungen den Übergang kognitiv gesunder Menschen zum MCI sowie die Konversion eines MCI zu einer Demenz [9][130][143][292]. Für die Betroffenen kann dies eine geminderte Lebensqualität, erhöhte Mortalitätsrate und erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung bzw. Inanspruchnahme von Einrichtungen des Gesundheitswesens bedeuten [226][253][318][458]. Zusätzlich wird durch komorbid bestehende Depression oder depressive Symptome (bei AD) eine zunehmende Belastung der Caregiver*innen beobachtet [318].

Die Prävalenz depressiver Symptome zeigt Variationen zwischen den neurodegenerativen Erkrankungen. Für die AD, speziell in den frühen Erkrankungsstadien, werden Prävalenzen zwischen 19-78% (pooled prevalence von 42%) angegeben. Wird der Fokus allein auf schwere Depression gelegt, beträgt diese zwischen 8-20% [424] [109][254][320][518]. Die Prävalenzen (depressiver Erkrankungen) bei einem diagnostizierten MCI werden im Kontext einer ambulanten Behandlung zwischen 20-51% und im Zusammenhang mit einem Klinikaufenthalt mit bis zu 40% angegeben. Depressionen bei einem diagnostiziertem MCI zeigen insgesamt schwerere Verläufe, dies invers zum Lebensalter der Betroffenen [9][203][247].

Bei der Mischform AD/VaD bzw. den Demenzen gemischter/unklarer Genese zeigt sich eine Prävalenz zwischen 13-20% [25]. Während zwischen 30-48% der VaD-Betroffenen Symptome einer Depression aufweisen wird eine weitere Risikoerhöhung durch Late-Life-Depression (LLD) (>60 Jahre nach *Taylor 2014*[465]) genannt. Dies trifft für eine VaD stärker zu als für eine AD [25][119][254][471]. Bei 37% der an FTD Erkrankten werden depressive Symptome nachgewiesen [254]. Für Patient*innen mit einer LBD besteht eine Prävalenz zwischen 14-80%. Im direkten Vergleich zur AD zeigen sich die Symptome stärker ausge-

prägt, gemessen an doppelt so hohen Punktzahlen in der Geriatric Depression Scale (GDS)² [36][89][510]. Der Vergleich der Prävalenzraten depressiver Symptome zwischen PDD und LBD zeigt keine nennenswerten Unterschiede [92][209]. Personen, die an einem Parkinsonsyndrom erkrankt sind entwickeln zu etwa 50% depressive Symptome im Krankheitsverlauf, hiervon 13% die einer schwere Depression [2][3][10][157].

2.4 Demenzen

2.4.1 Alzheimer Demenz

2.4.1.1 Epidemiologie

Die Alzheimer Demenz (AD) ist mit rund 60-80% die am häufigsten diagnostizierte Demenzform, die vor allem das höhere Alter betrifft und im Mittel 5-8 Jahre nach der Diagnosestellung letal endet [73][146][424][504]. Auf dem G8-Gipfel im Dezember 2013 wurden sie zur globalen Priorität erklärt und das Ziel gesetzt, bis 2025 eine Therapie oder mindestens eine Disease-Modifying-Therapie zu entwickeln [420].

2.4.1.2 Geschichte der Alzheimer Demenz

Das Krankheitsbild der Alzheimer Demenz wurde erstmalig von Alois Alzheimer beschrieben. Am 03.11.1906 auf der „37. Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte“ in Tübingen stellte er seine Fallstudie „Über einen eigenartigen, schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde“ seiner Patientin Auguste Deter. vor [189]. Am 25.11.1901 wurde die 51-jährige Auguste D. in der „städtischen Anstalt für Epileptiker und Irre“ in Frankfurt vorgestellt, wo sie bis zu ihrem Tod am 08.04.1906 verblieb. Ihre Krankheitssymptome umfassten eine deutlich verminderte Gedächtnisleistung, eingeschränktes Verständnis, unvorhersehbare Verhaltensweisen und akustische Halluzinationen [299][526]. Während ihres Aufenthaltes wurde sie durch Alzheimer betreut, der ihren Fall auch nach seinem Wechsel 1903 nach Heidelberg und später München verfolgte [189]. Dort führte er am Gehirn der Verstorbenen neuropathologische Untersuchungen durch. Er beschrieb unter anderem ein gleichmäßig atrophisches Gehirn, auffällige Veränderungen der Neurofibrillen sowie Plaques, besonders in den oberen Schichten der Hirnrinde (siehe Abbildung 2 aus [20])[299][526]. Im Jahre 1911 berichtete Alzheimer über den Fall des Josef F., der 1907 in die psychiatrische Klinik München aufgenommen wurde. Er war in den zwei Jahre nach dem Tod seiner Frau sehr still und vergesslich geworden und konnte seinen Alltag nicht mehr suffizient bewerkstelligen [20]. „... und schon bei der ersten Untersuchung wurde ein tiefer Blödsinn mit Andeutung von aphasischen, agnostischen und apraktischen Störungen gefunden...“ [20]. Er verstarb nach dreijährigem Klinikaufenthalt an einer Pneumonie. In seinem Autopsiebericht fand sich die Diagnose Alzheimer-

² GDS = Geriatric Depression Scale, ein durch Brink, Yesavage, Lum, Heersema, Adey, & Rose, 1982; Yesavage et al. 1983 entwickeltes Werkzeug zur Selbsteinschätzung bestehender depressiver Symptome speziell für ältere Menschen ([510].

krankheit [20][189]. Die histopathologischen Befunde bestätigten diese Diagnose. Da jedoch das Fehlen neurofibrillärer Bündeln auffiel entstand die „Plaque-Only“-Theorie. Es blieb lange unklar, ob es sich hier um dieselbe Krankheitskategorie wie bei neurofibrillären Bündeln und Plaques handelte [20][189]. 1998 bestätigten *Möller und Gräber* mittels neuer Untersuchungsmöglichkeiten der originalen histologischen Präparate diese Diagnose. Nach Literaturanalyse postulierten sie, die „Plaque-Only“-Fälle ist zu der AD zu zählen, es könnte sich hierbei um ein anderes Entwicklungsstadium der zerebralen Veränderungen darstellen [321].

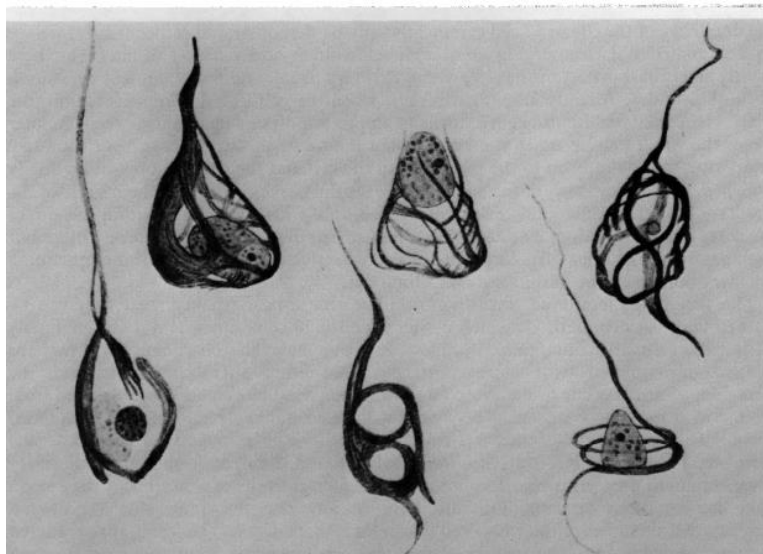


Abbildung 2: „Peculiar fibrillary changes of the nerve cells. Progressed stage of disease. Bielschowsky stain.“ aus „Über eigenartige Krankheitsfälle des späten Alters“ 1911, in SAGE Publications 1991 (englische Übersetzung) [20]

2.4.1.3 Pathogenese der AD

Die Alzheimerdemenz ist definiert durch das Vorhandensein von Tau-Plaques, Neurofibrillen und Volumenminderung speziell in den Arealen der Kognition, wie dem Hippocampus und dem Cortex [21][372]. Symptome sind die Unfähigkeit die Bedürfnisse und Aufgaben des täglichen Lebens selbstständig zu bewältigen, ein beeinträchtigtes Gedächtnis, Denken und Auffälligkeiten im Verhalten [21]. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind weiterhin nicht endgültig geklärt und Gegenstand der Forschung [424]. Im Folgenden eine Auswahl der am häufigsten verwendeten Hypothesen.

2.4.1.4 AD - Entstehungshypothesen

2.4.1.4.1 Risikofaktorenmodell

2.4.1.4.1.1 Lebensalter als Risikofaktor

Das zunehmende Lebensalter ist der bedeutendste Risikofaktor einer AD, rund 90% der Erkrankten sind > 65 Jahre [166][186]. Dies vor allem unter Berücksichtigung des „Modell des exponentiellen Anstiegs“ im zunehmenden Lebensalter (vgl. dazu Kapitel 2.2.1.1).

2.4.1.4.1.2 Geschlecht als Risikofaktor

Frauen sind mit bis zu 65% der an AD-Erkrankten statistisch gesehen am häufigsten betroffen und machen etwa 70% der Neuerkrankungen, bei einem Höhepunkt in der Altersgruppe 80-84 Jahre, aus [48][113][295][325][467]. Die klinische Manifestation der AD-Pathologie ist bei Frauen im Vergleich zu Männern früher. Dies wird auf Unterschiede in der Bildung, Lebensführung, geringerer kardiovaskulärer Gesundheit und postmenopausalen Östrogenmangel zurückgeführt. Am Mausmodell zeigt sich durch Hochregulation der Östrogenrezeptoren ein protektiver Effekt gegenüber zerebralen Verletzungen [40][214]. Etwa 60% der erkrankten Frauen sind postmenopausal. Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer früh einsetzenden Menopause und einem früheren Beginn der AD-Pathologie, speziell den neuritischen Plaques [62][66][214][380]. Eine Hormonersatztherapie bei „natürlicher“ Menopause zeigt weder positiven, noch negativen Einfluss auf die kognitive Leistung. Andere Risikofaktoren könnten hierdurch positiv beeinflusst werden [62][457].

2.4.1.4.1.3 Familiäre Belastung bzw. Genetik als Risikofaktor

Schätzungsweise 70% des AD-Risikos können auf genetische Einflüsse zurückgeführt werden [442]. Eine autosomal-dominant vererbte AD (ADAD) ist durch mindestens drei Fällen in zwei Generationen gekennzeichnet, diese Definition ist je doch je nach Autor*in nicht immer einheitlich [424]. Im Zusammenhang mit der familiären (oder autosomal-dominant vererbten) early-onset AD sind vor allem Mutationen in drei Genen gut erforscht, >300 Mutationen im Präsenilin-1 (PSEN1, Chromosom 14), Präsenilin-2 (PSEN2, Chromosom 1) und dem Amyloid-Precursor-Protein (APP-Gen, Chromosom 21) [159][188][193][410].

Der Anteil der PSEN1-Gen-Mutationen (348 bekannt) an den Fällen der ADAD liegt bei 50-80%, die Erkrankung trat hier im Median mit 42,9 Jahren auf, deutlich früher als für Mutationen im APP- oder PSEN2-Gen (51,3 vs. 57,1 Jahre) [96][410][424][527]. Mutationen im PSEN-2-Gen, sind mit <1% der Fälle ADAD deutlich seltener zu finden. Das kann an dem höheren Erkrankungsalter von im Schnitt 57,1 Jahren liegen (es wird aber auch von Fällen >70 Jahren berichtet), sodass kein Verdacht auf eine ADAD gestellt wird und die Betroffenen keine genetische Untersuchung erhalten [79][96][207]. Aktuell sind 87 Mutationen, von denen 76 die γ -Sekretase-Aktivität beeinflussen könnten [440][528]. In 15% der ADAD-Fälle sind Mutationen im APP-Gen zu finden. Hier sind aktuell 73 Mutationen bekannt, das mittlere Alter der Erkrankung liegt bei 51,3 Jahren [96][159][529].

2.4.1.5 Apolipoprotein ϵ -Hypothese

Ein wichtiger nicht-dominant genetischer Einflussfaktor ist der polymorphe Genotyp des Apolipoprotein ϵ (Apo ϵ), das auf dem Chromosom 19q13.2 liegt [456]. Die häufigsten Isoformen sind Apo ϵ 2, Apo ϵ 3 und Apo ϵ 4 die als protektiver oder Risikofaktor wirken [195][456][95].

Rund 60% der Bevölkerung weisen die Allelkombination $\epsilon 3/\epsilon 3$ auf. Im Vergleich zu dieser Gruppe steigert sich das Risiko an einer AD zu erkranken, bei der Kombination $\epsilon 3/\epsilon 4$ (etwa 20-25% der Bevölkerung) um das Drei- bis Vierfache, in der Kombination $\epsilon 4/\epsilon 4$ (ca. 2% der Bevölkerung) um den Faktor zehn bis zwölf [147][430][493]. Deutlich seltener ist der Genotyp $\epsilon 2/\epsilon 3$ oder $\epsilon 2/\epsilon 2$ (zusammen ca. 5% der Bevölkerung). $\epsilon 2$ gilt dabei durch mildere AD-Pathologie (durch niedrigere Braak NFT-Stadien, vermutlich weniger Plaques) und kognitives Impairment als protektiver Faktor [430][493][431]. Für den Genotyp $\epsilon 4/\epsilon 4$ hingegen zeigt sich eine höhere Belastung an A β -Plaques und eine ausgeprägtere zerebrale Amyloid-Angiopathie. Dieser Genotyp ist als Risikofaktor gut definiert [431][498]. Eine isolierte Bestimmung des Apo ϵ -Genotyps wird allerdings wegen fehlender prädiktiver Wertigkeit und diagnostischer Trennschärfe bei fehlender Indikation nicht empfohlen [300][493].

2.4.1.6 Amyloidkaskadenhypothese

Typischen Bestandteil der AD-Pathologie stellen die extrazellulären senilen Plaques dar. Diese bestehen vor allem aus Amyloid- β -Peptiden mit 42 Aminosäuren (Amyloid- β 1-42), einem Spaltprodukt des APP [354][424]. Amyloid- β wurde erstmalig 1984 aus β -Faltblattfibrillen der cerebralen Amyloidose isoliert [156]. Es handelt sich hierbei um ein Peptid, das durch Proteolyse des APP durch Initiation durch die α - oder β -Sekretase (bzw. BACE-1 = Beta-Amyloid-Cleaving-Enzyme), darauffolgend die γ -Sekretase (für die die Gene PSEN1 und PSEN2 codieren) entsteht [147][354][423]. Bei Initiation durch die β -Sekretase entsteht nebst neurotoxischen Oligomeren (zusammengelagerte, fehlgefaltete β -Faltblatt-Formen) vor allem das neurotoxische Produkt amyloidogenes Amyloid- β 1-42 der extrazellulären Plaques [93][147][342][354]. Als weiteres Produkt entsteht das um zwei hydrophobe Aminosäuren kürzere Amyloid- β 1-40, dessen Aggregationsneigung im Vergleich etwas niedriger ist und das auch im Liquor nicht-dementer Personen gefunden werden kann [423][424].

Die Amyloidkaskadenhypothese beschreibt den Prozess, bei dem durch eine Imbalance zwischen Produktion und Abbau A β -Peptide die intrazelluläre Ablagerung Neurofibrillenbündel (aus hyperphosphoryliertem Tau bestehend) induziert wird [147][55]. Hierdurch wird das Axonskelett destabilisiert, der axonale Transport beeinträchtigt, entzündliche Prozesse, oxidativer Stress, neuronale Verletzungen, Zellverlust, synaptische Dysfunktion, vaskuläre Schäden ausgelöst und die Langzeitpotenzierung beeinträchtigt. Diese Prozesse führen schließlich zum neuronalen Absterben und einer zerebralen Atrophie [179][186][269]. Die bisher bekannten Mutationen der ADAD (APP, PSEN1, PSEN2) betreffen den Amyloidstoffwechsel [424].

1998 wurde die Amyloid-Oligomer-Hypothese aufgestellt. Entsprechend dieser Hypothese sind die eigentlichen toxischen Produkte der Kaskade die zu Oligomeren zusammengelagerten, fehlgefalteten β -Faltblatt-Formen [93][258][461]. Diese beeinflussen die Langzeitpoten-

zierung (LTP) (hemmend) und Langzeitdepression (LTD) (potenzierend), deren Zusammenspiel sowie die Dichte der dendritischen Fortsätze im Hippocampus einen wichtigen Grundstein für das intakte Gedächtnis darstellen [437].

Die Mutation A673T im APP-Gen führt in vitro zu einer um rund 40% verringerten Produktion der amyloidogenen Peptide, sowie zu einem protektiven Effekt gegen das Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten [219]. Die Forschungsgruppe um *Jonsson et al.* stellte die Hypothese auf, dass die Prozesse der gesunden und der dementiellen Alterungsprozesse dieselben Wege des kognitiven Nachlasses beschreiten, die Demenz hierbei aber die extreme Form darstellt [219].

2.4.1.6.1 Tau Hypothese

Der andere Bestandteil der typischen AD-Pathologie sind die neurofibrillären Bündel [417]. Hauptbestandteil dieser intraneuronalen fibrillären Aggregate ist das Tau-Protein. Das Tau-Protein ist ein mikrotubuliassoziiertes Protein, dass unter physiologischen Umständen für die Stabilisierung, die Regulation des axonalen Transportes und den Erhalt der DNA-Struktur zuständig ist [397][423][270]. Das für Tau codierende Gen liegt auf dem Chromosom 17q21.2. Im adulten Gehirn werden sechs Isoformen exprimiert, modifiziert durch alternatives Splicing oder posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierung durch die Glykogensynthasekinase-3 [397][423]. Bei einer Hyperphosphorylierung der Tau-Proteine verlieren diese die Fähigkeit, sich an die Mikrotubuli anzulagern, sie aggregieren zu paarigen helikalen Filamenten [423]. Als Ursachen für diese Hyperphosphorylierung werden aktuell eine zu aktive Kinase bzw. eine defekte Phosphatase diskutiert [423]. Durch die Hemmung der Glykogensynthasekinase-3 kann eine Minderung sowohl der Hyperphosphorylierung der Tau-Proteine als auch der neurotoxischen Effekte des Amyloid- β -Proteins entstehen [288][397]. Die Verteilung der neurofibrillären Bündel im Gehirn folgt bei der AD charakteristischen Mustern, anhand derer sie den Stadien nach *Braak und Braak* zugordnet werden können [63][423]. Verteilungsmuster und Dichte der neurofibrillären Bündel lassen Rückschlüsse auf die Schwere der neuropsychologischen Beeinträchtigung ziehen, sodass die Stadieneinteilung nach Braak mit der Schwere der dementiellen Erkrankung korreliert [423]. Eine andere Hypothese schreibt der Calcium-Dysregulation eine Schlüsselrolle in der Entstehung von Tau zu. Es wurde beobachtet, dass Zellen, die Gefahr laufen, eine Tau-Pathologie zu entwickeln, erhöhte Calcium-Spiegel aufweisen [30].

2.4.1.6.2 Amyloid-Kaskaden-Hypothese und Tau-Hypothese im Zusammenhang

Die Frage wie und ob Amyloid-Hypothese und die Tau-Hypothese miteinander interagieren ist Gegenstand aktueller Forschung. Der Beginn der intraneuronalen Tau-Pathologie liegt rund 10 Jahre vor Ablagerung der neuritischen Plaques. Damit scheint es unwahrscheinlich, dass der Beginn der sporadischen Alzheimererkrankung durch die Bildung von A β gekenn-

zeichnet ist [30][64]. Der Zeitverlauf im Liquorbefund verhält sich umgekehrt, hier sind A β -Veränderungen vor den Tau-Veränderungen messbar [64]. Eine Erklärung für diese zeitliche Abfolge wird in der unterschiedlichen Messbarkeit der Faktoren gesehen. Veränderungen der extrazellulär liegenden A β -Plaques sind früher messbar als das pTau. Dies befindet sich intrazellulär in den Neuronen oder Endosomen und gelangt erst durch den Membranabbau im Zuge des neuronalen Zellunterganges in den Liquor, ist somit verspäteter messbar [30].

Eine weitere Hypothese hierzu schlägt vor, dass die Veränderungen der Tau-Phosphorylierung durch Dephosphorylierung (des pTau) durch verschiedene Phosphatasen verschleiert werden kann [30]. Ein weiterer Zusammenhang der beiden Hypothesen besteht darin, dass sich A β -Plaques im Gegensatz zu Tau weniger organisiert im Hirn verbreiten, jedoch vor allem in den Regionen auftreten, die Signale von Tau-befallenen Neuronen erhalten [30][64]. Hierzu passt die Hypothese, dass durch Veränderungen in den alternden Zellen des Kortex (wie z.B. Störungen der Calciumhomöostase) die Tau-Pathologie vorangetrieben wird. Dabei verursacht das pTau wiederum einen endosomalen „Traffic Jam“, weswegen das APP für längere Zeit in den Endosomen verbleibt und damit mehr Zeit für seine Spaltung zu A β -42 besteht [30][445]. Entsprechend berichten *Small et al.*, dass vergrößerte Endosomen, neben den klassischen histopathologischen Kennzeichen der AD ein zytopathologisches Kennzeichen darstellen [445]. Für die familiären AD schlagen *Arnsten et al.* vor, dass der Beginn dieses Circulus Vitiosus auf Seite des A β liegt. Durch Störung der amyloiden Signalübertragung werden andere degenerative Prozesse in Gang gesetzt, die im Endeffekt die Hyperphosphorylierung des Taus verstärken [30] (vgl. Abbildung 2).

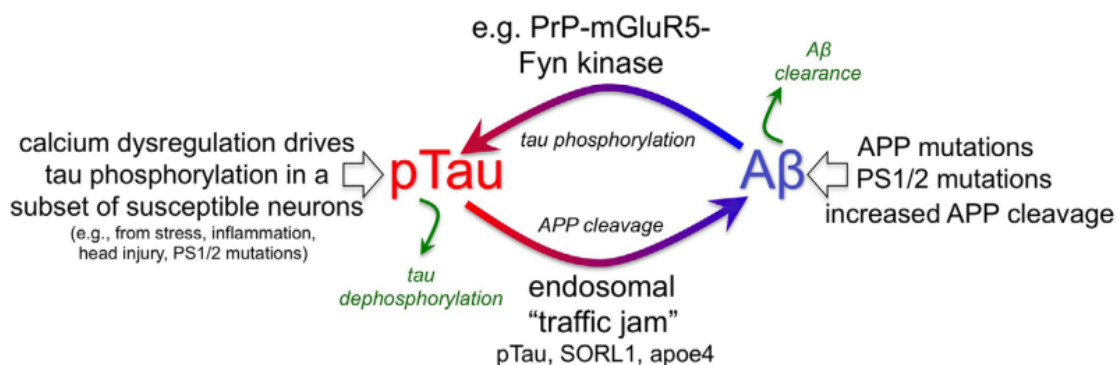


Abbildung 2: Tau Hypothese (Arnsten et al. 2021[30])

2.4.1.6.3 Entzündungshypothese

Es erscheint wahrscheinlich, dass sich die AD-Pathologie aus mehreren miteinander agierenden Kreisläufen zusammensetzt [30]. So liegen der Entzündungshypothese neuroinflammatorischer Prozesse innerhalb des zentralen Nervensystems durch die Produktion der Entzündungsmarker, z.B. IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF (Tumornekrosefaktor), Chemokine (CCL1,

CCL5, CXCL1), Stickstoff (NO) und reaktive Sauerstoffspezies zugrunde [120][185][270][291]. Diese Prozesse führen über diverse Wege zu synaptischer Dysfunktion, neuronalem Tod und Inhibition der Neurogenese. Sie sind, speziell im Rahmen der neurodegenerativen Erkrankungen, eher als chronischer Vorgang, als der Treiber der Erkrankung zu verstehen [270][291].

Rolle der Astrozyten: Astrozyten sind Gliazellen des ZNS. Ihre Funktion liegt unter anderem in der Regulation des zerebralen Blutflusses und der Induktion der Synapsenbildung. Außerdem bilden sie einen Teil der Blut-Hirn-Schranke und des sogenannten glymphatischen Systems, das potenzielle Neurotoxine wie Tau oder Amyloid beseitigt [32][134] [213] [270][464]. In Tierversuchen wurde beobachtet, dass die Astrozyten in Richtung der Amyloidplaques wachsen und innerhalb dieser Regionen die A β -Last reduzieren. Das lässt die Vermutung zu, dass ein Mangel an diesen Reinigungsvorgängen durch Astrozyten eine Rolle in der AD-Pathogenese spielt [505]. A1-Astrozyten, eine bestimmte Gruppe aktivierter Astrozyten, die unter anderem den Tod von Oligodendrozyten sowie Neuronen induzieren, jedoch Fähigkeiten wie die der Synaptogenese oder Phagozytose verloren haben, finden sich in großer Anzahl bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, Multipler Sklerose oder AD [275].

Rolle der Mikroglia: Im Rahmen des Alterungsprozesses reduzieren sich die Verzweigungen und Länge der Mikroglia-Fortsätze bei relativ gleichbleibender Dichte der Zellkörper. Damit verkleinert sich ihr Einflussbereich, was als Einflussfaktor auf beeinträchtigte homöostatische Funktionen gedeutet werden kann [102]. Diese morphologischen Veränderungen zeigen sich verstärkt in den höheren Braak-Stadien (V-IV) [412]. *Plescher et al.* konnten den Einfluss einer räumlichen Komponente nachweisen. Sie beobachteten Veränderungen der Morphologie und Elektrophysiologie, vor allem bei Mikroglia, die sich in der Nähe von Plaques befinden. Sie schlossen daraus, dass diese Veränderungen der Mikroglia die Aktivität der AD repräsentieren [369].

2.4.1.6.4 Amyloid-Kaskaden-Entzündungshypothese

In einer weiteren Forschungsarbeit wird der Zusammenhang zwischen den drei oben vorgestellten Hypothesen folgendermaßen hergestellt: Die Aktivierung der Mikroglia und die Freisetzung von Zytokinen werden durch das Vorhandensein extraneuronal liegender Plaques ausgelöst. Dies wiederum stößt die Signalwege an, die zur Phosphorylierung von Tau sowie der Bildung neurofibrillärer Bündel führen [175][242][270][303][367].

2.4.1.6.5 Hypothese des cholinergen Defizits

Die Hypothese des cholinergen Defizits konzentriert sich auf die Rolle der synaptischen Neurotransmission [173]. Durch die Degeneration des Nucleus Basalis Meynert (NBM) und die

von ihm ausgehenden axonalen Verbindungen entsteht ein (speziell präsynaptischer) Acetylcholinmangel [173]. Ausgehend hiervon kann ein Verlust bzw. Rückgang nicotinerger Rezeptoren sowohl postsynaptisch [425], als auch präsynaptisch an den vom NBM ausgehenden Axonen festgestellt werden [173][425]. Dazu konnte nachgewiesen werden, dass es im zerebralen Kortex, vor allem den präsynaptisch lokalisierten muskarinergen M2-Rezeptoren, zu einer Mengenabnahme kommt [296]. Dies trifft für die typischerweise postsynaptisch zu findenden M1-Rezeptoren nicht zu wobei es Hinweise vorliegen, dass letztere sowieso dysfunktional sind, eine Mengenabnahme somit keine Funktionsänderung bedeuten würde [173][215][296].

Der NBM hat auch einen Einfluss auf die Hämodynamik. Durch elektronische und chemische Stimulation im Tierversuch mit Mäusen kann in bestimmten kortikalen Bereichen eine signifikante Steigerung der Durchblutung hervorgerufen werden [173][473][256].

Als mögliche Ursache der Degeneration des NBM wird eine Ablagerung neurofibrillärer Bündel diskutiert, wobei sich hierfür vor allem Zellen des Prosencephalon als anfällig zeigen [64][173][314]. Zwischen dem vermehrten Auftreten von Amyloidplaques und der (nachlassenden) Aktivität der Cholinacetyltransferase (CAT) zeigt sich ein inverser Zusammenhang. Dies ist schon bei Personen ohne neurodegenerative Erkrankung nachweisbar, zeigt sich ausgeprägter bei erkrankten Personen [173][359][374]. Ein weiterer inverser Zusammenhang lässt sich zwischen der CAT-Aktivität und dem Auftreten von neurofibrillären Bündeln nachweisen [173][374]. Durch selektive Lädierung cholinergischer Neurone kann eine vermehrte Ablagerung von Amyloid- β und p-Tau, sowie eine (bei cholinergischer Hypofunktion des basalen Prosencephalon) verstärkte (System-) Entzündung hervorgerufen werden, was zu dem kognitiven Nachlass beiträgt [137][173][381]. Anhand von Studien zum Einfluss des Acetylcholins (ACh) auf die Blut-Hirn-Schranke, unter anderem auf die Vasomotorik und Veränderungen der arteriellen und perivaskulären lymphatischen Drainage, wird die Verbindung zu einem hierdurch verschlechterten Abtransport des Amyloid- β festgestellt [131][173][198]. Der ACh-Mangel ist im Rahmen der pharmakologischen Therapie durch die Acetylcholinesterase (AChE) Hemmer, einer der Hauptansatzpunkte (siehe Kapitel 2.4.1.8).

2.4.1.7 Diagnostik

Die Diagnostik einer neurodegenerativen Erkrankung besteht aus der Kombination von klinischen und apparativen Untersuchungen sowie Labordiagnostik [114][424]. Im Folgenden soll hierbei, falls nicht anders gekennzeichnet, auf die generellen diagnostischen Maßnahmen einer neurodegenerativen Erkrankung eingegangen werden.

Einen zentralen Punkt der Diagnostik nimmt die Anamnese ein. Bei oftmals unergiebigem Eigenanamnese ist vor allem die Fremdanamnese eine wichtige Informationsquelle [114][424]. Am Anfang steht der Ausschluss metabolischer oder neurologischer Ursachen,

wie zugrundeliegende endokrinologische, kardiovaskuläre, nephrologische oder neurologische Erkrankungen wie ein Normaldruckhydrozephalus [114].

Mögliche Differentialdiagnosen, wie eine Depression lassen sich durch den psychopathologischen Befund erfassen [114]. Unterstützend werden kognitive Kurztests, wie der Mini-Mental-Status-Test³ (MMST), der Demenz Detection Test (DemTect), Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) oder Montreal Cognitive Assessment (MoCa) eingesetzt [114][200][225][317][324]. Eine unterstützende Labordiagnostik soll Parameter wie z.B. Nüchternblutzucker, TSH, Elektrolyte, Gamma-GT abdecken. Eine Bestimmung des Apoε-Genotypes ist wegen mangelnder Trennschärfe nicht empfohlen [114]. Mittels Liquordiagnostik lassen sich akute oder chronisch entzündliche Prozesse ausschließen und die AD-Liquormarker (erhöhtes Aβ1-42 <450pg/ml und vermindertes Gesamt-Tau-Protein >450pg/ml) bestimmen [424][114]. Darüber hinaus wird eine Bildgebung zum Ausschluss potenziell behandelbarer Ursachen und der Differenzierung der Ätiologie der neurodegenerativen Erkrankung mittels cMRT, bei Kontraindikationen oder jüngeren Personen cCT [114][424]. Nuklearmedizinische Diagnostik, wie die Darstellung des zerebralen Glucosestoffwechsels (FDG-PET), der zerebralen Perfusion (HMPAO-SPECT) können bei Schwierigkeiten der Differenzierung der Entitäten der Demenz (AD, FTD, VaD) (Amyloid-PET) eingesetzt werden, dies wird nicht regelhaft empfohlen, sondern hat eher unterstützenden Charakter [114][308][424].

2.4.1.8 Therapie

Die therapeutischen Ansätze sind im Folgenden, soweit nicht anders gekennzeichnet, auf alle hier berücksichtigten neurodegenerativen Erkrankungen bezogen.

Die individuell angepasste Therapie der dementiellen Erkrankungen umfasst eine umfangreiche Anzahl von Ansatzmöglichkeiten, wie:

- Pharmakologische Behandlung
- Psychosoziale Angebote für die Erkrankten und die Angehörigen wie Informations- und Schulungsangebote
- engmaschige neurologische und psychiatrische Betreuung
- Nutzung von Angeboten der Kurzzeitpflege
- Gegebenenfalls frühzeitige Einrichtung einer Betreuungs- und Vorsorgevollmacht [114][424].

³ Die Anwendung des MMST erlaubt eine orientierende Einordnung des Schweregrades der AD anhand der erreichten Punktzahl. Maximal können in diesem Test 30 Punkte erreicht werden. Je nach Ergebnis wird so in unauffällig (27-30 Punkte), leichte AD (20-26 Punkte), moderate/mittelschwere AD (10-19 Punkte) und schwere AD (<10 Punkte) zugeordnet (S3-Leitlinie „Demenzen“ [114]).

Einer pharmakologischen Therapie liegen aktuell drei Konzepte zugrunde: die Prävention (z.B. durch NSAID), die Progressionsverzögerung (Neuroprotektion, Neuroregeneration, Anti-amyloidstrategien) und die Verzögerung der Symptomprogression [172]. Neben der Behandlung der Symptome der neurodegenerativen Erkrankung sollen zusätzlich auch psychische Symptome mitbehandelt werden. Das primäre Ziel sind die Verbesserung der Kognition, die Fähigkeiten zur Bewältigung des Alltags und des klinischen Gesamteindrucks [114]. Aktuell sind für die Behandlung der AD-Kernsymptomatik die AChE-Hemmer (leichte bis mittelschwere AD) und der NMDA-Antagonist Memantin (n-Methyl-D-Aspartat) (schwere AD) zugelassen [114].

2.4.1.8.1 Medikamentöse Therapie

Die Gruppe der AChE-Hemmer (die zweite Generation mit Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) hemmt, entsprechend der cholinergen Hypothese (siehe Kapitel 2.4.1.6.5), den Abbau von AChE reversibel, pseudoirreversibel oder irreversibel. Durch den verzögerte Abbau im synaptischen Spalt verbessert sich die cholinerge Neurotransmission [51][172]. Es zeigt sich eine Überlegenheit der aufgeführten Substanzen gegenüber Placebo, bezogen auf Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie psychische und Verhaltenssymptome. Hinsichtlich der Wirksamkeit besteht kein Unterschied zwischen den drei oben genannten Substanzen [51][172]. Sie sind für leichte bis moderate (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und schwere AD (Donepezil) zugelassen [51][52][53][114][172][194][474][495].

Eine weitere Medikamentengruppe, die für die Behandlung mittlerer bis schwerer AD zugelassen ist, sind die Glutamatmodulatoren, speziell der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin. Dieser hat einen positiven Effekt auf das Denkvermögen, Problemen der Stimmung, des Verhaltens und der Bewältigung des Alltags [114][172][310]. Bei dem Einsatz von Memantin im klinischen Alltag zeigt sich eine Kombination von Memantin und Donepezil als wirksam. Die Überlegenheit einer Monotherapie mit Donepezil ist nicht eindeutig nachgewiesen [194][241][297][310].

Bei dem Nootropikum Ginkgo Biloba handelt es sich um ein Phytopharmakon. Für das Wirkprofil sind unter anderem normalisierende Effekte auf den Energiemetabolismus nach hypoxischen Hirnschäden, membranstabilisierende und antioxidative Wirkungen sowie Eigenschaften eines Radikalfängers aufgeführt [172][443]. Die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba wird in der Literatur kontrovers diskutiert [172]. Eine Evidenz für die Behandlungswirksamkeit neurodegenerativen Erkrankung fehlt. Einige Studien berichten aber von potenziell positiven Effekten einer Kombination von Ginkgo Biloba mit AChE-Hemmern auf die Kognition [50][80][172]. Entsprechend der S3-Leitlinie (2016) zu Demenzen kann eine Behandlung mit Ginkgo Biloba im Rahmen leichter bis mittelschwerer AD oder VaD und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen erwogen werden [114].

2.4.1.8.2 Nicht medikamentöse Therapieansätze

Zu den Behandlungsansätzen der AD bzw. den neurodegenerativen Erkrankungen gehören auch nichtmedikamentöse Maßnahmen. Diese sind vor allem darauf ausgerichtet, zu der Stabilisierung der kognitiven Kompetenzen beizutragen [405]. Im Folgenden wird auf einige mögliche Konzepte eingegangen.

Die Übersichtsarbeit durch *Abraha et al.* verweist auf einen positiven Effekt zur Reduktion von psychologischen und Verhaltensproblemen durch die Anwendung von Musik- und Verhaltenstherapie [5]. **Körperliche Aktivität** zeigt sowohl bei der Prävention als auch als nicht-pharmakologische Therapie durch die Verbesserung der Lebensqualität Wirkung. Dazu sind allerdings Frequenz, Dauer und Art der Bewegung noch nicht abschließend geklärt [248]. Während meist moderates aerobes Training mit positiven Effekten auf die Kognition in Verbindung gebracht wird, empfehlen *Liu Ambrose und Donaldson* auch Krafttraining (Resistance-Training) zu integrieren. Durch diese Trainingsform zeigen sich nicht nur protektive Effekte auf den kognitiven Nachlass, sondern auch positive Effekte in Prävention von Stürzen und damit einhergehend auch Frakturen [282]. *Baird und Samson* weisen darauf hin, dass **Musik** neben positiven Effekten auf Stimmung, Agitation und Kognition bei Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen sowohl eine Brücke in die Vergangenheit der jeweiligen Person bauen kann, als auch die Möglichkeit der nonverbalen Kommunikation mit betreuenden Personen ermöglicht bzw. unterstützt [35][114]. Es zeigt sich ein verzögernder Effekt auf den kognitiven Nachlass und eine Verbesserung der zerebralen Plastizität [35]. Musik kann, allerdings ohne signifikanten Unterschied zu anderen schönen oder angenehmen Aktivitäten, das Wohlbefinden der Erkrankten auch in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien verbessern [35]. Chancellor et al. untersuchten die potenziellen Effekte von (bildender) **Kunst**. Sie beziehen sich unter anderem auf Projekte wie „Meet me at MoMA“, in dessen Rahmen an neurodegenerativen Erkrankungen erkrankte Menschen mit ihren betreuenden Personen an Diskussionen, geleitet durch Museumspersonal, teilnehmen. Sie berichten von verbesserter Laune der betreuenden Personen und erhöhtem Selbstbewusstsein auf Seiten der Erkrankten [85]. Weitere positive Effekte von künstlerischer Betätigung sind ruhigeres und zufriedeneres Verhalten, Verbesserung der Stimmung und der kognitiven Leistung [316][409]. Allerdings sei hier auf die Notwendigkeit weiterer klinischer Studien hingewiesen, die eine wissenschaftliche Einordnung und Vergleichbarkeit solcher Effekte ermöglichen [85][114]. Die **Reminiszenz** bezeichnet einen Therapieansatz, in dem Bezug auf Inhalte aus dem Altgedächtnis, also ersten Lebensjahrzehnten genommen wird [405]. Hierdurch können positive Effekte auf die Kognition, Depression, Lebensqualität und Aufgaben des täglichen Lebens beobachtet werden. Besonders Personen mit leichter bis moderater AD profitieren hiervon [97]. Voraussetzung ist die Regelmäßigkeit der Reminiszenz-Übungen, z.B. durchschnittlich 45 Minuten pro Woche für 8-12 Wochen [97]. Verschiedene Konzepte des **kogni-**

tiven Trainings bieten weitere Ansätze für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen. Gemeinsames Ziel ist die Erhaltung der kognitiven sowie der Alltagsfähigkeiten [405]. In diesem Rahmen werden zum Beispiel Mnemotechniken oder innerhalb von Gruppen durchgeführte Aktivitäten wie Singen, Rätsel lösen etc. genutzt [405]. *Karssemeijer et al.* arbeiten im Rahmen ihrer Metaanalyse die positiven Effekten einer Kombination von kognitivem und körperlichem Training heraus [230]. Ein weiterer Therapieansatz findet sich in der **Tiefen-Hirn-Stimulation** (Deep Brain Stimulation = DBS). Bei der DBS wird der NBM durch elektrokonvulsive Therapie (vgl. 2.5.6.1.4) stimuliert, was zu einer Reizung der residualen Neuronen des NBM und eine Stabilisierung der Oszillation der das Gedächtnis betreffenden Kreisläufe führt. Durch Stimulation der Fornix wird eine Stabilisierung der Aktivität des Papez-Neuronenkreis angestrebt [250][263][290]. Die Studien der DBS bei AD und PDD stehen noch am Anfang, die Methode wird aktuell aber als gut praktikabel, sicher und vielversprechend beschrieben [41][290]. Ein weiterer therapeutischer Ansatz ist die **Stammzellentherapie** [41][126]. Grundgedanke ist die gezielte Behandlung von (u.a.) neuronalen Verlusten, Neuroinflammation und dem α -Synuklein, durch den Einsatz von embryonalen, mesenchymalen, induzierten pluripotenten und neuronalen Stammzellen [41][126]. *Duncan und Valenzuela* weisen darauf hin, dass diese Ansätze vielversprechend sind, aktuell aber vor Problemen wie ethischen Bedenken und der Übertragbarkeit vom Tiermodell auf den Menschen stehen [126].

2.4.2 Mild Cognitive Impairment

2.4.2.1 Definition MCI

Das Mild Cognitive Impairment wurde 1988 erstmalig beschrieben und seit der Definition der diagnostischen Kriterien 1999 weitläufig eingesetzt. Entsprechend definiert das MCI die Vorstufe einer AD als objektivierbare, über das Alter und Bildungsstand hinausgehende Gedächtniseinschränkung [24][362][364][394]. Entsprechend der kombinierten Definition von DSM IV und ICD-10 werden für die Diagnose des MCI folgenden Kriterien benannt:

- Gedächtnisstörungen ohne Kriterien einer Demenz zu erfüllen
- der kognitive Abbau wird durch Eigen- und Fremdanamnese nachgewiesen
- der kognitive Abbau wird durch (wiederholte) neuropsychologische Tests nachgewiesen
- die Aktivitäten des alltäglichen Lebens sind unbeeinträchtigt
- Beeinträchtigungen lassen sich nur bei der Bewältigung komplexerer Alltagsaufgaben nachweisen [419][494].

2013 wurde diese Definition durch das DSM V unter dem Begriff *Mild Neurocognitive Disorder (mNCD)* weiterentwickelt: Die Episoden der Gedächtniseinschränkung darf sich nicht durch parallel bestehende Störungen wie eine depressive Episode erklären lassen und sich

nicht ausschließlich auf einen Zeitraum eines bestehenden Delirs beschränken [22][24]. Bis heute fehlt eine einheitliche Definition des MCI [114][298].

2.4.2.2 Epidemiologie

Die Angaben für die Prävalenz der MCI schwanken entsprechend der verschiedenen Rahmenbedingungen der Studien. Für >60-Jährige berichtet *Petersen* von einer Prävalenz zwischen 15-20% [366]. In einer Studie der *Mayo-Klinik* besteht bei ungefähr 16% der Personen zwischen 70-89 Jahren ohne Demenz ein MCI. Diese trifft dort vor allem bei männlichen Studienteilnehmern zu, was zu der Hypothese der Autor*innen führt, dass weibliche Personen eine dementielle Erkrankung eher im höheren Alter und ohne den Zwischenschritt eines MCI entwickeln [365].

2.4.2.3 MCI als Prodromalstadium dementieller Erkrankungen

Das MCI kann fortwährend eigenständig bestehen, die Konversion zu einer manifesten dementiellen Erkrankung ist möglich. Für Personen >60 Jahren mit einem MCI werden für einem Zeitraum von zwei Jahren Konversionsraten zu einer manifesten Demenz von 58% beschrieben. Davon 74% zu einer AD, 12% zu einer VaD und 4,3% zu einer FTD, die verbliebenen 9,7% verteilen sich auf andere Ätiologien [429]. Prädiktoren für diese Konversion sind unter anderem Apoε4-Trägerstatus, Depression und Ängstlichkeit als additive Faktoren [429]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen den AD-Markern im Liquor und der Konversionsrate eines MCI zur AD [174]. Patien*innen mit pathologischen Tau- und Amyloid-β-1-42-Konzentrationen wiesen in der Studie von *Hansson et al.* ein jährliches Konversionsrisiko von 27% auf (im Gegensatz zu 1% bei unauffälligen Liquor-Befunden) [174]. Dies bestätigt sich auch abhängig von der Form des MCI. Personen mit amnestischem MCI, Leitsymptom sind hier Gedächtnisstörungen, entwickeln vor allem eine AD, es werden Konversionsraten von 10% pro Jahr angegeben [114][415][483]. Für Personen mit einem nicht amnestischen MCI (typisch sind andere Symptome als Gedächtnisprobleme) ist eine Konversion zu anderen Formen der Demenz, wie der FTD, VaD, LBD wahrscheinlicher [148]. *Dubois und Albert* schlagen vor, das MCI entsprechend den aus ihm folgenden dementiellen Erkrankungen zuzuordnen; sie stellen die Hypothese auf, das MCI sei als ein Subtyp der jeweiligen dementiellen Erkrankungen anzusehen [124].

2.4.2.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung eines MCI gestaltet sich durch eine Kombination neuropsychologischer Testverfahren und dem klinischen Gesamtbild [114]. Dabei sollen Verfahren verwendet werden, die einen verzögerten Abruf messen und Testungen der Aufmerksamkeitsleistung und Exekutivfunktionen beinhalten [60][114].

2.4.2.5 Therapie

Es besteht keine zugelassene Therapie des MCI. Eine Therapie mit AChE-Hemmern, Ginkgo Biloba oder Vitamin E verzögern die Konversion zu einer AD nicht [111][114][363][386]. Das Augenmerk wird auf beeinflussbare Risikofaktoren wie Ernährung, Rauchen, Grunderkrankungen z.B. Diabetes Mellitus, Vitaminmangel oder den Hormonstatus gelegt [135]. Durch körperliche Aktivität, die auch als protektiver Life-Style-Faktor gilt, und Fluoxetin können Besserungen der Kognition bei MCI festgestellt werden [261][262][322][334]. Da die MCI-Betroffenen besonders für eine AD gefährdet sind sollte eine engmaschige Betreuung, auch hinsichtlich auftretender Risikofaktoren (z.B. DM, Depression, Herzinsuffizienz) erfolgen [400][478].

2.4.3 Non-Alzheimer-Demenzen

In einer Serie des Magazins „Lancet“ werden unter dem Begriff der „Non-Alzheimer’s Dementia“ die Krankheitsbilder der FTD, VaD und LBD vorgestellt [38][336][482]. Diese drei Krankheitsbilder, sowie die der PDD und die Demenzen gemischter oder unklarer Genese sind im Rahmen der hier durchgeführten Studie als eine Gruppe zusammengefasst und sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

2.4.3.1 Demenz gemischter oder unklarer Genese

2.4.3.1.1 Definition und Epidemiologie

Eine gemischte Demenz, die vor allem ältere Menschen betrifft, ist durch das Vorliegen von mehr als einer klar zuzuordnenden Pathologie definiert. Klassisch besteht diese aus einer Kombination von einer Alzheimer-Pathologie sowie einer vaskulären oder, in neueren Definitionen, einer Lewy-Körperchen-Pathologie [99][114][125][160][208]. Entsprechend einer retro- und prospektiven Autopsiestudie durch *Jellinger und Attems*, fanden sich für 16-20% der Proband*innen eine AD mit vaskulären Anteilen. Für 9% eine wurden AD mit Lewy-Körperchen-Pathologie nachgewiesen. 4,6% der Proband*innen in der Studie weisen die Diagnose einer gemischten Demenz auf [99][114][208].

2.4.3.1.2 Pathophysiologie

Für Erklärungsansätze pathophysiologischer Vorgänge sei auf die Kapitel (2.2.1, 2.2.2) sowie die Kapitel zu Pathophysiologie der AD (2.4.1.4), VaD (2.4.3.2.2) und LBD (2.4.3.4.2) sowie FTD (2.4.3.3.2) und PDD (2.4.3.5.2) verwiesen.

2.4.3.1.3 Diagnostik

Die Diagnostik der Demenz gemischter Genese orientiert sich an den IWG-2-Kriterien, die durch *Dubois et al.* vorgeschlagen wurden. Sie beinhalten das Vorliegen von klinischen Hinweisen, entsprechenden Auffälligkeiten in der Bildgebung oder durch Biomarker auf eine AD

(wie erniedrigtes A β 42 oder erhöhtes pTau im Liquor oder positiver Amyloid-Nachweis im PET). Daneben werden auch Hinweise auf das Vorliegen einer gemischten Pathologie benötigt, entweder in Richtung einer vaskulären Genese (anamnestischer Schlaganfall, ein Nachweis in der Bildgebung) oder einer Lewy-Körperchen Pathologie (wie abnorme Ergebnisse im Dopamin-Transporter PET Scan und extrapyramidale Symptome oder kognitive Fluktuation) [114][125].

2.4.3.1.4 Therapie

Das therapeutische Regime der gemischten Demenz konzentriert sich in erster Linie auf das Management der kardiovaskulären Risikofaktoren (wie eine Hypertonie) und eine gesunde diätetische Versorgung [99]. Die weiteren Therapieansätze entsprechen denen einer AD, da diese bedingt durch die gemischte Genese anteilig vorliegt (siehe 2.4.1.8) [114].

2.4.3.2 Vaskuläre Demenz

2.4.3.2.1 Definition und Epidemiologie

Als eine der frühesten Beschreibungen des Krankheitsbildes bzw. der typischen Symptomatik der VaD, werden die Texte von Thomas Willis aus dem Jahr 1672 gewertet [501][491]. Der Begriff der VaD hat sich im Rahmen wachsender Erkenntnisse verändert. Aktuell wird die VaD als Folge einer zerebrovaskulären Schädigung, speziell durch Makroinfarkte und mikroangiopathisch bedingte Läsionen definiert [114]. Die Prävalenz der VaD variiert weltweit. Sie wird in Nordamerika und Europa mit 10-20% als die zweithäufigste Ursache einer dementiellen Erkrankung bezeichnet [171][224][285][336][372][399][488][521]. Ob und wie sich die Pathologien der AD und vaskuläre Komponenten gegenseitig beeinflussen ist aktuell noch unklar [171].

2.4.3.2.2 Pathophysiologie

Das Risiko einer VaD verdoppelt sich mit zunehmendem Lebensalter alle 5,3 Jahre bis zu einem Plateau bei 90 Jahren. Speziell Männer über 80 Jahren sind betroffen [221][336][513]. Als weitere Risikofaktoren sind vor allem kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Vorhofflimmern, DM) benannt [357]. Ein Erklärungsansatz für den pathophysiologischen Ursprung der VaD ist die Hypertension. Aus dieser kann eine Versteifung der Gefäße und eine Atherosklerose resultieren, diese wiederum stoßen Prozessen an, die zu der Ausbildung einer Demenz, speziell einer AD und VaD, führen [489]. Hypertension stellt einen bekannten Risikofaktor eines Schlaganfalls dar, in dessen Folge rund 10%, nach multiplen Insulten sogar bis zu 1/3 der Betroffenen eine dementielle Symptomatik, vor allem einer AD oder VaD entwickeln (siehe auch Kapitel 2.2.2.4) [336][357]. Auch die Unterteilung entsprechend der Genese der VaD lässt Rückschlüsse auf eine potenziell zugrundeliegende Pathologie zu. Dazu wird zwischen einer VaD als Folge mehrerer vorangegangener Transitorisch Ischämi-

scher Attacken (TIA), den Folgen intrazerebraler Hypertonie, durch Schlaganfälle in Folge zerebrovaskulärer Thrombosen, Embolien oder Blutungen unterschieden [114]. Selten führen primäre intrazerebrale Blutungen zu der Ausbildung einer VaD, meist liegt die Ursache in einer zugrunde liegende Mikroangiopathie [171]. Oftmals fehlen Schlaganfälle in der Krankengeschichte. Es wird vermutet, dass in diesen Fällen die VaD vor allem mit lakunären Infarkten und Erkrankungen der weißen Substanz, beides Erkrankungen der kleinen Gefäße, in Verbindung zu bringen ist [489]. Im Vergleich zu den anderen neurodegenerativen Erkrankungen besteht vor allem für die VaD ein deutlicher Zusammenhang zu einer Late-Life-Depression (LLD) [119]. Eine Pathologie entwickelt sich häufig stumm [171]. Welche pathophysiologischen Vorgänge zu der Entwicklung dieser Erkrankung führen ist nicht abschließend geklärt.

2.4.3.2.3 Diagnostik

Die Diagnostik einer VaD beruht auf den gleichen Grundprinzipien, die schon im Rahmen der AD erläutert wurden (siehe Kapitel 2.4.1.8). Im Folgenden soll auf die Bedeutung einer differentialdiagnostischen Einordnung eingegangen werden [171]. So wird eine Sonographie der hirnersorgenden Gefäße auf der Suche nach Stenosen, vor allem im Rahmen einer Sekundärprävention eines ischämischen Insultes empfohlen [114]. Als diagnostisches Kriterium für die VaD werden die NINDS-AIREN-Kriterien angewandt, sie bieten eine Orientierungshilfe für die Wahrscheinlichkeit mit der eine VaD vorliegt [114][171][404]. Sie bestehen aus der Kombination des Nachweises der kognitiven Beeinträchtigung und eines klinischen Schlaganfalls in der Vorgeschichte oder einer nachgewiesenen Erkrankung der Hirngefäße in der Bildgebung [171]. Außerdem werden schwerpunktmäßig unter anderem die Exekutivfunktionen, die kognitive Flexibilität, die Leistung des Arbeitsgedächtnisses und der visuelle im Vergleich zum phonologischen Widerstand getestet [114][142][162][338][391].

2.4.3.2.4 Therapie

Für die symptomatische Therapie der VaD sind in Deutschland aktuell keine Medikamente zugelassen oder verfügen über eine ausreichende Evidenz. Ziel der Therapie ist es, die kognitive (neurodegenerative) Symptomatik zu halten oder zu verbessern. Durch die schwierige Abgrenzung zu einer AD wird individuell oft ein Therapiekonzept entsprechend denen der AD gewählt (siehe 2.4.1.8) [114][171]. Studien weisen eine moderate Besserung der Kognition durch AChE-Hemmer und Memantin bei leichter bis moderater VaD nach [232][336]. Vor dem Einsatz von Neuroleptika sollten sorgfältig die potenziell miteinhergehenden Nebenwirkungen, wie eine erhöhte Risiko zerebrovaskulärer Erkrankungen abgewogen werden [171]. Eine Wirksamkeit durch Einsatz von niedrig dosiertem ASS im Rahmen der VaD-Therapie kann durch die regelmäßig aktualisierte Chochrane-Studie nicht nachgewiesen werden [383]. Darüber hinaus werden Bedenken hinsichtlich einer von zerebralen und gast-

rointestinalen Blutungen ausgehenden Gefahr durch eine solche Therapie geäußert [383]. Die aktuelle Therapie fokussiert sich auf interdisziplinäre Ansätze mit Behandlung potenzieller internistischer Risikofaktoren und Grunderkrankungen, Behandlung der Komorbiditäten sowie psychosozialer Betreuung, Prinzipien der Neurorehabilitation, der Soziotherapie sowie der Psychoedukation [171][329][336].

2.4.3.3 Frontotemporale Demenz

2.4.3.3.1 Epidemiologie und Definition

Die Frontotemporale Demenz (FTD) wurde erstmalig 1892 als Morbus Pick durch Arnold Pick beschrieben. Die typischen Läsionen, argyrophile intrazytoplasmatische Einschlüsse in den histologischen Präparaten, wurden 1911 durch A. Alzheimer gesichert und beschrieben [20][423][341][368]. Es wird von einer Punktprävalenz von 15-22/100.000 berichtet [343]. Die FTD beschreibt eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die sich durch fortschreitende Defizite in den Bereichen des Verhaltens, der Persönlichkeit, der exekutiven Funktionen und/ oder der Sprache zeigt. Charakteristische Symptome sind zudem die Beeinträchtigungen des Intellekts, der Gedächtnisfunktion, gelegentlich auch extrapyramidale Phänomene sowie Euphorie, Apathie und der Verlust sozialer Fähigkeiten [38][114]. Der typische makroskopische Befund, der auch zur Namensgebung führte, beschreibt eine Atrophie, die sich vor allem auf den Frontal- und Temporallappen erstreckt [423]. Die FTD macht mit einer Prävalenz zwischen 3-26% den zweit- oder dritthäufigsten Subtyp der dementiellen Erkrankungen aus. Sie betrifft vor allem jüngere Personengruppen (<65 Jahre) ohne mit zunehmendem Alter eine deutliche Prävalenzzunahme zu zeigen. Von der FTD sind überwiegend Männer betroffen [38][311][390][423][477]. Klinisch kann die FTD entsprechend den prominentesten Symptomen in sogenannte Prägnanztypen unterteilt werden: es wird zwischen der behavioralen Variante (bvFTD) und der primär progressiven Aphasie (PPA) (ihrerseits in die nicht-flüssige, agrammatische PPA, die semantische PPA und die logopenische PPA unterteilt) unterschieden [38][114]. Mit fortschreitender Erkrankung konvergieren wegen der Größenausbreitung der betroffenen Hirnareale die typischen Symptome, was die Differenzierung der Subtypen erschwert [38][114]. Im Verlauf der Erkrankung zeigen sich oft zusätzliche motorische Symptome, wie eine Dysfunktion der Motoneuronen, wodurch z.B. das Schlucken erschwert wird. Ein Großteil der Betroffenen verstirbt innerhalb von acht Jahren nach Symptombeginn an einer Pneumonie oder sekundären Infektionen [38][75][286][301]. Es bestehen starke Ähnlichkeiten zwischen der FTD und der ALS (Amyotrophe Lateralsklerose). *Lomen-Hoert* berichten in ihrer Studie, dass 15% der Patient*innen mit einer FTD die Kriterien einer definitiven ALS erfüllen, während weitere 36% generelle Merkmale der ALS aufweisen[286]. Im Rahmen der proteinbasierten Klassifizierung kann anhand der Tau-Immunreaktion zwischen zwei Hauptgruppen unterschieden werden. Zum einen die Tau-positive Frontotempo-

ralen Lobärdegeneration (FTLA) (zu der auch *M. Pick* zählt), die durch Tau-positive Einschlüsse charakterisiert ist und die Bedeutung der familiären Form der FTD hervorhebt. Zum anderen die Tau-negative FTLA, welche eine recht heterogene Krankheitsgruppe darstellt, und den prozentual größeren Mengenanteil ausmacht [68][423].

2.4.3.3.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Typische makroskopische und mikroskopische Korrelate der FTD sind unter anderem eine progressive frontotemporale Atrophie, neuronale Zellverluste, Gliose und mikrovaskuläre Veränderungen oder Ablagerungen hyperphosphorylierten Tau-Proteins in glialen und neuronalen Zellen [38][287][423].

Für rund ein Drittel der Fälle von FTD wird von einer autosomal dominanten Transmission berichtet. Aktuell sind Mutationen auf fünf Genen bekannt: im MAPTau-Gen (Microtubuli-Associated-Protein-Tau), PGN-Gen (Progranulin), VCP-Gen (Valosin-Containing-Protein), CHMP2B-Gen (Charged-Multi-vesicular-Body-Protein-2B) und dem C9orf72-Gen (Chromosom-9-Open-Reading-Frame-72) [38][114][147][379][401]. Dabei sind Mutationen in den Genen C9orf72, MAPTau, GRN für bis zu 60% der Fälle verantwortlich [38][264][486]. Die erste entdeckte Mutation im Zusammenhang mit der FTD ist die Punkt- und Splicemutation im Gen MAPTau auf dem Chromosom 17 mit hyperphosphorylierten Tauproteinen als neuropathologischem Korrelat. Durch das Auftreten von parkinsonähnlichen Symptomen bei von FTLA betroffenen Personen konnte diese früh hier verortet werden [147]. Mutationen in dem Progranulin-Gen führen zu der Aggregation des Proteins TDP-43, das in einem Komplex mit anderen Proteinen an der Prozessierung der mRNA im Zellkern beteiligt und im Rahmen der FTLA als hyperphosphoryliertes, unlösliches Aggregat im Zytoplasma lokalisiert ist [147]. Bei der FTD im Rahmen der FTLA ist diese Mutation zu finden, scheint eher selten zu sein, kann jedoch oftmals als zytosolisches Aggregat bei einer familiären oder sporadischen ALS nachgewiesen werden [147]. Als weitere Mutationsvariante ist das, bereits im Rahmen der Risikofaktoren erwähnten Mutation, im C9orf72-Gen, die sowohl bei der FTLA als auch der ALS identifiziert werden konnte, zu benennen. Diese Mutation verursacht die Expansion eines Hexanukleotid-Repeats (GGGCC), wobei eine Expansion auf deutlich über 50 Wiederholungen als krankheitsverursachend gilt [110][147]. Es lassen sich bei den Tau-positiven Fällen argyrophile Einschlüsse, die *Pick-Körperchen* sowie die *Pick-Zellen*, angeschwollene achromatische Neurone, nachweisen [147]. Vergleichbar zu den Vorgängen der AD wird auch hier von einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins, die sich zu unlöslichen Aggregaten zusammenlagern und neurotoxische Einschlüsse bilden, und einer darauffolgenden mikrotubulären Instabilität und Funktionseinbuße ausgegangen [147]. Bei diesen drei Mutationen können bis zu 15 Jahre vor Symptombeginn strukturelle Veränderungen in der Bildgebung festgestellt werden, die betroffenen Regionen variieren zwischen den Mutationen [402].

2.4.3.3.3 Diagnostik

Eine frühzeitige Diagnose wird angestrebt, da hier die höchste Effektivität therapeutischer Ansätze und die optimale Unterstützung der Patient*innen und ihrer Familien zu erwarten sind[388]. Die Diagnostik einer FTD erfolgt klinisch anhand von Konsensuskriterien, die die Differenzierung der Prägnanztypen (bvFTD und PPA), die vor allem im Frühstadium der Erkrankung unterschieden werden können, beachten [114]. Je nach vermutetem Prägnanztyp konzentriert sich die Basisdiagnostik auf die kognitive Flexibilität, Exekutivfunktionen, die Motorik (bvFTD) oder die Prüfung des sprachlichen Verstehens, der Rechtschreibung, der Benennleistung (PPA) [114][387]. Für die bvFTD werden die durch *Rascovsky et al.* vorgelegten Kriterien genutzt. Bei Fehlen von Biomarkern ermöglichen sie eine frühzeitige Diagnose (und Screening) der bvFTD durch Identifikation von notwendigen und Kernsymptomen [388]. Notwendig ist dies, da vor allem bei männlichen Betroffenen einer bvFTD die für eine Diagnose notwendigen Anforderungen an die Bildgebung oft nicht erfüllt werden [388]. Die Konsensuskriterien für die PPA und ihre drei Hauptvarianten (nicht-fluent/ agrammatisch, semantisch und logopenisch) wurden durch *Gorno-Tempini et al.* vorgelegt. Diese ermöglichen die Einordnung anhand der Hauptsymptome [161][114]. Eine genetische Beratung, ggf. eine genetische Untersuchung, kann bei Verdacht auf einen autosomal dominanten Ursprung angeboten werden [114]. Differentialdiagnostisch kann auf bildgebende Untersuchungsmethoden wie eine FTG-PET und eine HMPAO-SPECT zurückgegriffen werden. Für den Ausschluss einer AD kann ein Amyloid-PET, das Amyloidablagerungen darstellt, genutzt werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass diese (Amyloidablagerungen) auch mit der logopenischen Variante der PPA assoziiert sind [114].

2.4.3.3.3.1 Therapie

Aktuell besteht keine evidenzbasierte Therapie einer FTD bezüglich der kognitiven oder der Verhaltenssymptome, die Therapie konzentriert sich vor allem auf das Management letzterer [38][114][115][265]. Wirksamkeit in der symptomatischen Therapie zeigen *Trazodon* (bvFTD, depressive Symptome, Agitation, veränderte Essgewohnheiten), *Dextrometamphetamine* (bvFTD, Enthemmung), *SSRIs und trizyklische Antidepressiva* (limitiert wirksam bei obsessiven und compulsiven Störungen), *Topiramat* (speziell bei deutlicher lobärer Atrophie: zwanghaftes Essverhalten aber nicht alle Essstörungen), gering dosierte *Antipsychotika* bei FTD und LBD (Verhaltensstörungen), *Agomelatin und Rivastigmin* (FTD und LBD bei Symptomen einer Apathie), *Pimavanserin* (bei psychotischen Symptomen wie Halluzinationen oder Wahn bei FTD, AD, PDD, LBD, VaD) [31][34][38][196][265][266][340][441]. Die Entdeckung des Einflusses durch die C9orf72-Mutation hat das Interesse an einer potenziellen Wirksamkeit durch Antisense-Oligonukleotide geweckt, um mit diesen die Konzentration der mRNA zu reduzieren, die die Hexanukleotid-Repeats enthalten [38][257]. Die Verabreichung

von *Oxytocin* in Kombination mit einer angeleiteten Spiegelung der Mimik zeigte einen positiven Effekt auf das limbische System sowie auf frontale und temporale Regionen, die mit der Expression von Emotionen in Verbindung stehen. Messbar ist dies durch den Blutsauerstoff während eines fMRT [340].

2.4.3.4 Lewy-Body-Demenz (Lewy-Körperchen-Demenz)

2.4.3.4.1 Definition, Geschichte und Epidemiologie

Die Lewy-Body-Demenz (LBD) bezeichnet eine erstmalig 1912 durch Friedrich Lewy beschriebene neurodegenerative Erkrankung, die in vielen klinischen, morphologischen und neurochemischen Punkten Ähnlichkeiten oder Gemeinsamkeiten mit der Parkinsondemenz (PDD) hat. Beide Ausprägungen gehören zu der Gruppe der α -Synukleopathien [22][209][307][413]. Dies führt zu der Hypothese, speziell hinsichtlich der Therapie, dass es sich bei der LBD und PDD um dieselbe Erkrankung handeln könnte [141]. Zu der klinischen Präsentation der LBD zählen fluktuierende Kognition, Parkinsonismus (Bradykinese, Rigor, Tremor), rekurrente visuelle Halluzinationen und REM-Schlafverhaltensstörung. Morphologisch fallen sub-/kortikale α -Synuklein-Akkumulation (Lewy-Körperchen) und eine β -Amyloid- und Taupathologie auf [128][209][210][307][372]. Die LBD macht rund 5% aller neurodegenerativen Erkrankungen in der älteren Population aus. Dieser Anteil steigt in höheren Altersgruppen, wobei vor allem Männer betroffen sind [192][218][416]. Durch Autopsiestudien wird, je nach Quelle, eine Prävalenz zwischen 15-30% angegeben. Entsprechend solcher Angaben ist die LBD der zweithäufigste Subtyp der neurodegenerativen Erkrankungen [133][192][423][517].

2.4.3.4.2 Pathophysiologie

Die LBD (und auch die PDD) tritt in erster Linie als sporadische Erkrankung auf. Typisch dafür sind die aus aggregiertem α -Synuklein bestehenden Lewy-Körperchen, neurofibrilläre Bündel (aus aggregiertem Tau bestehend), Ubiquitin in den Bereichen des Neokortex und Limbischen Systems sowie ein cholinerges Defizit bzw. kortikale cholinerge Denervation durch eine Degeneration des NBM [41][187][209][403][413][423]. Das vor allem präsynaptisch vorkommende α -Synuklein spielt in Prozessen synaptischer Plastizität, dem zerebralen Lipidmetabolismus und der Endozytose eine Rolle, wobei dessen Funktion nicht abschließend geklärt ist [147][472][475]. In-vitro Versuche zeigen, dass das α -Synuklein als Impulsgeber der Tau-Aggregation, das Tau wiederum als Treiber der α -Synuklein-Aggregation wirkt [94][144][187][370][435]. Die cholinerge Denervation trägt zu dem kognitiven Nachlass und der Entwicklung neuropsychiatrischer Symptome bei [41]. Ein Apo ϵ 4-Genotyp (ϵ 4/ ϵ 4) ist mit der Schwere der Lewy-Körperchen-Pathologie in Zusammenhang zu bringen. Dieser Zusammenhang, sowie die Last der A β -Ablagerungen, beeinflusst die Progression zu einer manifesten Demenz [117][408]. Dies könnte die berichtete Assoziation zwischen Apo ϵ 4-

Genotyp und einer LBD oder PDD erklären [117]. Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer Mutation des Glucocerebrosidase-Gens (GBA), durch das ein GBA-Mangel entsteht, der sich auf die Akkumulation des α -Synuklein zu Lewy-Körperchen auswirkt, und einem LBD/PDD-Risiko [158][434]. In einer genomweiten Analyse können fünf unabhängige, mit der LBD in Verbindung stehende Risikoloci identifiziert werden [88]. Diese sind auf ApoE ϵ 4, SNCA (das für das α -Synuklein codiert), dem lysosomalen TMEM175-Gen auf dem Chromosom 4p16.3 und einer Mutation auf Chromosom 2q14.3 in der Nähe des BIN1-Gens zu finden. Das Chromosom 4p16.3 codiert für einen transmembranen K⁺-Kanal, bei dessen Dysfunktion eine verminderte lysosomale Funktion, eine lysosomal vermittelte Autophagie und eine verminderte respiratorische Kapazität sowie eine erhöhte Ablagerung von phosphoryliertem α -Synuclein folgen. BIN1 befeuert die Tau-Pathologie durch erhöhte endozytotische Internalisierung und erhöhtes endosomales Trafficking der Aggregate [88][158][216].

2.4.3.4.3 Diagnostik

Die Diagnostik der LBD erfolgt anhand der „klinisch-diagnostischen Konsensuskriterien der Lewy-Körperchen-Demenz“ [114][306][307]. Zentrales Merkmal ist eine die alltägliche Funktionsleistung einschränkende neurodegenerative Symptomatik, die zu Beginn der Erkrankung noch klinisch inapparent sein kann, aber eine Progression zeigt. Weitere unterstützende Merkmale sind zum Beispiel Parkinson-Symptome, REM-Schlafverhaltensstörung oder verminderte dopaminerge Aktivität der Basalganglien in der SPECT- oder PET-Bildgebung [307][114]. Typisch für die LBD ist die Chronologie der Symptome Gedächtnisstörungen und extrapyramidalen Symptome, die für die Differenzierung zu der PDD hilfreich ist. Entsprechend der „one-year“-Regel treten bei der LBD die Gedächtnisstörungen innerhalb eines Jahres nach Beginn des Parkinsonismus auf, bei der PDD ist dieser Zeitraum typischerweise länger [192][305][306][416]. In der neuropsychologischen Diagnostik liegt der Schwerpunkt auf der Prüfung der visuellen Wahrnehmungsleistung (z.B. durch den Boston Naming Test zur differentialdiagnostischen Abgrenzung einer AD: es zeigen sich mehr visuospatiale/ visuoperzeptive Fehler als bei der AD) und der Aufmerksamkeitsleistung (z.B. durch TAP-Alertness und geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionsvariabilität, fluktuierende Aufmerksamkeit sind eher typisch für LBD; Defizite in der kognitiven Reaktionszeit, mit Ausnahme einer schweren neurodegenerativen Erkrankung sind spezifisch für LBD) [37][114][490]. Durch den Einsatz von PET oder SPECT ([123I]FP-CIT-SPECT) kann eine Reduktion des Dopamintransporterproteins im Striatum dargestellt werden, was charakteristisch für die LBD ist [114]. Hierneben können auch ein FDG-PET zur Darstellung eines verminderten Glucosemetabolismus z.B. im Bereich des Okzipitallappens oder ein 123I-MIBG-SPECT des Myokards genutzt werden. Iodine-123 Metaiodobenzylguanidin ist ein Analogon des Norepinephrins, das für die Differenzierung zur AD für die Darstellung der LBD-typischen sympathischen Denervation des Myokards genutzt werden kann [114][229][246][515].

2.4.3.4.4 Therapie

Es besteht aktuell keine zugelassene oder ausreichend belegte medikamentöse Therapie einer LBD, die Behandlung erfolgt symptomatisch und OFF-Label [114]. Aktuell wird eine multidisziplinäre und abwägende Therapie der LBD empfohlen [487]. Positive Effekte konnten auf die Kognition, klinischen Gesamteindruck, Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Verhaltenssymptome durch den Einsatz von Donepezil und Rivastigmin festgestellt werden. Hier zeigt sich die Studienlage jedoch nicht einstimmig [114][307][487]. Für Memantin wird von Auswirkungen auf kognitive, neuropsychiatrische, REM-Schlafverhaltensstörung und Mortalität, bzw. den klinischen Gesamteindruck berichtet [114][129][487]. Durch die Hypothese, es handele sich bei der LBD und der PDD um dieselbe Erkrankung, weist *Friedman* darauf hin, durch diese Zuordnung die Therapie einer LBD mit den zugelassenen Methoden der PDD (wie Pimavanserin, Rivastigmin und Droxidopa) behandeln zu können [141]. Durch eine dopaminerge Therapie können sich die bei 54-70% der Betroffenen spontan auftretenden Halluzinationen verstärken. Diese treten rekurrent und detailliert auf und könnten mit der Lewy-Körperchen-Dichte im Temporallappen zusammenhängen [178][209].

2.4.3.5 Demenz bei Parkinsonkrankheit

2.4.3.5.1 Definition, Epidemiologie und Geschichte

Die neurodegenerative Erkrankung bei M. Parkinson (Parkinson's Disease with Dementia = PDD) ist definiert als solche, die sich im Laufe einer Parkinsonkrankheit entwickelt. Eine Beschreibung charakteristischer klinischer Merkmale besteht aktuell nicht [114].

Die PDD kann wie die LBD und die AD mit Lewy-Körperchen dem α -Synuclein assoziierten Krankheitsspektrum zugeordnet werden. Die Gedächtnisbeeinträchtigung stellt die schwerste Entwicklungsstufe (der vorher nicht-dementen Formen) dar [210]. Klassischerweise zeigen sich motorische und nicht-motorische Symptome. Dazu gehören Schlafstörungen, Veränderungen in der Kognition und dem Verhalten und autonomen Dysfunktionen wie Obstipation [435]. Bei 18,9-36% der Personen bestehen bei Erstdiagnose einer Parkinsonerkrankung bereits Symptome eines MCI [4][42][139][449]. Der Anteil der Personen, die im Laufe der Parkinsonerkrankung eine neurodegenerative Erkrankung oder ein MCI entwickeln liegt je nach Studie und der entsprechend verwendeten Methodik zwischen 4 bis 80% [42][76][183][345][393][435].

2.4.3.5.2 Pathophysiologie

Als Risikofaktoren im Verlauf einer Parkinsonerkrankung neurodegenerative Defizite im Sinne einer Demenz zu entwickeln, werden in der Literatur erster Linie hohes Alter bei Einsetzen der Parkinsonsymptomatik bzw. der Diagnosestellung, schwere motorische Einschränkungen, schlechtes Ansprechen auf eine Behandlung mit Dopamin(analoga), sowie frühes

Auftreten von Halluzinationen oder Psychose bei deren Einsatz [435]. Typisch für die PDD sind aggregiertes α -Synuclein (Lewy-Bodies), A β -Plaques (in PET-Studien bei 35% der PDD-Patient*innen) und neurofibrilläre Bündel (bekannt aus der AD-Pathologie)[122][435]. Zwischen diesen drei Faktoren zeigt sich in in-vivo Studien ein Synergismus, entsprechend dem sie die Aggregation und Akkumulation des jeweils anderen vorantreiben und die kognitive Dysfunktion noch verschlechtern [94][144][187][370][435]. Es können neurochemische Veränderungen wie Defizite des Noradrenalins, Dopamin, Acetylcholin oder Serotonin, verursacht durch Degeneration der subkortikalen Nuclei, beobachtet werden [435]. Das cholinerge Defizit, verursacht durch eine kortikale cholinerge Denervation i.R. der Degeneration des NBM, scheint hierbei zu dem (messbaren) kognitiven Defizit und der neuropsychiatrischen Symptomatik beizutragen. Der Aktivitätsverlust der kortikalen Acetylcholinesterase ist bei der PDD im Vergleich zur AD deutlicher ausgeprägt [41][56][57]. Im Vergleich zu an Parkinson Erkrankten ohne Demenzsymptome können bei solchen mit dieser Symptomatik neokortikale Veränderungen, verringerte Dopaminspiegel sowie eine signifikante Dysfunktion der striatalen und extrastriatalen Regionen beobachtet werden. Dies kann in der reduzierte 18F-Dopa-Aufnahme im anterioren cingulären Kortex, sowie dem ventralen Striatum bds. und dem rechten Ncl. Caudatus sichtbar gemacht werden. Das lässt einen Einfluss des dopaminergen Systems auf die PDD vermuten [170][204][435]. Entsprechend der klinischen Erfahrung verbessert eine Behandlung mit Dopamin die Demenzsymptomatik nicht, die kognitiven und behavioralen Störungen werden sogar aggraviert [435]. Genetische Faktoren scheinen auch eine Rolle zu spielen, so wird berichtet, dass Triplikationen in dem α -Synukleinen (z.B. von SNCA) zu einer signifikanten Risikoerhöhung der PDD führen [170].

2.4.3.5.3 Diagnostik

In der Diagnostik werden die von *Goetz et al.* entwickelten Konsensuskriterien verwendet [114][157]. Dabei wird zwischen Kennmerkmalen, wie der Diagnose eines M. Parkinson (entsprechend der „Queen Square Brain Bank“-Kriterien), einem dementiellen Syndrom sowie Merkmalen, die mit kognitiven Funktionen assoziiert sind (z.B. im Tagesverlauf fluktuierende Leistung) und Verhaltensmerkmalen (z.B. Halluzinationen und Apathie) unterschieden [114][157]. Zur Differenzierung zu der LBD hilft auch hier die „one-year“ Regel, entsprechend der der Parkinsonismus vor den Gedächtnisproblemen auftritt [192][305][306][416][435].

Als vertiefende neuropsychologische Diagnostik können die Fähigkeiten der visuokonstruktiven Planungs- und visuoperzeptive Wahrnehmungsleistung, das Verhältnis verzögerter freier Abruf- zu Wiedererkennungslleistung sowie Exekutivfunktionen eruiert werden [114][267][315][468]. Mittels einer PET-Untersuchung kann ein Hypometabolismus im parietalen, temporalen und frontalen Kortex festgestellt werden [435]. Diagnostisch herausfordernd ist zu differenzieren, welche Auswirkungen durch die motorischen und welche durch

die kognitiven Defizite hervorgerufen werden, um so die Alltagsrelevanz, wie in der Diagnostik gefordert, zu definieren. Außerdem erschweren die bei 30-45% der Parkinsonerkrankten auftretenden depressiven Symptome die Interaktion und damit die Diagnostik [42].

2.4.3.5.4 Therapie

Für die pharmakologische Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson ist in Deutschland der AChE-Inhibitor Rivastigmin (als Kapsel) zugelassen und empfohlen. Der Einsatz von AChE-Hemmern zeigt positive Auswirkungen auf die globale Kognition, die Durchführung von Alltagstätigkeiten und Verhaltensstörungen [114][293][403]. Keine signifikante Verbesserung im Bereich der Kognition bei MCI bei PD kann durch vier bis acht Wochen lang durchgeführtes kognitives Training festgestellt werden. Allerdings ist eine abschließende Aussage hierzu nicht zu treffen, da entsprechende Studien schwer miteinander vergleichbar sind [345].

2.5 Depressionen

2.5.1 Definition

Depressionen sind unter anderem durch Symptome wie einer Minderung des Antriebs, des Appetits, der Interessen, der Fähigkeit zur Freude, einem gestörten Schlaf, Schuldgefühlen, Beeinträchtigung des Selbstwertgefühls und Selbstvertrauens, sowie einer veränderten Kognition, teilweise auch somatischen Reaktionen gekennzeichnet [71]. Die depressive Störung kann als unipolare oder als bipolare Störung (hier im Wechsel mit manischen „Hochphasen“), monophasisch oder oligophasisch bzw. als eine rezidivierende depressive Störung in Erscheinung treten [71][116]. Suizidalität, die aktiv exploriert werden sollte, stellt im Rahmen einer depressiven Erkrankung ein besonderes Risiko dar. Hierbei gelten unter anderem das männliche Geschlecht, vorangegangene Suizidversuche sowie Alkohol- und Drogenmissbrauch als besondere Risikofaktoren [180]. In Deutschland gehen bis zu 70% der Suizide (ohne Dunkelziffer) auf depressive Erkrankungen zurück. Das Suizidrisiko depressiv Erkrankter ist im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung ca. 30-mal erhöht [61][223][245]. Die Erkennung und Prävention der Depression ist in Deutschland 2006 als nationales Gesundheitsziel festgelegt worden [523].

2.5.2 Epidemiologie

Die Prävalenz depressiver Symptomatik (in allen Altersgruppen) liegt in Deutschland mit 9,7% über dem europäischen Durchschnitt (EU-Mitgliedsstaaten) von 6,6% [176]. Mit einer Prävalenz 6,7% ist die Gruppe der über 65-Jährigen in Deutschland unter dem europaweiten Durchschnitt von 9,1% [176]. Die Prävalenz für Frauen aller Altersgruppen liegt in Deutschland (Frauen 10,80%, 7,60% Männer) und den anderen EU-Mitgliedsstaaten (Frauen 7,90%, Männer 5,20%) durchschnittlich über dem, der für Männer angegeben ist [176]. Zwischen

den Jahren 2009 bis 2017 konnte in Deutschland ein Prävalenzanstieg der Depression für Männer festgestellt werden. Das kann mit einer gesteigerten Inanspruchnahme professioneller Hilfsangebote begründet werden [333][453]. Für das Jahr 2015 wurden im (deutschen) Gesundheitswesen Kosten von rund 8,7 Milliarden Euro durch depressive Erkrankungen verzeichnet, davon rund 1,9 Milliarden Euro für die über 65-Jährigen [451]. In einer Übersichtsarbeit werden Studien der jährlichen pro-Kopf Kosten der an Depressionen Erkrankten im deutschen Gesundheitssystem analysiert und gruppiert: (Gesamtkostenstudien) die Summe aller in Anspruch genommenen Leistungen ergab 400€ - 3.000€, (krankheitsspezifische Kostenstudien) ausschließlich die Leistungen im direkten Zusammenhang mit der depressiven Erkrankung ergaben 3.000€ - 5.000€, (Exzess-Kostenstudie) die Kostendifferenz zu Menschen ohne depressive Erkrankung ergab 3.000€ [127]. *Eden et al.* berichten weiter, dass bei Differenzierung der gesamten Krankheitskosten (3.000€ - 5.000€) der Kostenanteil der pflegerischen Leistungen zwischen 20-40% lag und in einigen Studien die medizinischen Kosten überschritt [127].

2.5.3 Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Hintergründe der Depressionen sind nicht geklärt, wegen der vielfältigen Ausprägungen und Symptomatiken wird von einem multifaktoriellen Erklärungsansatz, speziell einer Wechselwirkung biologischer und psychologischer Faktoren ausgegangen [12][71][249].

2.5.4 Risikofaktoren

Im Folgenden soll eine Auswahl der bekannten Risikofaktoren dargestellt werden.

2.5.4.1 Soziale- und Soziökonomische Faktoren

Als Risikofaktoren sind neben dem Familienstand (ledig, verwitwet, geschieden, keine feste Bezugsperson mit einer 12-Monatsprävalenz affektiver Störungen von 16,3% im Vergleich zu 7,1% für die in einer Partnerschaft) auch sozioökonomischen Faktoren wie unsichere Arbeitsverhältnisse, das Wohnen in einer Mietwohnung und das Leben in Städten mit >500.000 Einwohner*innen (im Vergleich zu sicherem Arbeitsplatz, ländlicher Wohnort, <200.000 Einwohner*innen) benannt [71][205][444]. Auch eine familiäre Komponente (vermutlich durch polygenetische und Umwelteinflüsse) ist nachgewiesen. Dazu wird eine Vererbbarkeit von 33-54% diskutiert, die mit zunehmender verwandtschaftlicher Enge zunimmt, mit zunehmendem Alter bei erstmaliger Manifestation der Depression jedoch abnimmt [46][439][459][499].

2.5.4.2 Das Modell der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman

Entsprechend dem Modell der erlernten Hilflosigkeit zeigen Personen (oder Tiere) nach einer Situation der subjektiven oder objektiven Hilflosigkeit (z.B. eines Traumas) eine Maladaptation

dieses erlebten Kontrollverlustes auf ihr Verhalten in anderen, objektiv kontrollierbaren Situationen. Hierdurch wird ein aktives Coping in neuen Stresssituationen verhindert [350][351][427][448]. Auswirkungen der Hilflosigkeit kann im Tiermodell in Veränderungen der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrindenachse (HPA) (beeinträchtigte negative Feedbackhemmung) und dem Schlafverhalten (verkürzte REM-Schlaf-Latenz, mehr REM-Schlafphasen) beobachtet werden [8][163][448]. Nach Kritik einer fehlenden Unterscheidung zwischen universaler vs. persönlicher Hilflosigkeit sowie fehlender Erklärung, wann generelle vs. spezifische und wann chronische vs. akute Hilflosigkeit vorliege, legen *Abramson et al.* eine Überarbeitung vor. Dazu berücksichtigen sie auch die Wahrnehmung und die verschiedenen Attributionsstile. Demnach erleben solche mit einem spezifischen Attributionsstil Hilflosigkeit in Situationen, die dem ursprünglichen Kontext gleichen, während bei einem globalen Attributionsstil Hilflosigkeit auch in neue, sich deutlich unterscheidende Kontexte übertragen wird (vgl. auch kognitive Trade: internale Kausalattribution, Generalität, Stetigkeit) [6][448].

2.5.4.3 Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Das von einer multifaktoriellen Genese ausgehenden *Vulnerabilitäts-Stress-Modell*, ursprünglich als Entstehungsmodell für die Schizophrenie entwickelt, bezieht sich auf das Wechselspiel zwischen individueller Veranlagung (also z.B. protektive Faktoren, Copingstrategien und Ressourcen wie soziale Unterstützung, die eine Resilienz darstellen) und Umweltfaktoren (wie z.B. emotionalen Krisensituationen, hormonellen Veränderungen). Nach diesem Modell liegt bei einer affektiven Störung eine Dysbalance zwischen diesen beiden Faktoren als Risiko bzw. Ursache einer depressiven Störung vor [71][240].

2.5.4.4 Monoaminmangelhypothese

Grundannahme der Monoaminmangelhypothese ist eine mangelnde Konzentration der Neurotransmitter Norepinephrin und/oder Serotonin (Amine) im synaptischen Spalt während depressiver Episoden [74][190][422]. Aufbauend auf dieser Annahme wurden Antidepressiva entwickelt, die die Konzentration der Monoamine durch Inhibition ihres Katabolismus oder ihrer Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt erhöhen und so ihre Wirksamkeit zeigen [58][82]. Die Kritik an dieser Hypothese bezieht sich auf die Wirkungslatenz der Antidepressiva von zwei bis vier Wochen. Dazu kommt eine Therapierefraktion bei bis zu 30% der Patient*innen mit schwerer Depression [15][58][294][378].

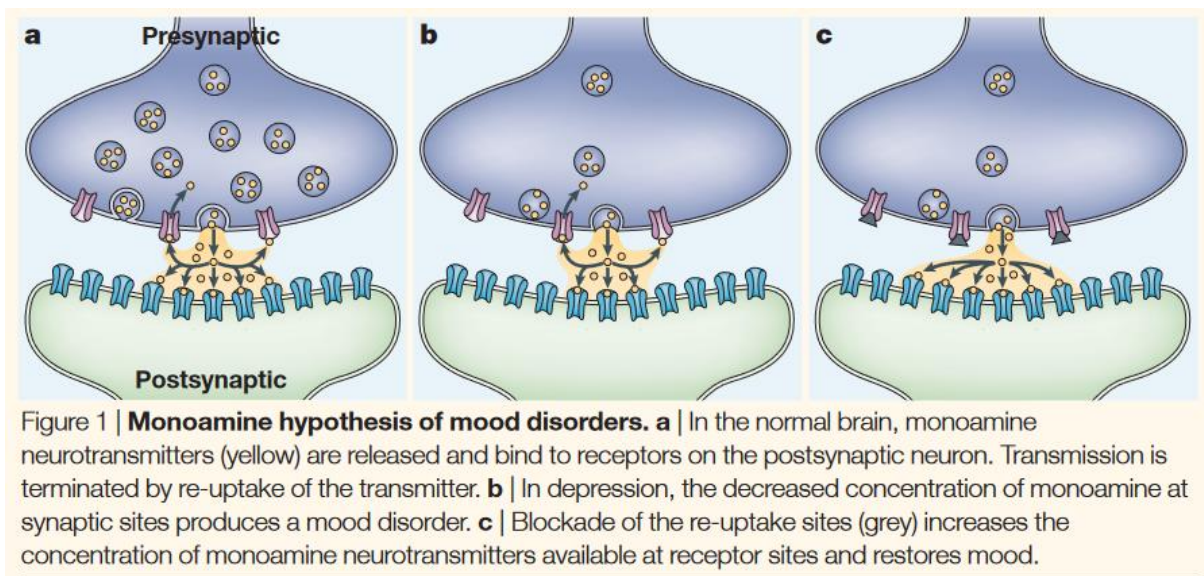


Abbildung 3: Monoamine Hypothese. (aus Castrén: Is Mood Chemistry? 2005[82])

Einige Hypothesen, wie die der Veränderung in der HPA oder der Neuroinflammation sind in dem Unterkapitel Verbindung zwischen Depression und neurodegenerativen Erkrankungen (siehe Kapitel 2.6) knapp erläutert.

2.5.5 Diagnostik

Für die Diagnose einer depressiven Episode nach ICD-10 müssen mindestens zwei Hauptsymptome erfüllt sein und für mindestens zwei Wochen bestehen (ausgenommen außergewöhnlich schnell oder schwer auftretende Symptome):

- depressive, gedrückte Stimmung
- Interessenverlust und Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit (oft selbst nach kleinen Anstrengungen) und Aktivitätseinschränkungen

Für die Schweregradbestimmung wird die Anzahl zutreffender Zusatzsymptome herangezogen, wobei zwei für eine leichte, drei bis vier für eine mittelgradige und mindestens vier für eine schwere depressive Episode sprechen:

- verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- verminderter Appetit [71][327]

Durch eine fehlende spontane Auskunft in der Anamnese erschwert sich die Diagnostik. Auch bei unspezifischen Allgemeinsymptomen wie z.B. Gedächtnisverlust, Muskelverspannungen, Diarrhöe, Appetit- und Schlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen sollte differentialdiagnostisch eine Depression erwogen werden. Gestik und Mimik, Körperpflege, (monotone) Sprachmodulation und -tempo, sprachlicher Ausdruck oder eine psychomotorische Verlangsamung und fremdanamnestic Angaben können richtungsweisende Hinweise geben. Durch internistische, radiologische und neurologische Untersuchungen, sowie eine Analyse der aktuellen Medikation erfolgt ein Ausschluss somatischer (Anämie, Störungen des Folsäurehaushalts, Schilddrüsenfunktion, etc.), insbesondere hirnorganische Ursachen, Missbrauch psychotroper Substanzen oder eine depressive Symptomatik auslösende, aufrechterhaltende oder verstärkende Medikation [71][327][238]. Das Auftreten psychotischer Symptome (F32.3), wie Wahnideen (z.B. Versündigung oder Verarmung, nihilistischer oder Verkleinerungswahn), seltener Halluzinationen (akustischer oder olfaktorischer Art) ist möglich, im Alter auch Hypochondrie und somatische (speziell gastrointestinale) Syndrome und Agitation [71][181][327].

2.5.6 Therapie

Die Therapie der Depression lässt sich in drei Phasen gliedern. Ziel der *Akuttherapie* ist die Minderung des Leidensdruckes, der Symptome, die Wiederherstellung beruflicher und psychosozialer Leistungsfähigkeit und Teilhabe sowie die Beherrschung potenzieller Mortalität. Die Therapie wird bis zur teilweisen oder kompletten Remission fortgeführt, die Dauer ist individuell sehr variabel. In der *Erhaltungstherapie* wird zur Rückfallprävention das Therapie-regime, das zu der Remission der Symptome der Akutphase geführt hat, fortgesetzt, bei pharmakologischer Therapie für weitere sechs bis zwölf Monate. Bei psychotherapeutischer Behandlung (Weiterführung statt Erhaltungstherapie) wird individuell entschieden, der maximale Behandlungsumfang ist in der Psychotherapie-Richtlinie definiert [71][327].

Hierauf folgt bei Personen mit einem erhöhten Risiko eines Rezidivs oder einer Chronifizierung (z.B. verminderte Bewältigungsressourcen; Vorhandensein von Einflussfaktoren, die eine Depression aufrechterhalten), die *Langzeit- oder Rezidivprophylaxe*. Die medikamentöse Behandlung wird so in der als wirksam erwiesenen Dosis bis zu mehreren Jahren aufrechterhalten. Eine psychotherapeutische Rezidivprophylaxe umfasst in der Regel die in der Akuttherapie angewandten Elemente und soll vor allem die Fähigkeit zur Bewältigung fordernder Situationen stärken [71][327].

Die Auswahl der Pharmakotherapie orientiert sich an dem klinischen Bild sowie der Wirkungslatenz und dem jeweiligen Wirkungs-, Wechselwirkungs- bzw. Nebenwirkungsprofil der Antidepressiva, wobei entsprechend den Zielrezeptoren stimmungsaufhellende, antriebssteigernde, -neutrale, -dämpfende, sedierende oder anxiolytische Wirkungen beobachtet werden

können [239]. In Deutschland sind eine Vielzahl antidepressiv wirkender Medikamente zugelassen, die entsprechend ihrer Strukturformel oder ihrem Wirkmechanismus klassifiziert sind, im Folgenden eine Auswahl. Zu der Gruppe der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva zählen unter anderem Amitriptylin, Opipramol, Doxepin, Maprotilin und Mirtazapin (das auch eine Wirksamkeit als α 2-Rezeptor-Antagonist aufweist). Vertreter der Selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind neben Citalopram und Escitalopram auch Sertralin und Fluoxetin, wobei Trazodon neben diesem Wirkmechanismus auch als 5HT2C-Rezeptorantagonist fungiert. Valdoxan (Agomelatin) zeigt seine Wirksamkeit als Melatonin-Analogon durch seinen Antagonismus am 5HT2C-Rezeptor. Venlafaxin lässt sich der Gruppe der Selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) zuordnen, während ein Vertreter der atypischen Neuroleptika z.B. Quetiapin ist. Eine weitere Gruppe stellen die Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren mit Vertretern wie Moclobemid oder Tranylcypromin dar. Lithium, das sich keiner der oben genannten Gruppen zuordnen lässt, wird zur Augmentationstherapie eingesetzt [71].

2.5.6.1 Nicht-Pharmakologische Therapieansätze

2.5.6.1.1 Psychotherapie

Mit am häufigsten angewandt wird die Therapieform der kognitiven Verhaltenstherapie, bei der die Identifikation der zur depressiven Symptomatik beitragenden Denkmuster und der Umgang mit diesen (z.B. das Ersetzen durch positive Gedanken) im Fokus stehen [98][294]. In der interpersonellen Psychotherapie liegt der Schwerpunkt auf der Identifikation von Problemen oder Konflikten in Beziehungen und sozialer Interaktion [323][294]. Im direkten Vergleich zeigt die längerfristige Anwendung für beide Verfahren Wirksamkeit (auf schwere Depressionen). Die Symptomverbesserung tritt allerdings durch die kognitive Verhaltenstherapie früher ein, was jedoch durch die jeweiligen Persönlichkeitszüge beeinflusst wird [323]. Durch Anwendung App-basierter Psychotherapie kann eine moderate Wirksamkeit (im Sinne einer Symptomreduktion) festgestellt werden [432]. Für dialektische und kognitive Verhaltenstherapie zeigen sich Hinweise für eine Wirksamkeit hinsichtlich depressiver Symptome im Rahmen einer bipolaren Störung [514].

2.5.6.1.2 Bio-/Neurofeedback

Durch Methoden des *Bio- und Neurofeedbacks* werden Patient*innen psychophysiologische Vorgänge, die normalerweise unbewusst/unbemerkt ablaufen, durch taktile, hör- oder sichtbare Signale bewusst und steuerbar gemacht [67]. Als vielversprechenden Ansatz zur Reduktion depressiver Symptome beschreiben *Fernández-Alvarez et al.* Anwendung dieser Verfahren im Rahmen ihrer Meta-Analyse[136].

2.5.6.1.3 Nichtinvasive Verfahren der zerebralen Stimulation (NIBS)

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird durch elektromagnetische Induktion ein fokales Magnetfeld erzeugt, durch das die ausgewählten Areale stimuliert werden. Es existieren verschiedene Stimulationsverfahren, die sich zum Beispiel im Rahmen der Frequenz und der stimulierten Areale unterscheiden [70][71][169]. Bei der transkraniellen Gleichstromtherapie (Transcranial direct current stimulation = tDCS) wird durch auf der Kopfhaut platzierte Elektroden elektrischer Strom in das Gehirn „injiziert“, dies jedoch nicht fokal, was eine hemmende bzw. erleichternde Wirkung auf die synaptische Übertragung hat [69][70][502]. Signifikante Wirksamkeit der tDCS auf die depressive Symptomatik zeigt sich in Kombination mit SSRI [71][485].

2.5.6.1.4 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Bei der EKT wird durch Applikation einer Abfolge kurzer Rechteck-Stromimpulse (<1 ms) über Oberflächenelektroden an der Kopfhaut, meist durch unilaterale Stimulation der rechten Hemisphäre, unter Kurznarkose und Muskelrelaxation therapeutisch ein Krampfanfall ausgelöst [164][327]. Mögliche Nebenwirkungen der Behandlung sind somatische Symptome wie Herzrhythmusstörungen oder Übelkeit und Schwindel sowie kognitiven Störungen und inselartig auftretenden retrograden Amnesien. Durch die unilaterale Elektrodenpositionierung zeigt sich eine Besserung, die kognitiven Defizite klingen meist innerhalb weniger Wochen wieder ab [164][428]. Es werden, entsprechend der Vorbehandlung, Erfolgsraten von 50-90% sowie ein positiver Effekt von Lithium auf die Rückfallprävention nach erfolgreicher Behandlung angegeben [164][234][259][331]. Der therapeutische Einsatz im Rahmen einer Depression erhöht das Risiko eine Demenz zu entwickeln nicht [235].

2.5.6.1.5 Bright-Light-Therapie (BLT)

In der Lichttherapie wird einer maximal 50-80 cm Entfernung zu der Lichtquelle entfernt sitzenden Person rasch nach dem Aufwachen weißes, UV-gefiltertes Licht in Intensitäten von >2.500 Lux in die geöffneten und unbedeckten Augen appliziert. Dies erfolgt je nach Intensität der Lichtquelle ein- bis zweimal am Tag über mindestens zwei bis vier Wochen hinweg [237][272][327]. Ein positiver Effekt der BLT kann vorwiegend auf die saisonal-affektive Störung beobachtet werden, Studien konnten dies jedoch auch für nicht-saisonale Depression erfassen. Durch die leichte Erreichbarkeit und geringen finanziellen Aufwand wird es als komplementärer Ansatz empfohlen, bei leichten Erkrankungen auch als Monotherapie [16][71][327][470].

2.5.6.1.6 Schlafentzugstherapie

Bei diesem Therapieansatz wird Schlaf entweder in der zweiten Nachthälfte oder aber komplett entzogen. Ergebnisse zeigen sich in der Regel noch am selben Tag [327]. Dieser Effekt

zeigt sich bei rund 40% der Patient*innen, mit der höchsten Wirksamkeit nach 40 Stunden des Wachseins. Eine dauerhafte Remission der Depression kann bei bis zu 15% nach vollständigem Schlafentzug beobachtet werden, oft tritt aber ein Rückfall bereits nach einer Nacht des Schlafens ein [59][71][252][268][496]. Die Chronotherapie, eine Kombination der Schlafentzugstherapie und der BLT zeigt sich in Versuchsreihen gut tolerierbar und effektiv in der Behandlung schwerer Depression, es bedarf jedoch weiterer Forschung [197].

2.6 Depression und neurodegenerative Erkrankungen

2.6.1 Symptomüberschneidungen

Im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen fallen oftmals depressive Symptome auf, deren Vorkommen als Prodromalstadium, (gegenseitiger) Risikofaktor, Konsequenz oder Komorbidität, sowie das Bestehen geteilter pathogenetischen Faktoren diskutiert wird. Durch die Behandlung der einen Erkrankung verbessert sich oftmals die Symptomatik der anderen [222][358][395]. Dazu wird erwogen, dass jeweils nur eine der beiden Erkrankungen besteht, jedoch eine klare Zuordnung der Symptome zu einer der beiden Erkrankungen wegen der bestehenden Schnittmenge nicht möglich ist [395]. Für eine Differenzierung zwischen Risikofaktor und Prodromalstadium wird der Zeitraum zwischen den depressiven Symptomen und dem Einsetzen der neurodegenerativen Erkrankung betrachtet. Eine Assoziation der beiden Erkrankungen steigt mit einem kleiner werdenden Zeitraum an [463][65]. So scheint die LLD, vor allem bei erstmaliger Manifestation, eher ein Prodromalstadium, im speziellen der AD, LBD, VaD, darzustellen [45][65][150][509]. Life-Time-Depressionen (also bei Auftreten im frühen Lebensalter), speziell rezidivierende depressive Episoden, werden eher als Risikofaktor einer späteren neurodegenerativen Erkrankung betrachtet [352][498]. Hierdurch wird die Frage aufgeworfen, ob speziell rezidivierende Depressionen und neurodegenerative Erkrankungen, gemeinsame ätiologische Faktoren aufweisen [509]. Einige der Hypothesen, die der Frage nach einer geteilten Ätiologie zwischen den beiden Erkrankungen nachgehen werden im Folgenden knapp entsprechend den Ausführungen durch *Linnemann und Lang* [278] dargestellt.

2.6.2 Hypothesen zu pathophysiologischen Zusammenhängen

2.6.2.1 Endokrine Hypothese

Im Rahmen der endokrinen Hypothese wird die HPA, also die Rolle der Kortisols, im Rahmen depressiver und neurodegenerativer Erkrankungen betrachtet [454]. Sowohl im Tierrmodell als auch beim Menschen wird bei chronischem Stress eine vermehrte Aktivität der HPA, eine hypertrophierte Nebennierenrinde sowie eine beeinträchtigte negative Feedbackhemmung, was zu einem erhöhten Kortisolspiegel führt, beobachtet [177][278][294][406][516]. Durch einen experimentell induzierten Hyperkortisolismus kann eine neuronale Atrophie und

Größenabnahme des Hippocampus hervorgerufen werden. Dies ist auch im Rahmen bildgebender AD-Diagnostik nachweisbar [18][83]. Bei Personen mit bestehenden Symptomen einer Depression ist ein erhöhter Kortisolspiegel messbar. Zwischen diesem erhöhten Wert und der kognitiven Leistung besteht eine negative Korrelation [233]. Im Rahmen der AGES-Studie wird, unabhängig von depressiven Symptomen, ein Zusammenhang zwischen einem abendlich erhöhten Kortisolspiegel und einem erhöhten Risiko dementieller Erkrankungen festgestellt. Weder die endokrine noch die vaskuläre Hypothese scheinen einen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen ausreichend zu erklären [150].

2.6.2.2 Vaskuläre Hypothese

Entsprechend der Vaskulären Hypothese der AD (VHAD) entwickelt sich eine AD in Folge einer altersbedingten chronischen zerebralen Hypoperfusion, die durch während des Alterungsprozesses auftretenden vaskulären Risikofaktoren aggraviert wird [105]. Im Tiermodell zeigt sich, dass durch reduzierten zerebralen Blutfluss eine Kaskade ausgelöst wird, die der symptomatischen Entwicklung einer AD ähnelt. Dazu gehören progressiver milder Gedächtnisverlust, nachlassendes Pflegeverhalten, neuronale Verluste unter anderem im Hippocampus, Gliose, schwerer Gedächtnisverlust und starke Atrophie des posterioren parietalen Kortex [105][106][107][108]. *Alexopoulos* sieht in seiner Review einen weiteren Zusammenhang durch die Verschlechterung/ Beginn einer Depression in Folge vaskulärer Erkrankungen, die schlechte Wirksamkeit von Antidepressiva bei zusätzlich dementiell Erkrankten, sowie die von der betroffenen Region abhängige Symptomatik (vgl. Abbildung 4**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) [14][278]. Weiterhin wird, im Rahmen bildgebender Maßnahmen auf Low-Flow-Profilen im unter anderem okzipitalen und parietalen Lappen, Cuneus und Praecuneus sowie auf zirkulierende Marker der endothelialen Dysfunktion und einer flussabhängigen Vasodilatation aufmerksam gemacht. Im Gegensatz hierzu steht allerdings, dass nicht auf jede zerebrale Ischämie eine Depression folgt. Damit fehlt eine Korrelation zwischen der Schwere der Ischämie und der Schwere der Depression und der Veränderbarkeit der depressiven Symptome [14][278]. Ein weiterer Bezug kann zur Herzinsuffizienz gezogen werden. In diesem Zusammenhang zeigt sich eine Depression in der Krankengeschichte als ungünstiger prognostischer Faktor bzgl. der Mortalität für Patient*innen mit einer Herzinsuffizienz und niedriger linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF). Die Herzinsuffizienz an sich stellt einen Risikofaktor der All-Cause-Dementia und für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle dar. Symptomatische Schlaganfälle stellen wiederum einen Risikofaktor für die Entwicklung einer dementiellen Erkrankung, vor allem einer All-Cause-Dementia dar [7][278].

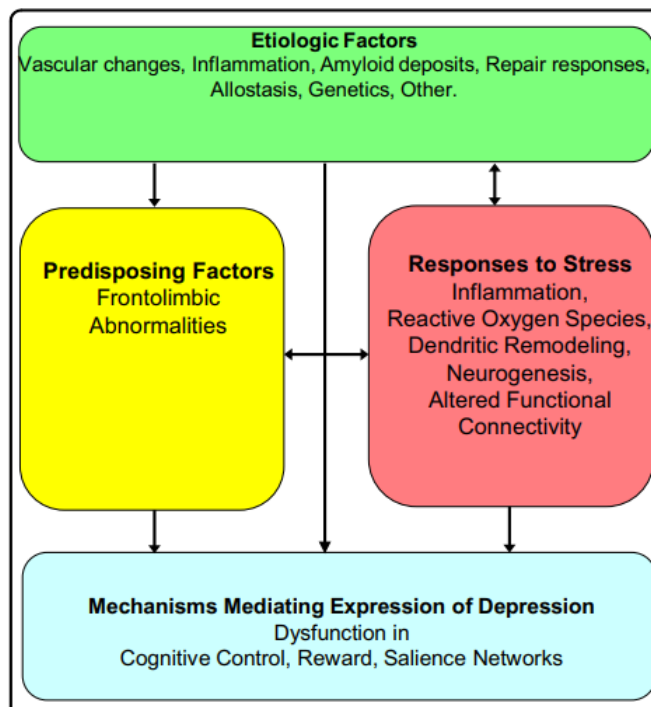


Abbildung 4: Working Model of LLD. (Alexopoulos 2019[14])

2.6.2.3 Hypothese der Neuroinflammation

Im Rahmen depressiver Erkrankungen scheinen erhöhte Zytokine zu der, der Depression zugrundeliegenden Pathophysiologie (ebenso wie zu der Resistenz gegenüber konventioneller antidepressiver Medikation) beizutragen [47]. Bei schweren depressiven Episoden ist eine mikrogliale Aktivierung zu beobachten. Diese kann auch per in-vivo PET-Studien im Rahmen einer AD festgestellt werden, was jeweils Rückschlüsse auf einen neuroinflammatorischen Anteil zulässt. Noch ungeklärt ist, zu welchem Zeitpunkt diese Prozesse einsetzen [433][243]. Die Vorgänge einer LLD zeichnen sich unter anderem durch die Produktion proinflammatorischer Zytokine bei Reduktion antiinflammatorischer Moleküle aus [278]. Die Zytokine führen über die Induktion bestimmter Enzyme zu einer reduzierten Serotoninproduktion, einer Dysregulation des glutaminergen Systems, zu Exzitotoxizität⁴ sowie zu oxidativem Stress⁵ und einer Beeinträchtigung der Glukokortikoid Rezeptoren. Neben einem Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression und der Höhe der Entzündungsmarker, können Antidepressiva die Höhe der Entzündungsmarker senken, sowie NSAID sich bei der Behandlung einer Depression als wirksam erweisen [14][278].

2.6.2.4 Neurotrophin-Hypothese

Eine weitere Hypothese betrifft den Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Das ist ein Neurotrophin, das unter anderem als löslicher Wachstumsfaktor das neuronale Überleben, axonales Wachstum und die Ausbildung von Synapsen beeinflusst, also in der Entwicklung

⁴ Das führt zu einer verminderten Produktion neurotrophischer Faktoren für den Erhalt der Neuroplastizität und Neurogenese.

⁵ Dies beeinflusst die Gliazellen des präfrontalen Kortex und der Amygdala.

und dem Erhalt des zentralen Nervensystems eine Rolle spielt [260][278][279][511]. *Laske et al.* weisen einen Zusammenhang zwischen den BDNF-Werten im Serum und der kognitiven Leistung im Rahmen einer AD-Erkrankung nach. Sie zeigen, dass bei Personen mit schnell nachlassender kognitiver Leistung (gemessen an den Leistungen im MMST) im Vergleich zu solchen mit langsam nachlassenden kognitiven Leistungen ein signifikant verminderter BDNF-Spiegel im Serum vorliegt. Damit bringen sie einen hohen BDNF-Wert mit einem langsameren kognitiven Nachlass in Verbindung [260]. Weitere Autor*innen berichten von einem Anstieg der BDNF-Spiegel bei der Behandlung von AD-Patient*innen mit dem AChE-Inhibitor Donepezil. Für die zusätzliche Augmentation mit Lithium berichten sie von einer objektivierbaren Verbesserung in kognitiven Leistungstests [273][274][396]. Im Rahmen von Schlafstörungen, die im Sinne einer Insomnie auch mit einer Depression assoziiert sind, kann ein reduzierter BDNF-Spiegel nachgewiesen werden. Dieser Wert normalisiert sich unter antidepressiver Behandlung, was als Ausdruck einer Verbesserung der Symptomatik einer Insomnie verstanden werden könnte [152][278].

2.6.2.5 Amyloid-Hypothese

Neben der Rolle in der Amyloid-Kaskaden-Hypothese der AD existieren auch Erklärungsansätze bezüglich der Rolle des Amyloids bei der Pathogenese der Depression [278]. Ein höherer Baseline-Wert von Plasma-A β 42 kann sowohl für die Vorhersage des Einsetzens einer LLD, als auch für eine Konversion zu einer AD herangezogen werden [54]. Zwischen erhöhtem A β -Baseline-Wert kann sowohl im Tierversuch, als auch in einer longitudinalen Studie mit kognitiv gesunden älteren Personen eine Assoziation zu dem Bestehen depressiver Symptome hergestellt werden [123][421]. Eine weitere Amyloidhypothese besagt, dass ein erhöhter A β -Wert bei Fällen sporadischer AD auch als Antwort auf bereits bestehende neuronale Schäden erwogen werden kann. Dazu wird A β als reaktiver kompensatorischer Mechanismus auf einen neuronalen Schaden unklaren Ursprungs verstanden [278][353].

2.6.2.6 Tau-Hypothese

Die Last neurofibrillärer Bündel und neurotoxischer Plaques ist bei Personen mit AD und komorbider Depression oder einer Life-Time-Depression erhöht [278][384][385]. In diesem Zusammenhang wird auf weitere Studien verwiesen, die keinen Zusammenhang zwischen einer LLD (oder Depression im Allgemeinen) und der Last neurofibrillärer Bündel bei AD-Erkrankten festgestellt haben [278][469][492].

2.6.3 Therapeutische Ansätze

Bei der Betrachtung des MCI im Speziellen ist der Einfluss depressiver Symptome auf den Verlauf der Erkrankung nicht eindeutig. So berichten einige Autor*innen von einer erhöhten

Konversion des MCI zu einer manifesten Demenz durch depressive Symptome, während andere Autor*innen hier keinen Zusammenhang feststellen konnten [112][130][319][429].

Ausgehend von diesen Beobachtungen fällt der Blick auf das Therapieregime hinsichtlich des zeitgleichen Auftretens der beiden Erkrankungen. Deshalb scheint es sinnvoll, zunächst die zugrundeliegende Erkrankung zu behandeln oder von Anfang an eine kombinierte Therapie beider Krankheitsbilder vorzunehmen.

2.6.3.1 Pharmakologische Therapieansätze

Bartels et al. untersuchen den Einfluss einer langfristig (über vier Jahre) angewandten SSRI-Therapie bei Menschen mit Depression in der Krankengeschichte, die zu dem Zeitpunkt der Untersuchung keine Symptome einer Depression aufweisen, auf die Konversion eines MCI zu einer manifesten AD. Sie stellten fest, dass eine langfristige SSRI-Therapie die Konversion eines MCI zu einer AD um rund drei Jahre verzögern kann. Diesen Effekt konnten sie bei anderen Wirkstoffgruppen, bei nicht-therapierter Depression, kürzer angewandter SSRI-Therapie sowie bei Patient*innen mit MCI ohne eine Depression in der Vergangenheit nicht beobachten. Sie postulierten, dass Menschen mit einem MCI und einer depressiven Erkrankung in der Krankengeschichte auch nach Remission dieser von dem Einsatz von SSRI profitieren könnten, da dies nicht nur die Konversion zu einer AD verzögert, sondern auch die mit der Krankheit verbundenen Kosten minimieren könnte [43]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der bereits beschriebenen Studienergebnisse durch *Modrego und Ferrández*, die eine erhöhte Risiko einer Konversion von MCI zu AD im Zusammenhang mit bestehenden Symptomen einer Depression beobachten konnten, konnten *Bartels et al.* dies nicht beobachten. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass kein Zusammenhang zwischen einer Konversion der beiden Erkrankungen und einer Life-Time-Depression besteht. Sie verweisen jedoch auf Unterschiede in dem Studiendesign, vor allem dahingehend, dass ihre Proband*innen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Symptome einer Depression angegeben haben [43][319].

2.6.3.2 Nichtpharmakologische Therapieansätze

Auch das Feld der nicht-pharmakologischen Therapieansätze ist Gegenstand einer Vielzahl aktueller Forschungsprojekte. Im Folgenden soll auf eine Auswahl der möglichen nicht-pharmakologischen Therapieansätze eingegangen werden.

Serrano-Ripoll et al. berichten im Rahmen ihrer Metaanalyse von moderater Reduktion depressiver Symptome, vor allem bei Menschen mit moderater bis schwerer Depression, durch Anwendung app-basierter psychologischer Interventionen. Dies könne durch die leichte und schnelle Verfügbarkeit als orientierender Ansatz erwogen werden, ohne dabei persönliche therapeutische Angebote ersetzen zu können [432].

Mizukami berichtet in einer Review, dass für die Behandlung depressiver Symptome im Rahmen einer AD speziell unterstützende Therapien eine wichtige Rolle spielen. Speziell hingewiesen wird auf nicht-pharmakologische Behandlungsansätze, wie die Reminiszenz-Therapie [318]. In diesem umfangreichen Ansatz werden unter anderem unter Zuhilfenahme von Musik, Kunst, Bildern etc., also möglichen „Triggerfaktoren“ Bezüge auf die frühere Lebensphasen einer Person genommen, um mögliche Erinnerungen in das Bewusstsein zu rufen [97]. Auch *Saragih et al.* berichten in ihrer Metaanalyse, dass bei Personen mit einer neurodegenerativen Erkrankung eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und der Lebensqualität sowie nachlassende depressive und neuropsychiatrische Symptomatik durch Reminiszenztherapie festgestellt werden konnte [414].

Andere Nicht-medikamentöse Ansätze beziehen sich auf den Einfluss körperlicher Aktivität, wobei die optimale Art der körperlichen Aktivität, sowie Dauer und Frequenz aktuell noch unklar sind.

Karssemeijer et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse die Wirksamkeit einer Kombination von körperlichem und kognitivem Training bei Patient*innen mit einer dementiellen Erkrankung oder MCI. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass eine Kombination dieser beiden Interventionen zu einem positiven Effekt auf die globale Kognition führt. Auch berichten sie von einem geringen bis mediokren Effekt auf die Stimmungslage (nicht auf die Symptome einer Depression im Speziellen) [230].

Orgeta et al. wiederholten 2022 eine erstmalig 2015 durchgeführte Metaanalyse über den Einfluss psychologischer Behandlungsansätze auf die Symptome einer Depression oder Angststörung (Anxiety) bei Personen mit einer milden dementiellen Erkrankung oder einem MCI. Zu den untersuchten psychologischen Therapieansätzen zählen unter anderem kognitive Verhaltenstherapie, supportive und Counselingtherapie, die zusätzlich zu der pharmakologischen Therapie angewendet wurden. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die kognitive Verhaltenstherapie einen geringen positiven Effekt auf die Reduktion sowie Remission der Symptome einer Depression hat [344][346]. Weiterhin berichten sie, dass sich durch die Ansätze der kognitiven Verhaltenstherapie geringfügig positive Auswirkungen auf die Lebensqualität sowie die Aktivitäten des täglichen Lebens zeigen. Sie weisen jedoch auf Faktoren hin, die die Erfolge des Therapieansatzes beeinflussen, wie zum Beispiel der Schweregrad der Baseline-Depression [346].

Als weiterer möglicher Ansatz der Behandlung einer Depression im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung sind verschiedene Formen der Musiktherapie ein untersuchtes Feld. So berichten *Guétin et al.* von den Effekten einer 16-wöchigen Musiktherapie auf Depression und Angststörungen (Anxiety) bei Patient*innen, die an einer milden bis moderaten AD erkrankt sind [167]. Sie stellen fest, dass in dieser Gruppe bereits nach vier Wochen erste Ef-

effekte sichtbar werden und sich in der Gesamtschau eine signifikante Reduktion dieser beiden Parameter (gemessen mittels der *Geriatric Depression Scale* bzw der *Chinese Version of the Cornell Scale for Depression in Dementia C-CSDD*) nachweisen lässt [13][167]. Neben diesem Effekt scheint das Hören von bekannter Musik für Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen eine Reduktion von Ängsten, Vergrößerung der Entspannung zu bedeuten. Das selbstständige Spielen von Instrumenten scheint Möglichkeit des nonverbalen Ausdrucks der aktuellen Gefühlslage zu geben. Auch kann überlegt werden, dass durch die Musik von unangenehmen Gefühlen abgelenkt werden kann, was ebenfalls zu einer Steigerung des Wohlbefindens beiträgt. Ein Nachlassen der Effekte zeigte sich rund vier Wochen nach Beendigung der Intervention. [91][512][522]. Diese non-invasive und kostengünstige Therapieoption zeigt einen positiven Effekt auf die kognitive Funktion, es zeigt sich eine Minderung von Symptomen einer Depression bei Menschen mit dementiellen Erkrankungen. Dies im speziellen bei Personen mit milden oder moderaten neurokognitiven Erkrankungen [91].

Es erscheint sinnvoll, neben der frühzeitigen pharmakologischen Therapie der Symptome einer Depression und neurodegenerativen Erkrankung auch nicht-pharmakologische Ansätze zu beachten. Hierdurch könnten Arzneimittelnebenwirkungen vermieden, potenziell geringere Dosen an Medikamenten/ weniger verschiedene Medikamente benötigt, eine Hospitalisierung und damit potenziell auch die Progression der Erkrankung verzögert werden [33].

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign und Charakterisierung des untersuchten Kollektivs

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Aktenstudie von Patient*innen, die im Zeitraum 01.01.2018 bis 31.12.2019 im Rahmen eines stationären oder ambulanten Aufenthaltes in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität des Saarlandes erstmalig die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung erhielten.

Durch die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Studienkollektiv von N=330 Personen.

3.2 Neurodegenerative Erkrankung

3.2.1 Einschlusskriterien neurodegenerative Erkrankung

Nach Analyse, insbesondere unter Berücksichtigung der Diagnosen der ärztlichen Entlassungsberichte, wurden folgende neurodegenerative Erkrankungen erhoben und entsprechend gruppiert. Maßgebend für die Gruppenzuordnung war die aktuellste Hauptdiagnose. Die ICD-10-Diagnosen entsprechen der Definition des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information ([72]).

- Demenz bei Alzheimerkrankheit, (AD), ICD-10: F00.0*, F00.1*, F00.2*, G30.0+, G30.1+, G30.8+, G30.9+
- Mild Cognitive Impairment, (MCI), ICD-10: F06.7, U51.0, MMST 20-25 Punkte
- Andere Demenzen, bestehend aus:
 - Frontotemporale Demenz, (FTD) ICD-10: F02.0, G31.0
 - Vaskuläre Demenz, (VaD) ICD-10: F01.0, F01.1, F01.2, F01.3, F01.8, F01.9
 - Demenz bei primärem Parkinsonsyndrom, (PDD), ICD-10: F02.3, G20.00, G20.10
 - Lewy-Body-Demenz, (LBD) ICD-10: G31.82
 - Demenzen unklarer Genese ICD-10: F03, Diagnosen von mehr als einer neurodegenerativen Erkrankung aus verschiedenen Diagnosegruppen

3.2.2 Definition Erstdiagnose einer neurodegenerativen Erkrankung

In der Vorgeschichte der Patient*innen finden sich keine Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung oder Antidementiva durch eine Fachärzt*in Psychiatrie und/oder Neurologie.

3.2.3 Ausschlusskriterien neurodegenerative Erkrankung

Folgende Erkrankungen führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Bekanntes Schädelhirntrauma

- Vorliegen eines Korsakow-Syndroms
- Dementielles Syndrom durch Vitamin-B-12-Mangel

3.3 Depression

Die gebildete Studienpopulation wurde nun anhand der Kriterien einer bestehenden Depression in zwei Gruppen eingeteilt:

Eine Gruppe mit Patient*innen, die zu dem Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose der neurodegenerativen Erkrankung die Kriterien einer bestehenden Depression erfüllten und eine Gruppe mit Patient*innen, bei denen keine Depression bestand.

Die Definition einer bestehenden Depression ergab sich wie folgt:

- ICD-10: F31.- (bipolare affektive Störung)
- ICD-10: F32.- (Depressive Episode)
- ICD-10: F33.- (Rezidivierende depressive Episode)
- ICD-10: F34.- (anhaltende affektive Störung)
- ICD-10: F39.- (nicht näher bezeichnete affektive Störung)
- ICD-10: F43.2 (Anpassungsstörung)
- ICD-10: F06.3 (organische affektive Störung)
- BDI-II >13 Punkte
- Antidepressiva in dem aktuellen Medikationsplan
- Bestehende Suizidalität
- Hinweise in der Anamnese aus dem aktuellen Arztbrief

3.4 Soziodemographische Beschreibung des Kollektivs

Es erfolgte die Erfassung weiterer Informationen/Daten zur Erweiterung der Charakterisierung des Patient*innenkollektivs. Folgende Informationen wurden entsprechend den Angaben in den Arztbriefen erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Wohnsituation vor und nach dem Klinikaufenthalt
- Grund für die initiale Vorstellung
- Vorbestehende neurodegenerative Erkrankungen und Depressionen innerhalb der Familie

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 27.0.1.

Die Häufigkeiten in den Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf Verteilungsunterschiede geprüft und ihre Häufigkeitsverteilung grafisch dargestellt.

Die Anwendung des χ^2 -Tests bot sich im Rahmen dieser Studie an, um Verteilungsunterschiede der Anteile bestehender Depression zwischen den drei oben definierten Gruppen

der neurodegenerativen Erkrankungen zu testen. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest kann eingesetzt werden, um statistische Unabhängigkeit zweier nominal- oder ordinalskalierten Variablen darzustellen, Korrelationskoeffizienten vorherzusagen und um erwartete und beobachtete Häufigkeitsverteilungen in einer nominalskalierten Variablen zu vergleichen [497].

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

4.1.1 Soziodemographische Deskription der Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich aus N=330 Patient*innen zusammen. Davon sind 53,3% (n=176) weiblich und 46,7% (n=154) männlich. Im Mittel beträgt das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung 75,9 Jahre. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Patientinnen lag 3,2 Jahre über dem der männlichen Patienten (vgl. Tabelle 1). Die Durchführung des Chi-Quadrat-Testes ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Alter und Geschlecht, $\chi^2(50) = 63,261$, $p = .099$, $\varphi = .438$.

*75,2% (n=248) der Patient*innen lebten vor der Aufnahme in die Klinik in Gesellschaft anderer Personen. Dieser Wert steigerte sich nach der Entlassung auf 79,4% (n=262) (vgl.*

Tabelle 2).

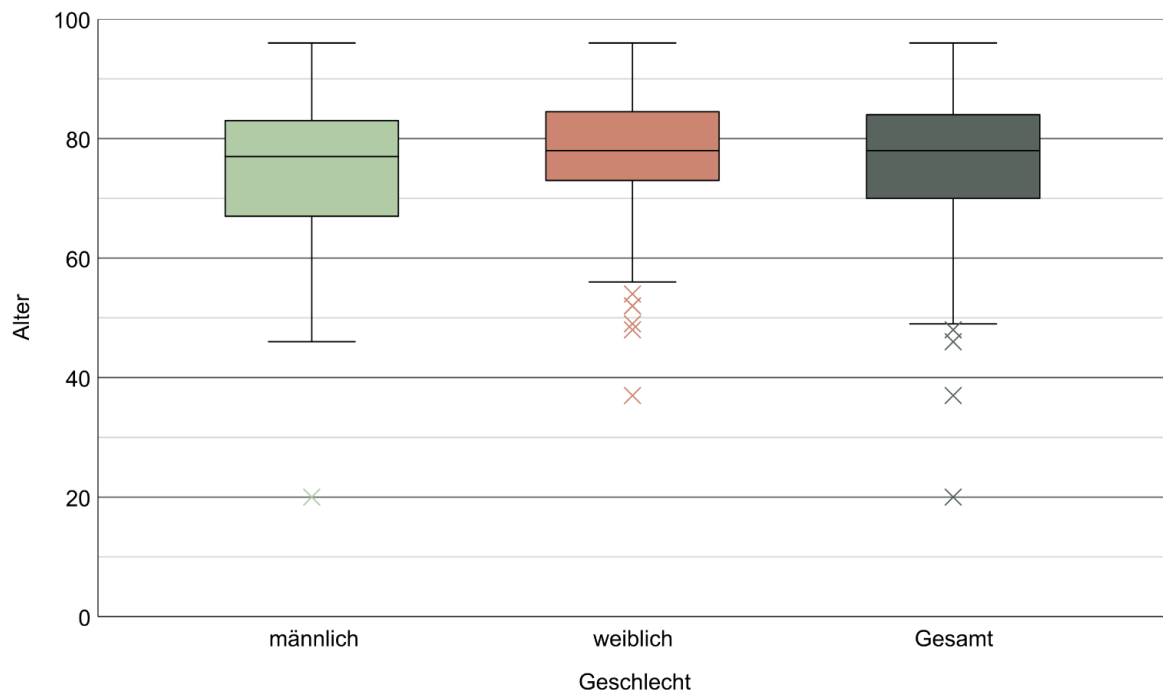


Tabelle 1: Altersverteilung der Studienpopulation.

„In Gesellschaft“ ist hier definiert als das Zusammenleben mit anderen Personen in einem Haushalt, z.B. Partner*in, Familienmitgliedern, Pflegepersonal oder in einer Einrichtung des betreuten Wohnens. Insgesamt fanden sich für 10,9% (n=36) der Patient*innen Veränderungen in den Angaben zu der Wohnsituation zwischen Aufnahme und Entlassung. Von diesen n=36 Patient*innen veränderten sich für 55,6% (n=20) die Angaben zu der Wohnsituation von „alleine“ zu „in Gesellschaft“.

			Anzahl (n)	Anzahl in %
Geschlecht (n)	weiblich		176	53,3
	männlich		154	46,7
Alter (in Jahren)	gesamt	Min.	20	
		Max.	96	
	weiblich	Min.	37	
		Max.	96	
	männlich	Min.	20	
		Max.	96	
Altersgruppen (in Jahren, n)	gesamt	0-64	58	17,6
		65-79	125	37,9
		80-99	147	44,5
	weiblich	0-64	21	11,9
		65-79	74	42,0
		80-99	81	46,0
	männlich	0-64	37	24,0
		65-79	51	33,1
		80-99	66	42,9
Altersgruppen (in Jahren, n) Deutschland	gesamt	0-64		71,0-78,0
		65-79		21,7-22,0
		80-99		6,5- 7,0
Altersverteilung der Patient*innen entsprechend der neurodegenerativen Erkrankungen (in Jahren)	AD	Min.	20	
		Max.	96	
	MCI	Min.	46	
		Max.	95	
	Andere Demenzen	Min.	48	
		Max.	95	
	Unklare Genese	Min.	48	
		Max.	95	
	VaD	Min.	65	
		Max.	91	
	FTD	Min.	53	
		Max.	88	
	PDD	Min.	68	
		Max.	82	
	LBD	Min.	77	
		Max.	82	
Altersverteilung der Patient*innen mit bestehender/keiner Depression (in Jahren)	Keine Depression	Min.	20	
		Max.	96	
	Bestehende Depression	Min.	51	
		Max.	96	
Wohnsituation vor der Aufnahme (n)	Keine Angabe		14	4,2
	Alleine		68	20,6
	In Gesellschaft		248	75,2
Wohnsituation nach der Entlassung (n)	Keine Angabe		25	7,6
	Alleine		43	13,0
	In Gesellschaft		262	79,4

Tabelle 2: Demographische Angaben der Studienpopulation, (Eigene Darstellung)

In Tabelle 2 sind Häufigkeitsverteilungen der Studienpopulation systematisch dargestellt. Dazu gehört die absolute Häufigkeitsverteilung der Geschlechter und deren Altersverteilung.

Eine Zuordnung der Patient*innen zu vorkommenden neurodegenerativen Erkrankungen und deren Altersdurchschnitt. Des Weiteren die Häufigkeitsverteilung der Patient*innen mit bestehender/keiner Depression sowie Deskription der Wohnsituation bei Aufnahme und Entlassung. Es besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen den Variablen Alter und Geschlecht, $\chi^2(50) = 63,261$, $p = .099$, $\varphi = .438$. Für die Auflistung der neurodegenerativen Erkrankungen ist die unklare Genese, VaD, FTD, PDD und LBD eingerückt und dunkel hinterlegt, da sie zusammen die Gruppe der anderen Demenzen bilden. Als Nachweis der Altersassoziation neurodegenerativer Erkrankungen ist auch die Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen für ganz Deutschland in der Darstellung berücksichtigt [451][452].

4.1.2 Vorstellungsgrund

In Abbildung 5 sind die Gründe dargestellt, die initial zu der Vorstellung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie führten.

Für 42,4% (n=140) der Patient*innen wurden Gedächtnisprobleme angegeben.

20,3% (n=67) der Patient*innen stellten sich wegen depressiven Beschwerden vor. Für 2,1% (n=7) der Patient*innen führte eine Kombination aus Gedächtnisproblemen und depressiver Symptomatik zu der Vorstellung.

Eine Ruhelosigkeit im Sinne einer Hinlauftendenz oder Unruhe fand sich für 3% (n=10) der Patient*innen. Verhaltensstörungen, einschließlich solcher im Rahmen eines Alkoholabusus, führten für 4,2% (n=14) der Studienpopulation zu einer psychiatrischen Konsultation.

16,1% (n=53) Patient*innen wurden initial wegen Symptomen eines Delirs, Wahnes oder Verwirrheitszuständen behandelt. Für 6,7% (n=22) der Studienpopulation wurden selbst- oder fremdaggressives Verhalten angegeben. 5,2% (n=17) der Patient*innen wurden auf Grund anderer Ursachen in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie behandelt. Vier dieser Patient*innen wurden aus einer anderen Klinik verlegt, in sieben Fällen wurde kein initialer Vorstellungsgrund angegeben.

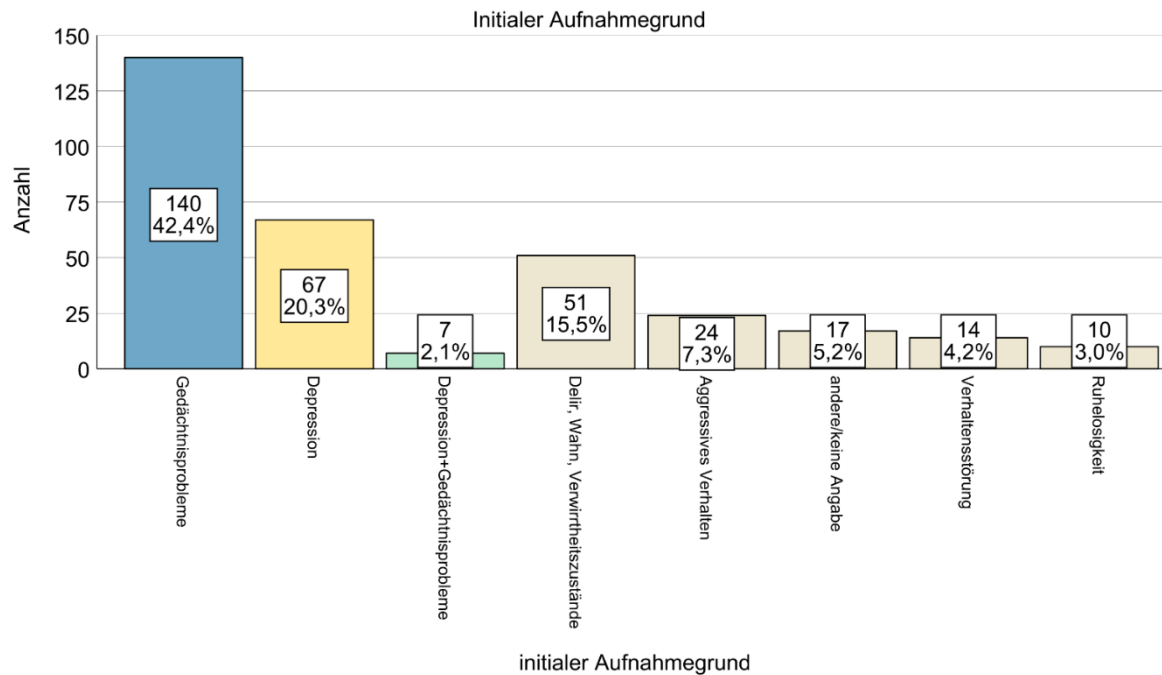


Abbildung 5: Initialer Grund für Vorstellung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

4.1.3 Familiäre Vorbelastung neurodegenerativer Erkrankungen und Depressionen

Das Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen und Depressionen in den Familien der Patient*innen ist in Abbildung 6 dargestellt. Bei diesen Informationen handelt es sich um anamnestische Angaben die durch die Patient*innen mitgeteilt wurden.

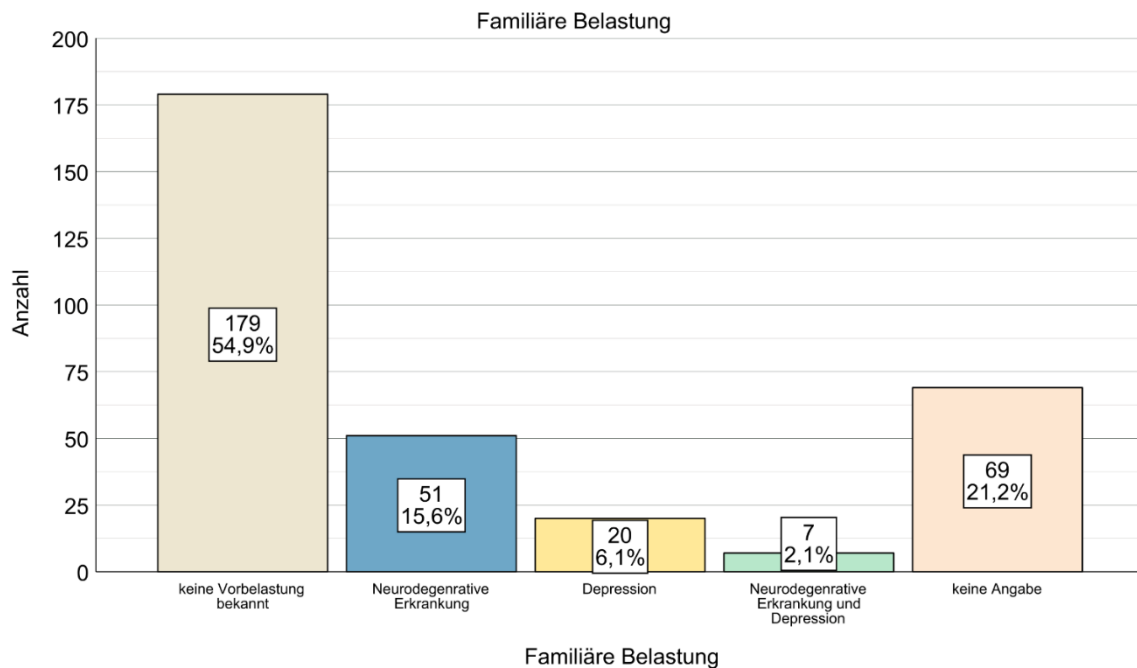


Abbildung 6: Anamnestisch erfasste neurodegenerative Erkrankungen in der Herkunftsfamilie.

In diesem Zusammenhang ist Familie folgendermaßen definiert: (biologische) Großeltern, Eltern, Geschwister sowie eigene Kinder. Von den untersuchten Patient*innen gaben 54,2% (n=179) keine Vorbelastung in der Familie an, 15,6% (n=51) berichteten von neurodegenerativen und 6,1% (n=20) von Fällen von depressiven Erkrankungen.

Für 2,1% (n=7) der Studienpopulation lagen anamnestisch sowohl Fälle neurodegenerativer Erkrankungen als auch Depressionen in der Familie vor. Keine Angaben zu der familiären Vorbelastung fand sich in 21,2% (n=69) der Entlassbriefen.

4.2 Neurodegenerative Erkrankungen

4.2.1 Deskription der neurodegenerativen Erkrankungen

Für die Studienpopulation ergab sich eine Häufigkeitsverteilung der neurodegenerativen Erkrankungen entsprechend Abbildung 6 und Abbildung 7.

Knapp die Hälfte der Patient*innen (47,9%, n=158) erhielt die Diagnose einer AD.

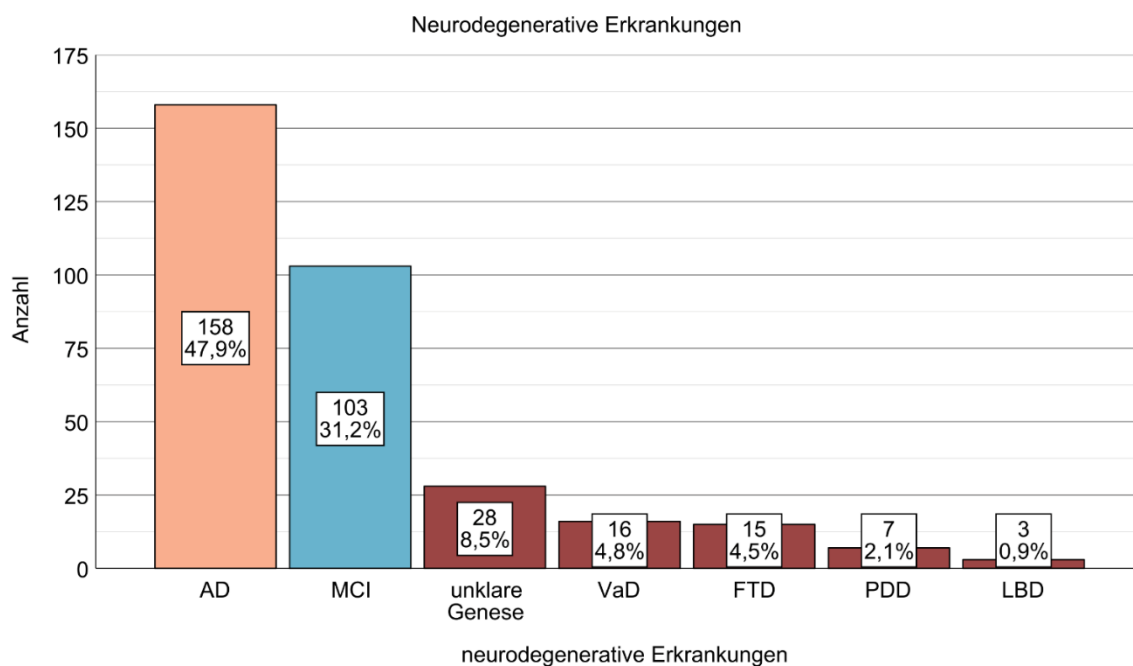


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der neurodegenerativen Diagnosen.

Für 31,2% (n=103) der Studienpopulation trafen die Kriterien eines MCI zu. In 8,6% (n=28) der Fälle wurden die Kriterien einer Demenz unklarer Genese erfüllt, die Diagnose einer VaD ergab sich für 4,8% (n=16) der Patient*innen, bei 4,5% (n=15) wurde eine FTD diagnostiziert. 2,1% (n=7) der Studienpopulation erhielten die Diagnose einer PDD, die einer LBD 0,9% (n=3) (vgl. Tabelle 3).

Aus den oben genannten neurodegenerativen Erkrankungen wurden, entsprechend den Vorgaben in der Methodik, drei Gruppen gebildet: AD, MCI und andere Demenzen. Der Häufigkeitsanteil der Patient*innen mit der Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung aus der Gruppe der anderen Demenzen belief sich auf 20,9% (n=69) der Studienpopulation.

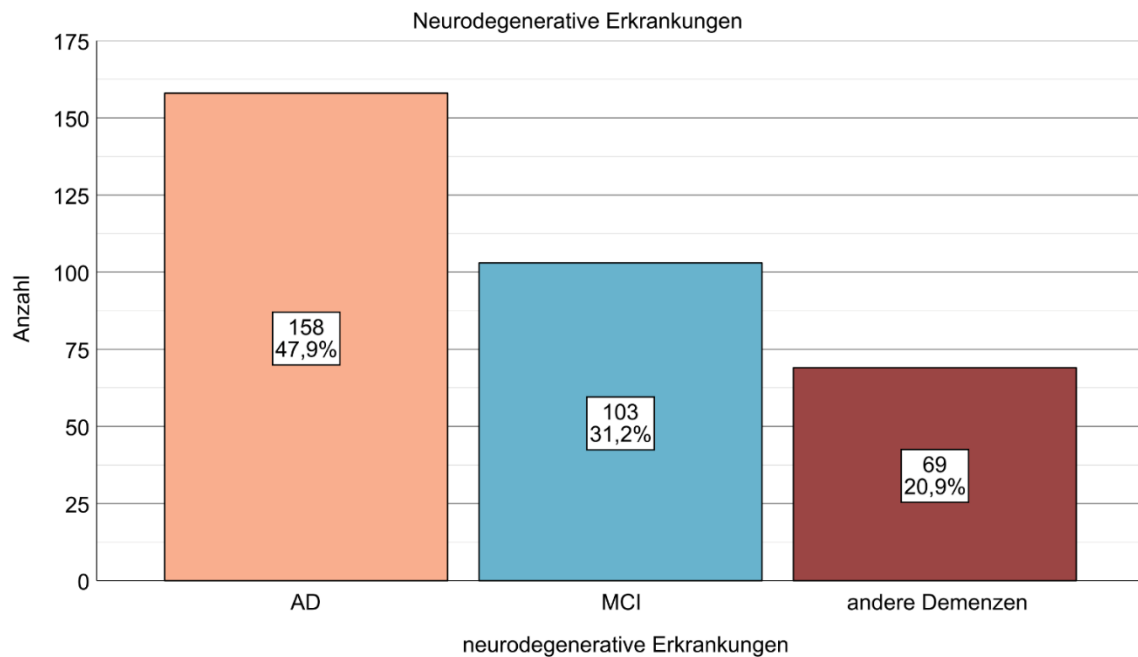


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung Hauptgruppen diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.

Neurodegenerative Erkrankung	Anzahl=n	Anzahl in %
AD	158	47,9
MCI	103	31,2
Andere Demenzen	69	20,9
Unklare Genese	28	8,5
VaD	16	4,8
FTD	15	4,5
PDD	7	2,1
LBD	3	0,9

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.

4.2.2 Verteilung der neurodegenerativen Erkrankungen auf die Altersgruppen

In Tabelle 4 und der Abbildung 9 und Abbildung 10 sind die Altersverteilungen der Patient*innen zu dem Zeitpunkt der Diagnose der jeweiligen neurodegenerativen Erkrankungen dargestellt. Das Alter für Patient*innen mit der Diagnose einer AD lag zwischen 20-96 Jahren mit durchschnittlich 78,3 Jahren. 53,2% (n=84) befanden sich in der Altersgruppe 80-99 Jahre.

Altersverteilung der Patient*innen entsprechend der neurodegenerativen Erkrankungen (in Jahren)	AD	Min.	20
		Max.	96
		Mittelwert	78,3
	MCI	Min.	46
		Max.	95
		Mittelwert	72,1
	Andere Demenzen	Min.	48
		Max.	95
		Mittelwert	76,2
	Unklare Genese	Min.	48
		Max.	95
		Mittelwert	74,7
	VaD	Min.	65
		Max.	91
		Mittelwert	81,3
	FTD	Min.	53
		Max.	88
		Mittelwert	72,5
	PDD	Min.	68
		Max.	82
		Mittelwert	77,3
	LBD	Min.	77
		Max.	82
		Mittelwert	78,7

Tabelle 4: Altersverteilung diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.

Die Altersspanne der Patient*innengruppe, siehe dazu auch Abbildung 9, mit der Diagnose eines MCI lag zwischen 46 und 95 Jahren bei einem Altersdurchschnitt von 72,3 Jahren. Der größte Anteil der Patient*innen mit dieser Diagnose war mit 35,9% (n=37) in der Altersgruppe 65-79 Jahre zu finden. In der Gruppe 80-99 Jahre waren mit 32,0% (n=33) ebenso viele, wie in der Altersgruppe 0-64 Jahre, 32,0% (n=33).

Innerhalb Diagnosegruppe der anderen Demenzen lag das Alter der Patient*innen zwischen 48 und 95 Jahren bei einem Mittelwert von 76,14 Jahren. Die jüngste und älteste Person in dieser Gruppe erhielten jeweils die Diagnose einer Demenz unklarer Genese. 43,5% (n=30) der Patient*innen dieser Gruppe waren zu dem Zeitpunkt der Diagnose zwischen 80-99 Jahre alt, 43,5% (n=30) zwischen 65-79 Jahren.

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test zwischen den Variablen Altersgruppe und neurodegenerative Erkrankung durchgeführt. Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(4) = 25,055$, $p < ,001$, $\varphi = .276$.

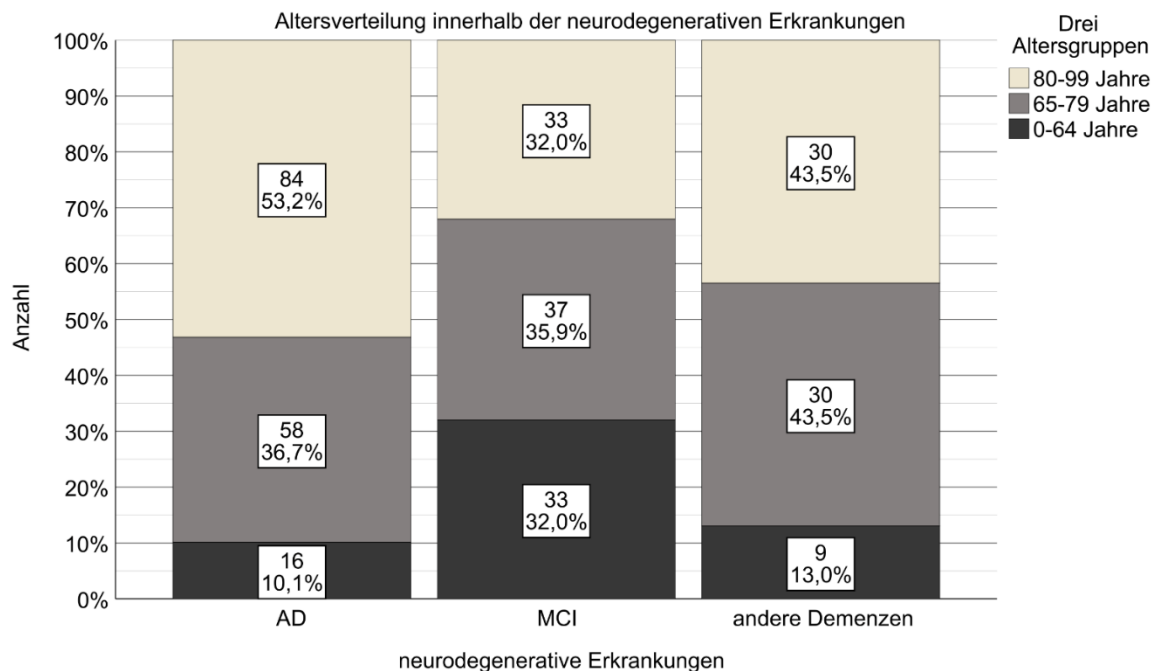


Abbildung 9: Altersgruppenverteilung innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen.

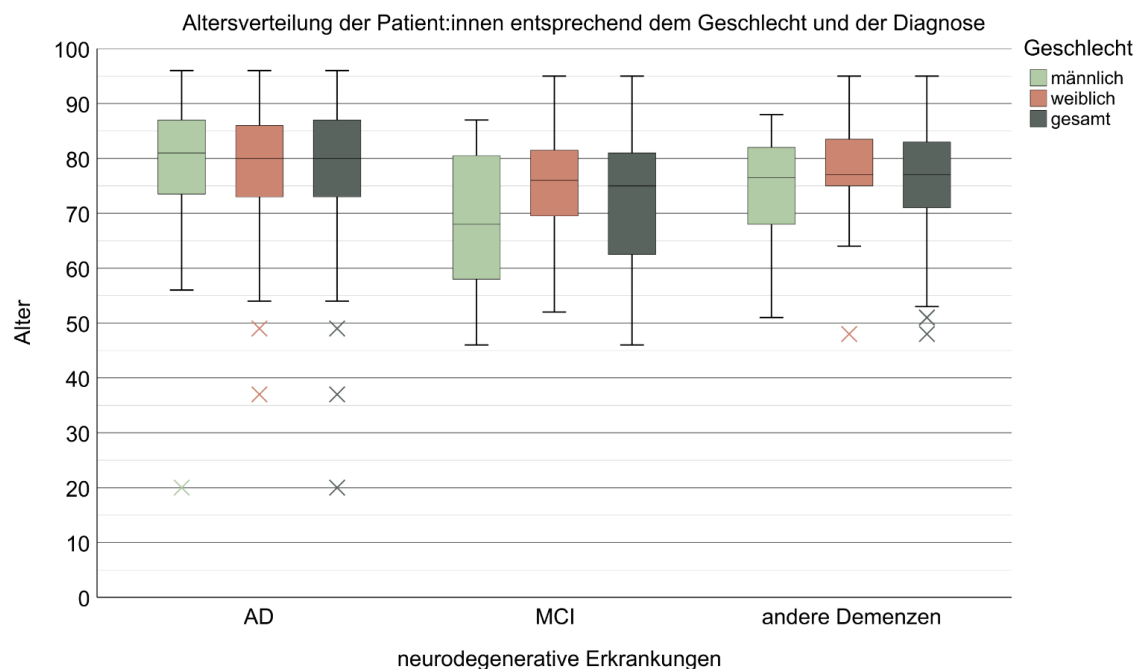


Abbildung 10: Geschlechtergetrennte Altersverteilung diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.

4.3 Depression

4.3.1 Deskription der Variablen - bestehende Depression

Die Kriterien einer bestehenden Depression zu dem Zeitpunkt der Untersuchung wurden von 53,3% (n=176) der Patient*innen erfüllt. Differenziert nach dem Geschlecht bestand in der Gruppe der männlichen Patienten bei 51,9% (n=80) eine Depression, in der Gruppe der weiblichen Patientinnen ergab sich hierfür ein Anteil von 54,5% (n=96) (vgl. Tabelle 5 und Abbildung 11). Es wurde der Chi-Quadrat-Test zwischen den Variablen Geschlecht und bestehende Depression durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(1) = ,223$, $p = .637$, $\varphi = .026$.

	Bestehende Depression		Keine Depression		Gesamt
	Anzahl = n	Anzahl in %	Anzahl = n	Anzahl in %	
Gesamt	176	53,3	154	46,7	330
Weiblich	96	54,5	80	45,5	176
Männlich	80	51,9	74	48,1	154

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Patient*innen mit einer bestehenden/ keiner Depression.

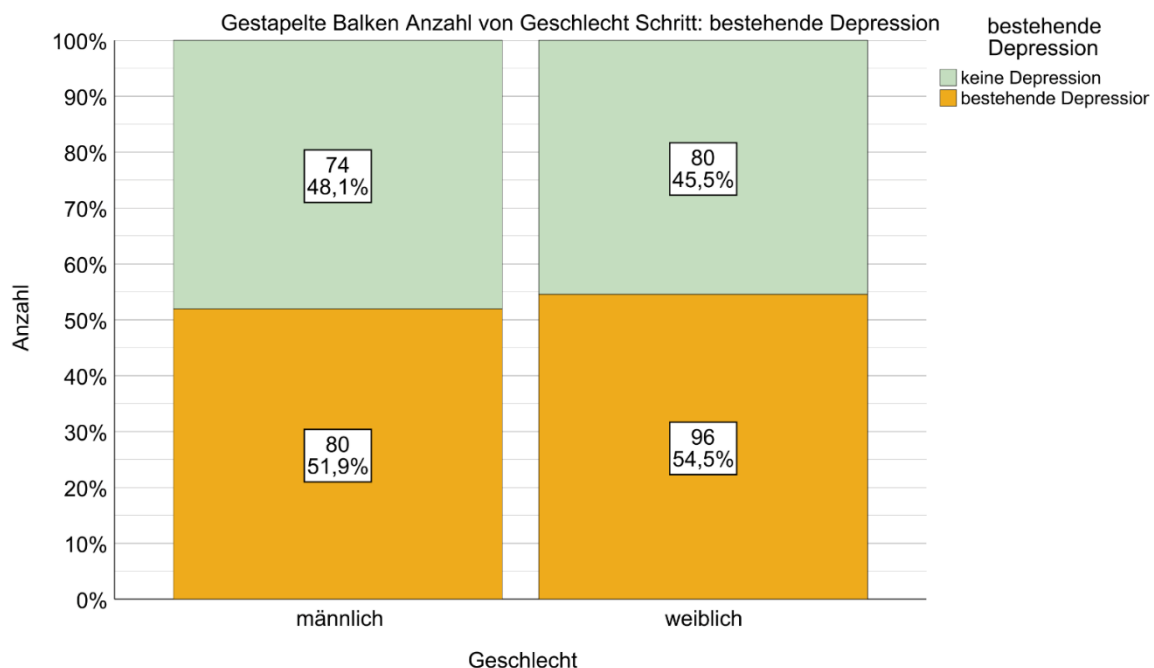


Abbildung 11: Männliche & weibliche der Patient*innen mit einer bestehenden/keiner Depression.

4.3.1.1 Antidepressiva

Die in Tabelle 6 aufgelisteten Antidepressiva fanden sich in den Dokumenten der Patient*innen.

Es fanden sich Medikamente aus insgesamt acht Wirkstoffgruppen, wobei mit vier Medikamenten die Wirkstoffgruppe der SSRI am häufigsten vertreten war.

Wirkstoffgruppe	Name
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin
	Opipramol
	Doxepin
Tetrazyklische Antidepressiva (präsynaptische Alphablocker)	Mirtazapin
	Maprotilin
SSRI (Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)	Citalopram
	Escitalopram
	Sertralin
	Fluoxetin
SSNRI (selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer)	Venlafaxin
Lithium	Lithium
5HT2C-Antagonisten (Melatonin-Analoga)	Valdoxan (Agomelatin)
Atypische Neuroleptika	Quetiapin
SSRI und 5HT2C-Antagonist (nicht klassifizierte Antidepressiva)	Trazodon

Tabelle 6: Auflistung der laut Entlassbrief verschriebenen Medikamente.

4.3.1.2 Beck Depressions-Inventar II (BDI-II)

48 Patient*innen führten den BDI-II Selbsttest im Rahmen ihrer Vorstellung in der Klinik durch. Die erreichten Punktzahlen in dem BDI-II lassen Rückschlüsse auf den Schweregrad einer bestehenden Depression ziehen. Dabei bedeutet eine Punktzahl 0-13 keine Depression (bzw. eine klinisch unauffällig oder remittiert), 13-19 Punkte entsprechen einem leichten depressiven Syndrom, 20-28 Punkte einem mittelgradigen depressiven Syndrom und 29-63 Punkte einem schweren depressiven Syndrom [251][327]. In Abbildung 12 sind die so ermittelten Punktzahlen dargestellt, die niedrigste 1 Punkt (klinisch unauffällige oder remittierte Depression), die höchste 39 Punkte (schweres depressives Syndrom).

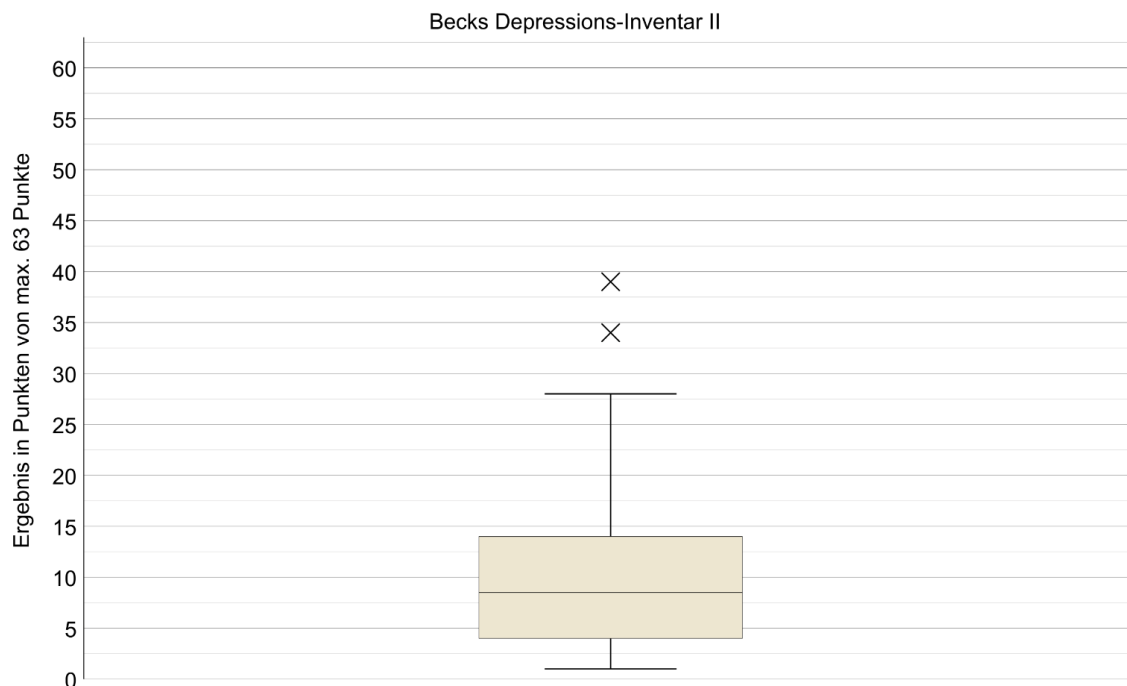


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung nach Beck Depressions-Inventar II.

4.3.1.3 Bestehende Depression innerhalb der Altersgruppen

Wie in Abbildung 13 zu erkennen, nahm der Anteil der Patient*innen mit bestehender Depression innerhalb der Studienpopulation mit den steigenden Altersgruppen ab. In der Altersgruppe 0-64 Jahre lag er bei 62,1% (n=36), bei Patient*innen zwischen 65-79 Jahren bei 56% (n=70), in der Altersgruppe 80-99 Jahre bei 47,6% (n=70). Es wurde ein Chi-Quadrat-Test zwischen den Variablen Altersgruppe und bestehende Depression durchgeführt. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 4,064$, $p = .131$, $\phi = ,111$.

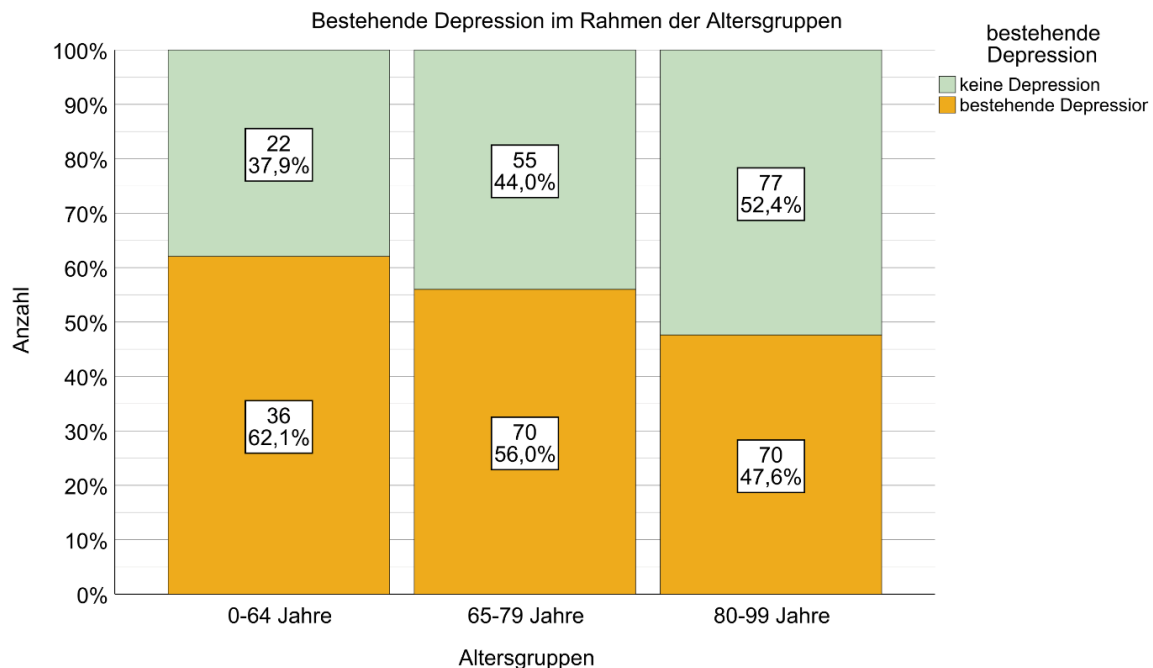


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung innerhalb von Altersgruppen mit/ohne Depression.

4.4 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

4.4.1 Deskription der MMST-Ergebnisse in der Studienpopulation

Der MMST kann im Rahmen der Diagnostik einer neurodegenerativen Erkrankung, speziell Alzheimerdemenzen eingesetzt werden, um einer Orientierung für die Schwere der Erkrankung zu gewinnen. In der deutschen S3-Leitlinie „Demenzen“ werden die erzielten Punkte folgendermaßen eingeteilt: 0-9 Punkte= schwere Alzheimererkrankung, 10-19 Punkte= moderate/mittelschwere Alzheimererkrankung, 20-26 Punkte= leichte Alzheimererkrankung, 27-30 Punkte unauffälliges Testergebnis [114].

In dieser Studie wird die Studienpopulation entsprechend den erreichten Punktzahlen in vier Gruppen unterteilt (0-9, 10-19, 20-27, 28-30 von maximal 30 Punkten). Die jeweiligen Cut-off-Werte sind entsprechend der oben genannten S3-Leitlinie gewählt. Der Cut-Off bei einer Punktzahl 27 von wird entsprechend der Empfehlung von O'Bryant et al. [337] gesetzt. Die-

ser Cut-Off-Wert bietet sich an, um bei Menschen mit hohem Bildungsstand falsch-negative Werte zu vermeiden.

Für 79,7% (n=263) der Patient*innen finden sich in den Entlassbriefen Ergebnisse eines MMST (vgl. Abbildung 14). Von diesen Patient*innen erzielten 3,8% (n=10) ein Ergebnis entsprechend einer schweren Demenz (0-9 Punkte), der moderaten Demenz (10-19 Punkte) können 23,2% (n=61) Patient*innen zugeordnet werden. Der mit 55,1% (n=145) größte Anteil der getesteten Patient*innen schloss den MMST mit einem Ergebnis entsprechend einer leichten Demenz (20-27 Punkte) ab. 17,9% (n=47) der getesteten Patient*innen erzielten ein Ergebnis zwischen 28-30 Punkten, was einem unauffälligen Ergebnis entspricht.

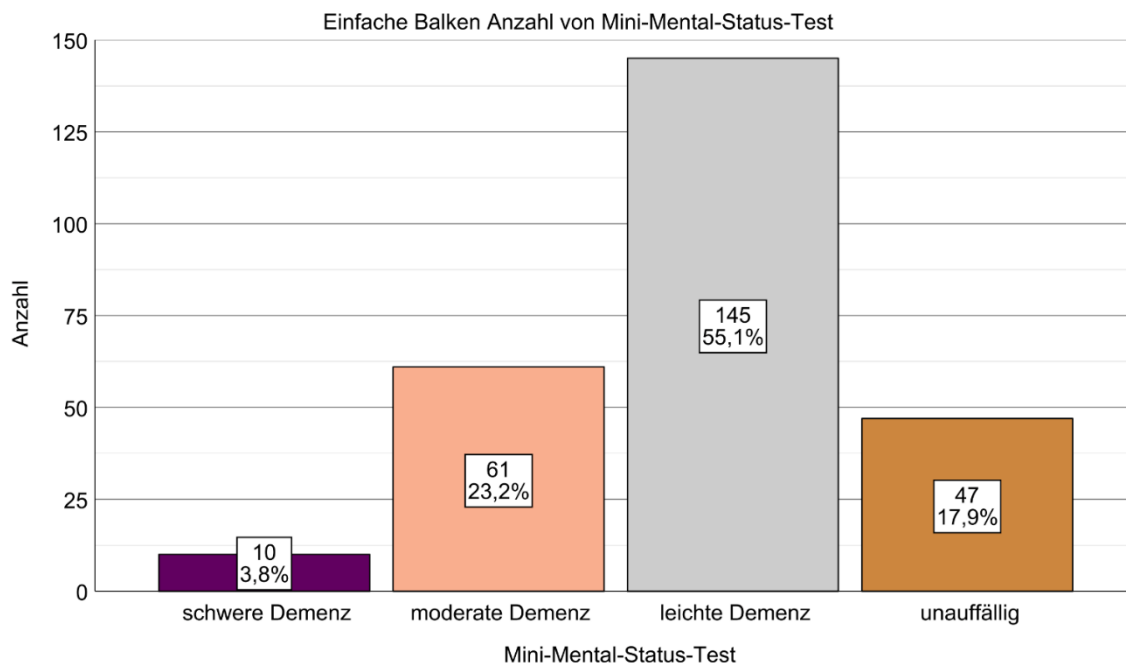


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der im MMST erzielten Punktzahlen.

4.4.2 MMST-Ergebnisse im Rahmen einer bestehenden Depression

In Abbildung 15 ist der Zusammenhang der erreichten Punkte im Rahmen des MMST und einer bestehenden Depression in dieser Studienpopulation veranschaulicht.

Für 20,0% (n=2) der Patient*innen, deren Ergebnis einer schweren Demenz (0-9 Punkte) entspricht besteht eine diagnostizierte Depression. In der Gruppe mit dem Ergebnis einer moderaten Demenz (10-19 Punkte) liegt dieser Anteil bei 41,0% (n=25). 62,1% (n=90) der Patient*innen, deren Ergebnis einer leichten AD entspricht (20-27 Punkten), erfüllen Kriterien einer bestehenden Depression. In der Gruppe mit einem unauffälligen Punkteergebnis (28-30 Punkte) sind dies 57,4% (n=27). Ein Chi-Quadrat-Test zwischen den Variablen MMST-Ergebnisse und bestehende Depression weist einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen nach: $\chi^2(3) = 12,814$, $p = .005$, $\varphi = ,221$.

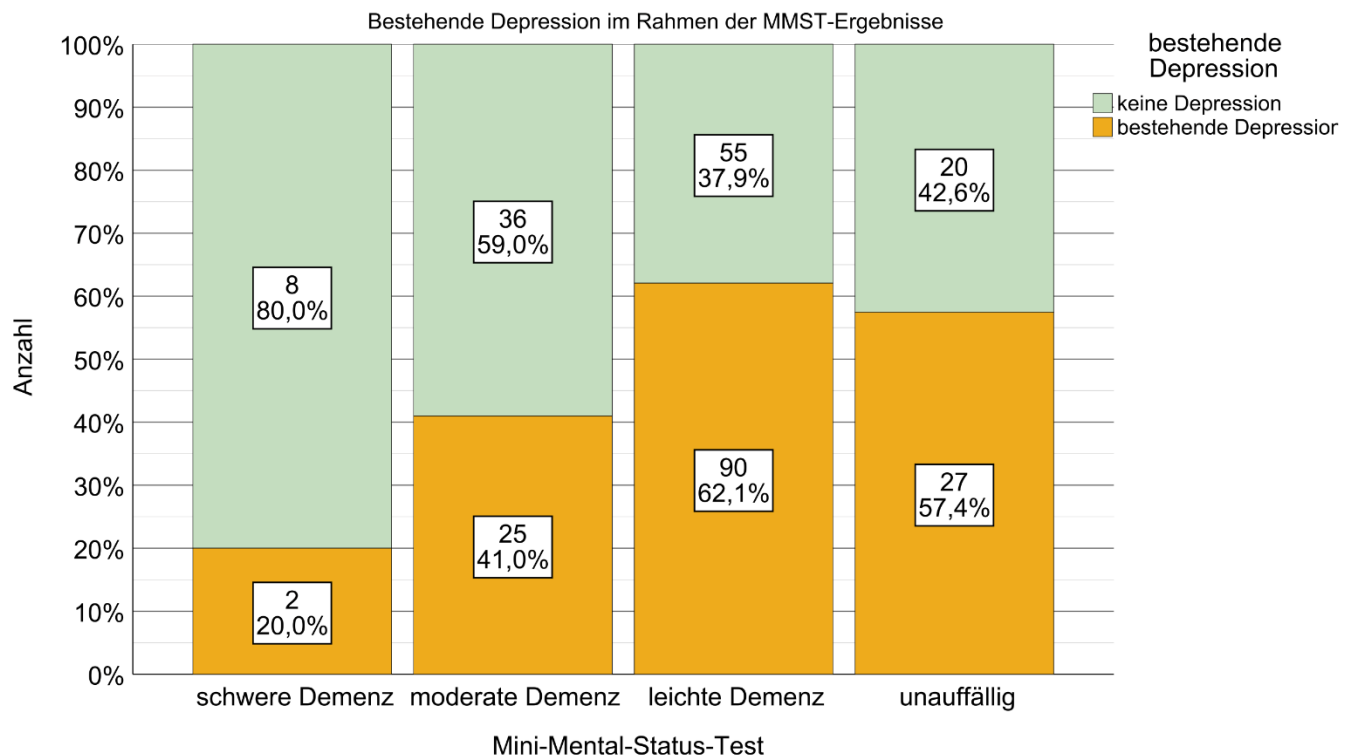


Abbildung 15: Häufigkeit MMST Ergebnisse mit/ohne Depression.

4.4.3 MMST-Ergebnisse im Rahmen der neurodegenerativen Erkrankungen

In der Abbildung 16 und Abbildung 17 sind die Verteilungen der Punktzahlen des MMST und der neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gesetzt. Es zeigt sich, dass innerhalb der Punktzahlen, deren Ergebnisse einer schweren, moderaten oder leichten Demenz entsprechen (0-9, 10-19 und 20-27 Punkte) jeweils Patient*innen mit der Diagnose einer AD den größten Anteil ausmachen. In der Gruppe mit einem unauffälligen Ergebnis (28-30 Punkte) haben 80,9% (n=38) der Patient*innen die Diagnose eines MCI (vgl. Abbildung 16).

Werden die drei Gruppen der neurodegenerativen Erkrankungen betrachtet, so ergibt sich im MMST für die AD und das MCI für mindestens 50% der Patient*innen eine Punktzahl entsprechend einer leichten Demenz (20-27 Punkte) (vgl. Abbildung 17).

Ein Chi-Quadrat-Test zwischen den Variablen MMST-Ergebnis und neurodegenerativen Erkrankungen weist einen statistisch signifikanten Zusammenhang nach, $\chi^2(6) = 85,790$, $p < ,001$, $\varphi = ,571$.

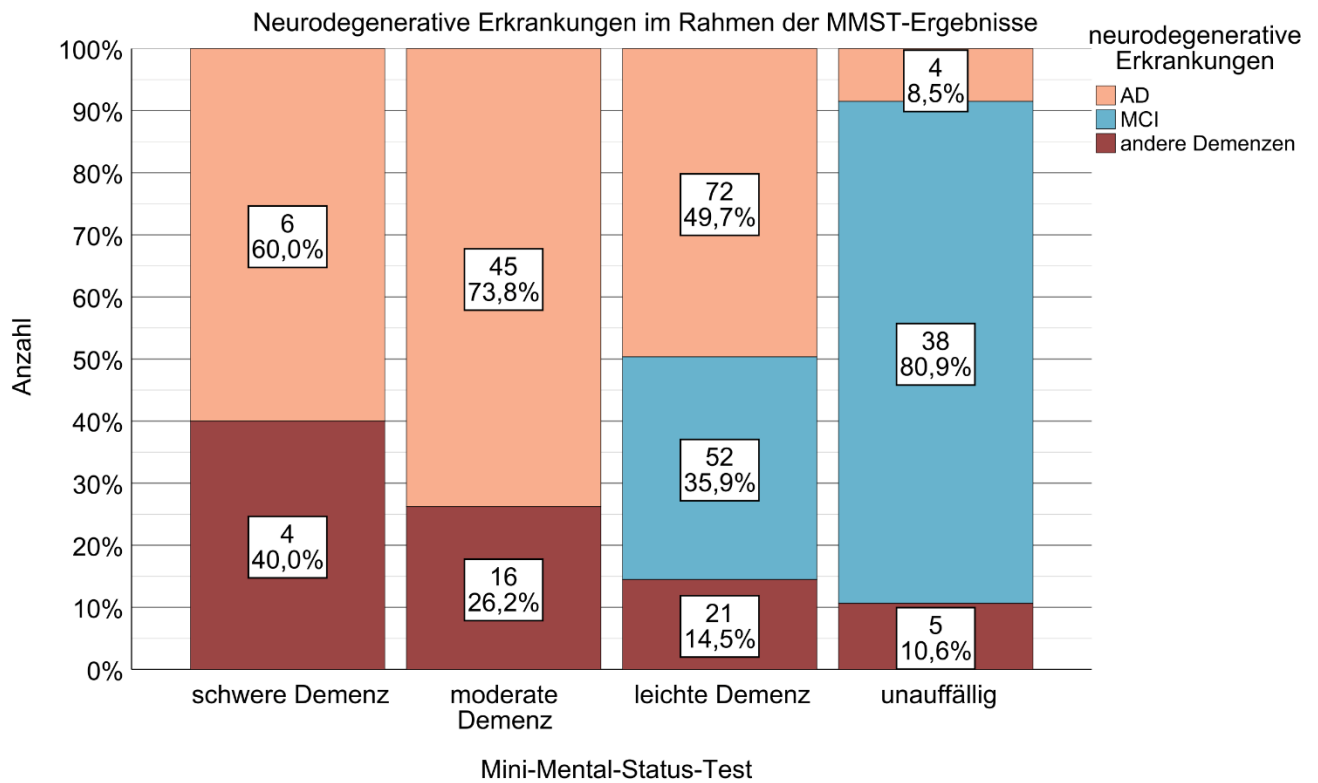


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung MMST Ergebnisse und neurodegenerative Erkrankung.

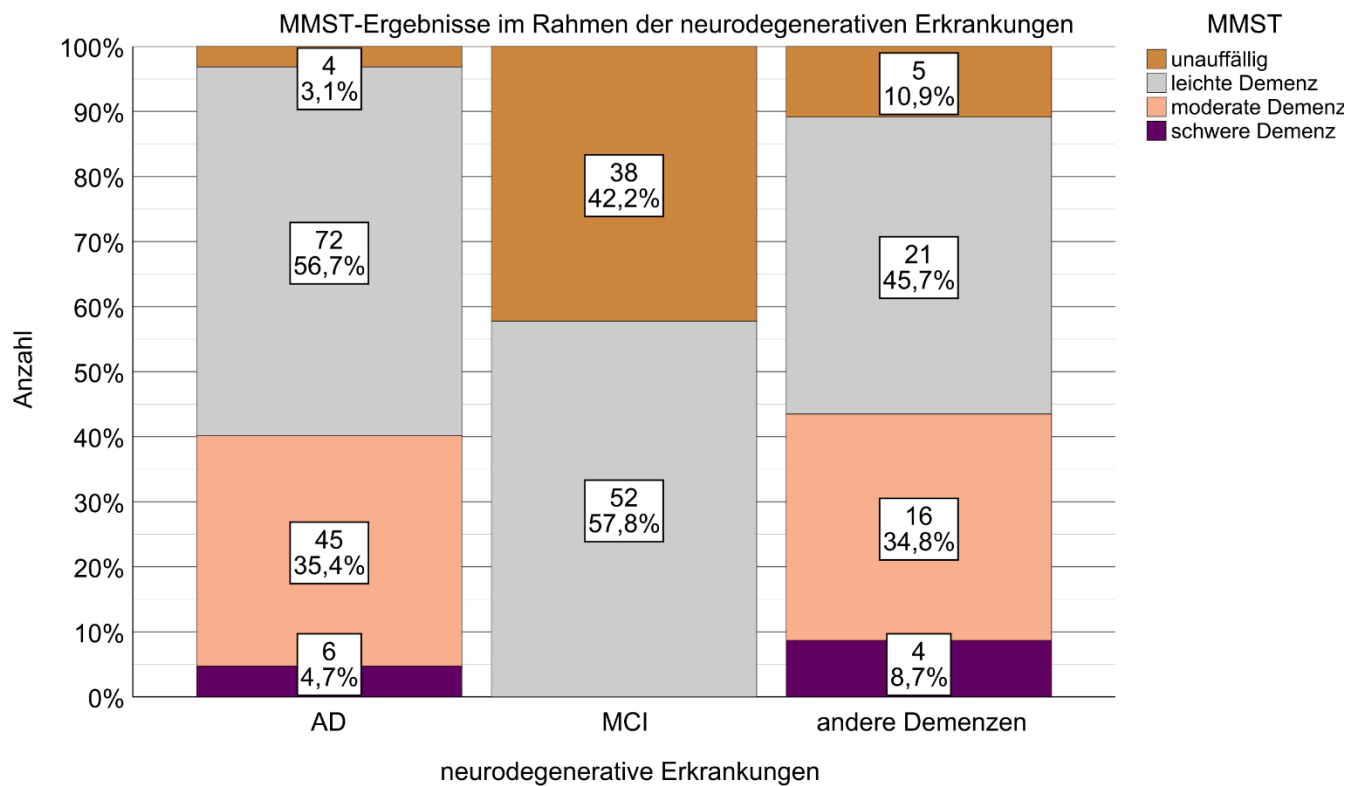


Abbildung 17: Häufigkeitsanteile der erzielten MMST-Ergebnisse an den neurodegenerativen Erkrankungen.

4.5 Anteile bestehender Depression innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen

Dieser Abschnitt beantwortet die Fragestellung der Arbeit:

Bestehen zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose Verteilungsunterschiede zwischen den Diagnosegruppen einer AD, einem MCI und andere Demenzen im Hinblick auf darauf, ob die Kriterien für das Bestehen einer Depression erfüllt sind oder nicht? (Eine Aktenstudie in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum des Saarlandes der Jahre 2018/2019.)

Zur Visualisierung dieser Fragestellung sei auch auf die Abbildung 18 und die Tabelle 6 verwiesen, die hier einen Überblick bieten.

Für 43,7% (n=69) der Patient*innen, die die Diagnose einer AD erhielten, treffen zu dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der neurodegenerativen Erkrankung auch Kriterien einer Depression zu. Bei 56,3% (n=89) der Patient*innen mit der Diagnose einer AD kann zu diesem Zeitpunkt keine bestehende Depression festgestellt werden.

Bei Patient*innen mit der Diagnose eines MCI liegt der Anteil derer mit entsprechenden Kriterien einer bestehenden Depression bei 61,2% (n=63), für 38,8% (n=40) besteht zu diesem Zeitpunkt keine Depression.

Innerhalb der nächsten Gruppe, die sich aus Patient*innen mit einer Diagnose aus der Gruppe der anderen Demenzen zusammensetzt, erfüllen für 63,8% (n=44) die Kriterien einer Depression. Für 36,2% (n=25) der Patient*innen dieser Gruppe trafen keine dieser Kriterien zu. Ein Chi-Quadrat-Test zwischen den Variablen bestehende Depression und neurodegenerative Erkrankung ergibt einen statistisch signifikanten Zusammenhang: $\chi^2(2) = 11,484$, $p = ,003$, $\varphi = ,187$. (vgl. Abbildung 18)

Als weitere Variable wurde das Geschlecht erfasst. Mit dieser Variablen wird untersucht, ob sich die statistisch signifikante Abhängigkeit der Depression und der neurodegenerativen Erkrankung voneinander innerhalb der beiden Geschlechter reproduzieren lässt. Dazu wurde ein Chi-Quadrat-Test zwischen den Variablen Geschlecht und bestehende Depression durchgeführt.

Für die weiblichen Patientinnen gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 11,709$, $p = ,003$, $\varphi = ,258$. (vgl. Abbildung 19).

Für die männlichen Patienten lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen, $\chi^2(2) = 2,324$, $p = ,313$, $\varphi = ,123$. (vgl. Abbildung 21).

In Tabelle 7 wird die Häufigkeitsverteilungen der bestehenden Depression für die sieben erfassten neurodegenerativen Erkrankungen veranschaulicht. Dazu sind neben der AD und

dem MCI die Verteilungen für die FTD, VaD, unklare Genese, LBD und PDD dargestellt. Besonders hingewiesen sei erneut auf den statistisch signifikanten Zusammenhang der Variablen bestehende Depression und neurodegenerative Erkrankung (MCI, AD, andere Demenzen), $\chi^2(2) = 11,484$, $p = ,003$, $\varphi = ,187$.

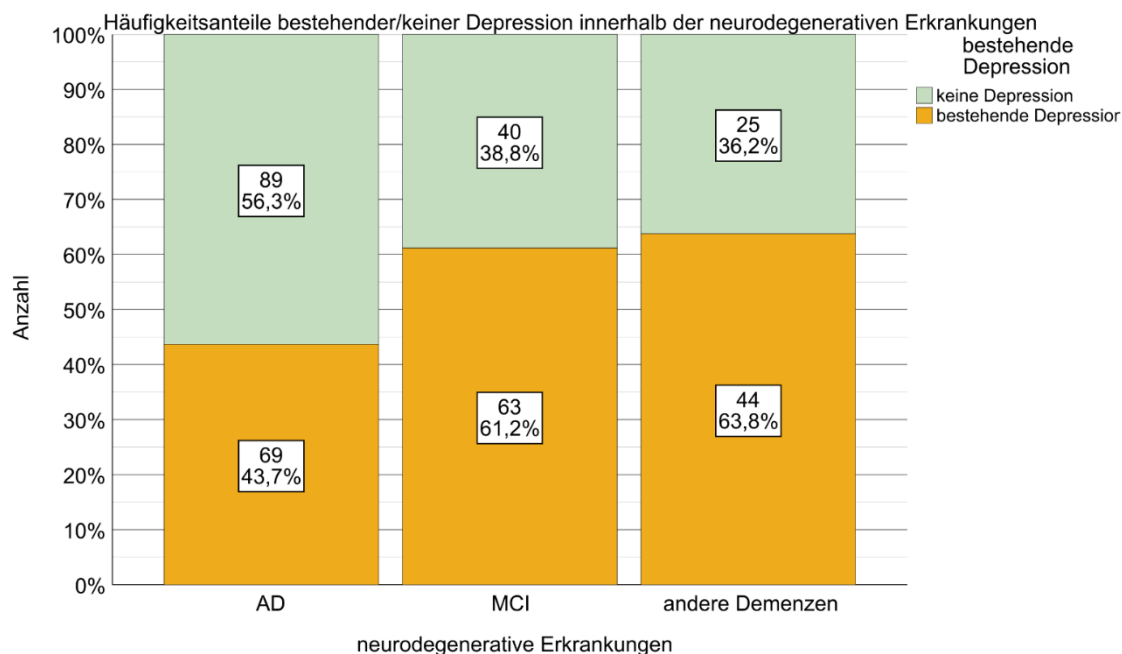


Abbildung 18: Patient*innen neu diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankung bei bestehender Depression.

Neurodegenerative Erkrankung	Bestehende Depression		Keine Depression	
	Anzahl (n)	Anzahl in %	Anzahl (n)	Anzahl in %
AD	69	43,7	89	56,3
MCI	63	61,2	40	38,8
Andere Demenzen	44	63,8	25	36,2
Unklare Genese	18	64,3	10	35,7
VaD	10	62,5	6	37,5
FTD	7	46,7	8	53,3
PDD	6	85,7	1	14,3
LBD	3	100	0	0

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Patient*innen mit einer bestehenden/keiner Depression auf die diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen.

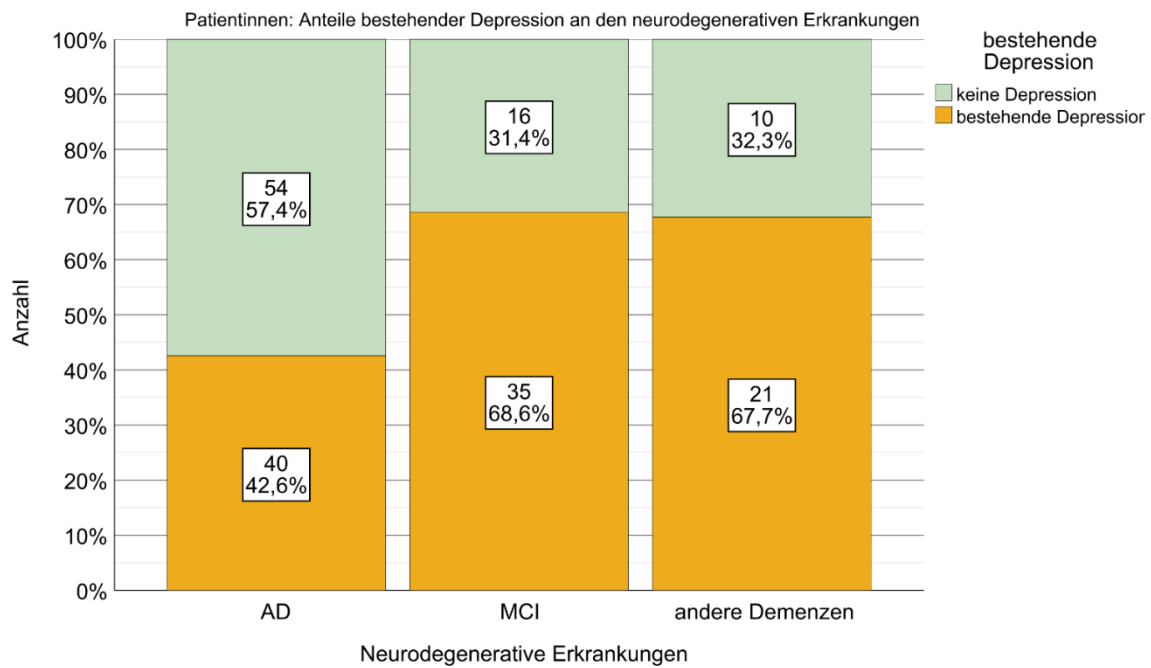


Abbildung 19: Anteile der Patientinnen mit bestehender/keiner Depression an den neurodegenerativen Erkrankungen, es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 11,709$, $p = ,003$, $\varphi = ,258$.

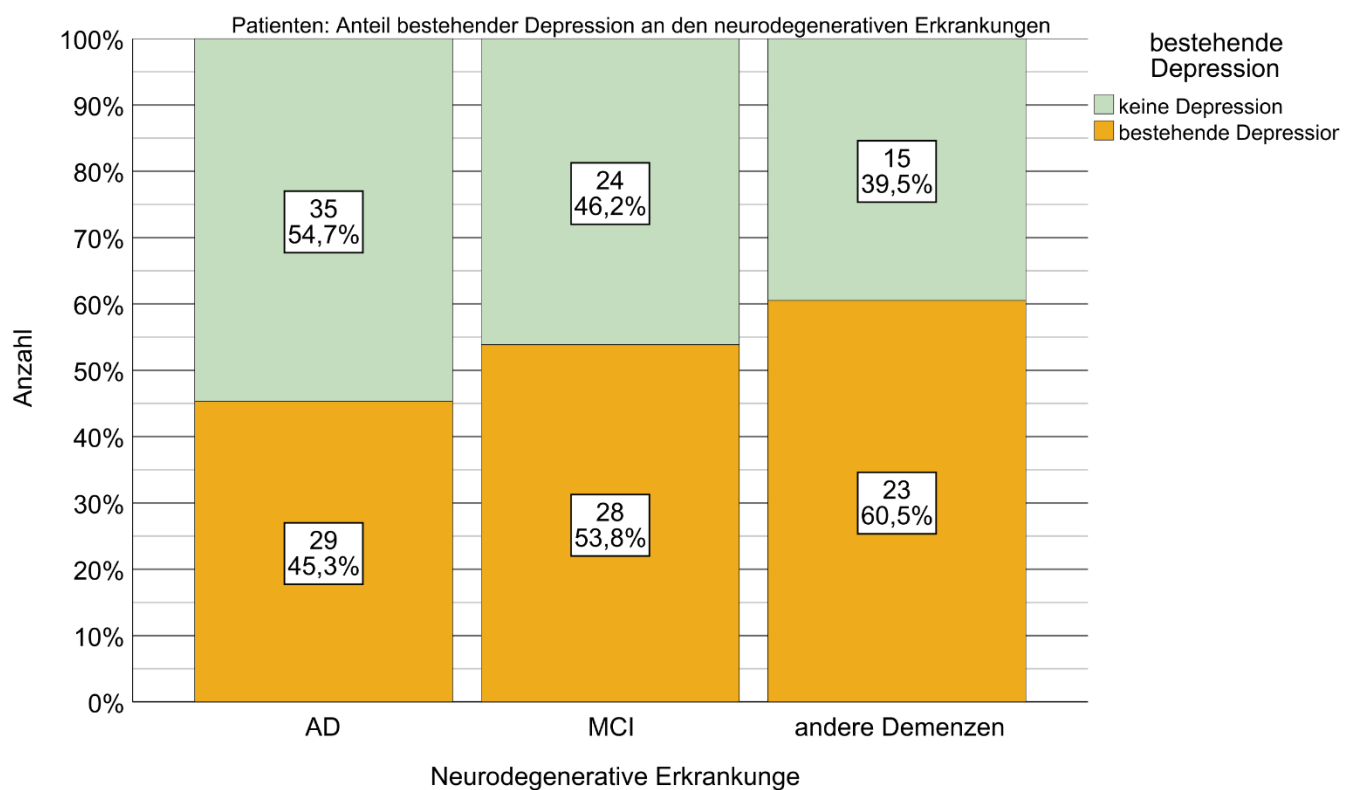


Abbildung 20: Anteile der Patienten mit bestehender/keiner Depression an den neurodegenerativen Erkrankungen, es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 2,324$, $p = ,313$, $\varphi = ,123$.

Neurodegenerative Erkrankung	Bestehende Depression				Keine Depression			
	weiblich		männlich		weiblich		männlich	
	Anzahl (n)	Anzahl in %	Anzahl (n)	Anzahl in %	Anzahl (n)	Anzahl in %	Anzahl (n)	Anzahl in %
AD	40	42,6	29	45,3	54	57,4	35	54,7
MCI	35	68,6	28	53,8	16	31,4	24	46,2
Andere Demenzen	21	67,7	23	60,5	10	32,3	15	39,5

*Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Patient*innen mit einer bestehender/keiner Depression auf die diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen, nach Geschlechtern getrennt.*

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung und Kritik der Ergebnisse

In der hier vorliegenden Aktenstudie wird folgende Fragestellung diskutiert:

Bestehen zu dem Zeitpunkt der Erstdiagnose Verteilungsunterschiede zwischen den Diagnosegruppen einer AD, einem MCI und andere Demenzen im Hinblick darauf, ob die Kriterien für das Bestehen einer Depression erfüllt sind oder nicht?

Diese Ergebnisdiskussion soll zu dem fachlichen Diskurs beitragen, ob das Bestehen depressiver Symptome eine Abhängigkeit von dem jeweils diagnostizierten Subtyp einer neurodegenerativen Erkrankung zeigt.

Dazu ist mittels einer Aktenanalyse ein Studienkollektiv, bestehend aus N=330 Patient*innen im Alter zwischen 20-96 Jahren untersucht worden. Diese Studienpopulation wurde in den Jahren 2018/2019 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik des Saarlandes behandelt und hat die Erstdiagnose einer neurodegenerativen Erkrankung erhalten (vgl. Kapitel 3.2 für die Kriterien). In einem nächsten Schritt wurde das Patient*innenkollektiv hinsichtlich dem Bestehen/Nicht-Bestehen von Symptomen einer Depression eingeteilt (für die Kriterien vgl. Kapitel 3.3).

Innerhalb des Studienkollektivs erhielten 47,9% (n=158) die Diagnose einer AD, 31,2% (n=103) die eines MCI und 20,9% (n=69) eine Diagnose aus der Gruppe der anderen Demenzen (gemischte/unklare Genese, VaD, FTD, PDD, PBD). Die Gruppe der anderen Demenzen wurde entsprechend den Ansätzen der „non-Alzheimers Demenzen“ gebildet [29][38][254][336][466][482]. Weiterhin spricht für diese Gruppierung, dass die AD aktuell den größten Häufigkeitsanteil der dementiellen Erkrankungen darstellt, während das MCI noch nicht die diagnostischen Kriterien einer manifesten Demenz erfüllt. Für 53,3% (n=176) Personen des Studienkollektivs trafen die Kriterien einer bestehenden Depression zu. Unter Anwendung des Chi-Quadrat-Testes wurde auf statistisch signifikante Zusammenhänge geprüft. Das Vorliegen depressiver Symptome zeigt in diesem Studienkollektiv eine statistisch signifikante Abhängigkeit von der Diagnosegruppe, $\chi^2(2) = 11,484$, $p = ,003$, $\varphi = ,187$.

Ein mögliches Bias könnte hier in der angewandten Methodik der Aktenanalyse liegen. Das Bestehen von Symptomen einer Depression kann nicht mit endgültiger Sicherheit ausgeschlossen bzw. angenommen werden, zum Beispiel durch fehlende Dokumentation in den Akten übersehen werden.

Auch das in dieser Arbeit definierte Kriterium einer bestehenden antidepressiven Medikation für das Vorliegen depressiver Symptome kann diskutiert werden (vgl. Kapitel 3.3). Eine Indikation kann neben Depression auch durch Einschlafstörungen oder Unruhezuständen gege-

ben sein, sodass eine fälschliche Zuordnung zur Gruppe mit bestehender Depression nicht endgültig ausgeschlossen werden.

Für 79,9% (n=263) der Patient*innen des Studienkollektivs liegen Ergebnisse eines MMST vor. Die Anwendung des Chi-Quadrat-Testes zwischen den Variablen „MMST-Ergebnisse“ und „bestehende Depression“ ergibt folgendes Ergebnis, $\chi^2(3) = 12,814$, $p = .005$, $\varphi = ,221$. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit der beiden Variablen.

Dies lässt die Hypothese zu, dass das Auftreten depressiver Symptome auch von dem Fortschritt der neurodegenerativen Erkrankung abhängig ist. In frühen Stadien der neurodegenerativen Erkrankung scheint ein Auftreten depressiver Symptome wahrscheinlicher als bei fortgeschrittenen Gedächtnisproblemen zu sein.

Auch hier ist ein mögliches Bias zu diskutieren. Um die statistische Power zu verstärken wäre das Vorliegen eines MMST bei jeder in diese Studie inkludierten Person ideal. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Bezogen auf die Stärke der depressiven Symptome lässt sich im Rahmen dieser Studie keine Aussage treffen. Für 16 % der Studienteilnehmenden (n=48) findet sich ein BDI-II in den Akten, sodass eine statistisch aussagekräftige Berechnung hier nicht durchführbar ist.

In der für diese Arbeit verwendeten Literatur wird auf einen Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen und dementiellen Erkrankungen hingewiesen. Im Gegensatz zu dieser Arbeit wird meist das Bestehen einer Life-Time-Depression betrachtet. Die Erforschung der zeitlichen Konkordanz ist ein weniger erforschter Ansatz, was die Einordnung dieser Arbeit in den Kontext der berücksichtigten Literatur erschwert.

Eine Stärke dieser Studie liegt in dem nicht vorselektierten Studienkollektiv. Da es sich bei der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKS nicht um eine Spezialklinik für Demenzerkrankungen handelt, sind die hier erfassten Gründe der (klinischen) Vorstellung vielfältig.

In dem hier vorliegenden Kontext kann dies bedeuten, dass ein mögliches Bias der auftretenden depressiven Symptome durch das (stigmatisierte) Wissen in einer auf neurodegenerative Erkrankungen spezialisierte Klinik behandelt zu werden und potenziell damit einhergehenden Ängsten oder Sorgen, gemindert sein könnten.

Es sei darauf hingewiesen, dass durch die angewandte Methodik nicht nachvollziehbar ist, ob Patient*innen (oder Angehörige) die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung vermutet und sich bzgl. der Erkrankungen und deren Bedeutung informiert haben.

Eine Kausalitätskette zwischen dem Auftreten einer Depression und neurodegenerativen Erkrankungen herzustellen ist daher im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Dieses Erkenntnis entspricht der aktuellen Literaturlage, die Differenzierung depressiver Symptome von

denen einer neurodegenerativen Erkrankung sowie deren Zusammenhang und gegenseitiger Einfluss ist Gegenstand der Forschung (vgl. Kapitel 2.6).

Eine weitere Stärke des vorliegenden Studienkollektivs liegt in der breiten Diversität hinsichtlich Geschlecht, Alter, Bildungsniveau und der familiären Situation (Vorbelastung von Demenzen und soziale Interaktion).

Eine methodische Schwachstelle kann in der Datenerhebung, die im Rahmen einer retrospektiven Aktenanalyse von den ursprünglich nicht für diese Auswertungsart erstellten Dokumente gesehen werden. Die exakte Erhebung der Krankengeschichte ist hierdurch eingeschränkt, Ungenauigkeiten können nicht ausgeschlossen werden.

Auch die Definition des Zeitpunktes, zu dem die Symptome der neurodegenerativen Erkrankung bzw. der depressiven Symptome eingesetzt haben, ist eingeschränkt. Wobei an dieser Stelle darauf hingewiesen sei, dass diese Angaben wohl auch bei direkter Befragung der Betroffenen wohl nur schwerlich mit abschließender Sicherheit erhoben werden können. Folglich ist das Erstellen einer Chronologie der Symptome, speziell hinsichtlich der Frage nach Ursache und Wirkung nicht möglich.

Abschließend lassen sich aus diesen Studienergebnisse folgenden Aussagen treffen:

Das Auftreten depressiver Symptome zeigt eine Abhängigkeit von Entität der neurodegenerativen Erkrankung ($\chi^2(2) = 11,484, p = ,003, \varphi = ,187$).

Das Auftreten von Symptomen einer Depression steht, gemessen mittels MMST, in Zusammenhang mit dem Fortschritt der neurodegenerativen Erkrankung, je früher, desto wahrscheinlicher ($\chi^2(3) = 12,814, p = .005, \varphi = ,221$).

5.2 Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Literatur

Um die Arbeit in den Kontext der aktuellen Literatur zu setzen ist hervorzuheben, dass in dieser Studie der Zeitpunkt der erstmaligen Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung und ob zu diesem Zeitpunkt Symptome einer Depression bestehen betrachtet wurde. In der Literatur finden sich unterschiedliche Untersuchungen zu einer generellen Assoziation einer Depression (z.B. Life-Time-Depression, Mid-/Late-Life Depression) und dem Auftreten einer neurodegenerativen Erkrankung. Hierdurch sind deren Einordnung und Vergleich mit dieser Arbeit erschwert.

Die Prävalenz bestehender depressiver Symptome bei der AD von 43,7%(n=69) passt in den aktuellen Diskurs. Es werden Prävalenzen, speziell für die früheren Erkrankungsstadien, zwischen 19-78% bei einem gebündelten Risiko von 42% angegeben [109][203][254][320][424][518].

Für das MCI finden sich in der Literatur Angaben zwischen 20-51% im ambulanten und 40% im stationären Kontext [9][203][247]. In dieser Studienpopulation erfüllen 62,1%(n=63) der

Personen mit MCI (n=103, 31,2 % des Studienkollektivs) die definierten Kriterien einer bestehenden Depression. Grund für die etwas höher liegende Prävalenz könnte durch unterschiedlichen Studiendesigns und verschiedene Kriterien einer bestehenden Depression begründet sein.

Die Gruppe der anderen Demenzen zeigt in dieser Studie eine Prävalenz bestehender depressiver Symptome von 63,8% (n=44). Bezogen auf die einzelnen neurodegenerativen Erkrankungen, die diese Gruppe bilden, sind folgende Angaben zu finden:

In dieser Studie bestehen bei 64,3% (n=18) der Personen mit einer nicht weiter definierten bzw. nicht eindeutig bezeichneten Demenz depressive Symptome. Da die Definition hier individuell ist (siehe Kapitel 3.2.1) ist eine Einordnung der Gruppe in den Kontext der bestehenden Studien, sodass zunächst auf die Subtypen eingegangen werden soll.

Für die VaD werden in der Literatur Prävalenzen einer Depression zwischen 30-48% angegeben, in der Studienpopulation liegt diese bei 62,5% (n=10) [25][119][254][471]. Die Studienlage zur bestehenden Depression bei der FTD beziffert Prävalenzen zwischen 33-37%, in dieser Studie ist diese etwas höher: 46,7% (n=7) [84][254]. Während für die PDD und die LBD von sehr ähnlichen Prävalenzen depressiver Symptome zwischen 14-80% berichtet wird, zeigen sich in der Studienpopulation 85,7% (n=6) für die PDD und 100%(n=3) für die LBD [92][209].

Die hohe Prävalenz bestehender depressiver Symptome bei der PDD könnte an deren genereller Assoziation mit Morbus Parkinson (ohne Demenz) liegen. So beschreiben *Agüera-Ortiz et al.*, dass rund 50% der an Parkinson Erkrankten auch an einer Depression leiden, wobei die Dunkelziffer wohl deutlich höher liegt [10]. Die Unterschiede zwischen den in der Literatur berichteten Prävalenzen bestehender Depression und den in dieser Studienkohorte beobachteten könnten in der kleinen Zahl der hier aufgetretenen Fälle seltener diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen (hier VaD (n=16), FTD (n=15), PDD(n=6), LBD (n=3)) begründet sein. Dies erschwert eine Vergleichbarkeit mit der vorbestehenden Literatur.

5.3 Einordnung der Studienergebnisse in die bestehende Literatur

5.3.1 Zusammenhang zwischen neurodegenerativer Erkrankung und Depression

Das Bestehen eines Zusammenhangs zwischen neurodegenerativen Erkrankungen und depressiven Symptomen ist in der Literatur gut belegt. Der genaue Zusammenhang bzw. die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind hierbei nicht endgültig geklärt [65][78][92][222][498].

Bestehende Hypothesen sehen in der Depression bzw. in depressiven Symptomen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung [352][498]. Andere

Hypothesen gehen von der Depression, speziell der late-life-depression, als Prodromalstadium oder Prädiktor einer neurodegenerativen Erkrankung aus [65][339][463]. Einige Autor*innen weisen hierbei auf die Bedeutung des betrachteten Zeitfensters hin. Je kürzer vor Diagnose der neurodegenerativen Erkrankung die Depression auftritt, desto stärker die Assoziation, desto schwieriger aber auch die Unterscheidung zwischen Risikofaktor und Prodromalstadium [65][463].

Weitere Autor*innen sehen in der depressiven Symptomatik die Konsequenz oder Reaktion auf eine nachlassende Gedächtnisleistung [206][212].

Es ist davon auszugehen, dass Symptome einer Depression auch die Kognition beeinflussen. So ist bei (die Gedächtnisleistung betreffend) Gesunden hier von einem höheren Risiko für die Entwicklung eines MCI, bzw. erhöhten Konversionsarten von MCI zu Demenz auszugehen [9][130][143][292]. Bei den Betroffenen fallen eine geminderte Lebensqualität, erhöhte Mortalität und die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Hospitalisierung bzw. Inanspruchnahme von Gesundheitsinstitutionen auf [226][253][318][458].

Weitere Hypothesen vermuten hinsichtlich der engen Assoziation beider Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren oder pathophysiologische Vorgänge [150][509]. Diese aktuelle Forschung lenkt den Fokus auf die Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung depressiver Symptome, speziell bei bereits bestehenden kognitiven Einschränkungen.

5.3.2 Relevanz des Zeitpunkts der Diagnosestellung

Das aktive Erleben und Wissen über die eigene nachlassende Gedächtnisleistung scheinen das Auftreten depressiver Symptome zu begünstigen. *Shahnawaz et al.* fanden heraus, dass Personen mit einem MCI im Vergleich zu einer kognitiv gesunden Vergleichsgruppe mehr depressive Symptome aufweisen [436]. Diese Feststellung lässt sich auch in Ergebnissen dieser Studie beobachten, denn 61,2% (n=63) der Personen mit einem MCI erfüllen die Kriterien einer bestehenden Depression.

Der in der vorliegenden Studie festgestellte Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Symptomen einer Depression und der Punktzahl im MMST lässt sich mit dem Fazit von *Shahnawaz et al.* in Einklang bringen: Die depressive Symptomatik tritt in Assoziation zu der nachlassenden Gedächtnisleistung auf [436]. *Stites et al.* stellten fest, dass Personen, die sich ihrer Diagnose einer MCI/AD bewusst waren, ihre Lebensqualität schlechter einschätzten als die Kontrollgruppe. Zwischen diesen beiden Variablen konnte eine Assoziation festgestellt werden, eine Abhängigkeit von der Schwere der neurodegenerativen Erkrankung zeigte sich nicht [455]. Bei dieser Einordnung sollen jedoch eine geminderte Lebensqualität und das Bestehen depressiver Symptome nicht als synonym verstanden werden.

Die hier vorliegende Studie lässt das Ergebnis zu, dass eine Assoziation zwischen frühen Stadien einer neurodegenerativen Erkrankung und dem Bestehen von Symptomen einer

Depression besteht, möglicherweise in dem Bewusstsein über die Prognose der Erkrankung und dem aktiven Erleben des eigenen kognitiven Nachlassens begründet.

Lineweaver et al. berichten von einem ähnlichen Phänomen. Sie untersuchten den Effekt von der Gewissheit über ein vorhandenes genetisches Risiko auf die Selbsteinschätzung der eigenen kognitiven Fähigkeiten sowie die Auswirkung (dieses Wissens) auf die Leistung in objektivierbaren Gedächtnistests [277]. Hierfür testeten sie die Apoε-Genotypen des Studienkollektivs, wobei der Apoε4+-Genotyp mit einem erhöhten Risiko an einer AD zu erkranken assoziiert ist. Im Folgenden teilten sie einem Teil des Studienkollektivs deren Apoε4+- bzw. Apoε4--Genotypen mit, eine Kontrollgruppe ließen sie unwissend. Anschließend baten sie das gesamte Studienkollektiv um die subjektive Einschätzung der eigenen Gedächtnisleistung. Es zeigte sich, gemessen mittels „Metamemory in Adulthood Questionnaire“ und „Short Form of Memory Functioning Questionnaire“, dass die über ihren Apoε4+-Genotypen in-Kenntnis gesetzte Gruppe ihre eigenen kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu der nicht-wissenden Gruppe als schlechter einschätzte [121][153][154]. Dieser Effekt konnte auch in objektivierbaren Gedächtnistests wie der „Wechsler Memory Scale“ und dem „Rey-Osterrieth Complex Figure Test“ gemessen werden [86][347]. Dies könnte, so *Lineweaver et al.*, durch geringere Erwartungen an die eigene Leistung, hervorgerufen durch die Kenntnis des Risikopotenzials erklärt werden. Auch verwiesen sie auf andere Studien, die postulieren, dass die Leistung, die ältere Personen in Gedächtnistests erbringen, in Verbindung mit der subjektiven Einschätzung der eigenen Gedächtnisleistung stehen. Diese Selbsteinschätzung von extern manipuliert werden kann [277]. Die Gruppe mit Wissen über ihren Apoε4-negativen-Trägerstatus, also kein erhöhtes Risiko für eine AD aufwiesen, schätzte ihre eigene Gedächtnisleistung im Gegensatz zu der nicht-wissenden Apoε4-negativen-Gruppe als besser ein. Dies konnte im Rahmen der objektivierbaren Gedächtnistests jedoch nicht reproduziert werden. Die Autor*innen gehen davon aus, dass beide Effekte, sowohl die Selbsteinschätzung als auch das darauffolgende Abschneiden in den Gedächtnistests, durch psychologische Interventionen reduziert werden können [277].

Eine ähnliche Studie legen *McPherson et al.* vor. Sie untersuchten den Einfluss von familiär bestehenden, den Proband*innen bekannten, Risikofaktoren auf die Selbsteinschätzung der Gedächtnisleistung. Hierfür stellten sie ein Studienkollektiv aus Personen mit gesicherten oder wahrscheinlichen AD-Erkrankungen in der Familie zusammen, sowie Personen, bei denen dies nicht der Fall war [309]. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Selbsteinschätzung und der erbrachten Testleistung. Ausnahme bildeten Proband*innen bei denen Fälle von early-onset AD in der Familie bekannt waren, hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen den genannten Variablen. Als Erklärungsversuch erwogen die Autor*innen die Möglichkeit, dass sich die Ebengenannten bei Eintritt in die Altersspanne, in der die Verwandten symptomatisch wurden, einer engmaschigeren und strengeren Beurteilung der ei-

genen kognitiven Fähigkeiten unterzogen haben könnten [309]. Zu letzterem Ergebnis kamen auch *Rue et al.* Sie postulieren weiterhin, dass auch eine Assoziation zwischen einer schlechten Selbsteinschätzung der eigenen Gedächtnisleistung und depressiven Symptomen bestünde [407].

Kamsvaag et al. untersuchen in ihrer Studie Faktoren, die die Zeit zwischen Symptombeginn (einer Demenz) und dem Zeitpunkt ihrer klinischen Beurteilung verlängern können [227]. Faktoren sind neben dem männlichen Geschlecht und dem Alleinleben auch ein hohes Level an depressiver Symptomatik sowie eine*n Partner*in als nächsten Angehörigen zu haben. Letzteres wird damit erklärt, dass gerade diese Personengruppe, die sonst oft den Anstoß für Inanspruchnahme externer Hilfe gibt, dazu neigen könnte Symptome zu relativieren oder zu leugnen. Zudem könnten gerade durch den engen Kontakt Symptome/ Veränderungen lange nicht auffallen und so den diagnostischen Prozess verzögern [227].

5.3.3 Relevanz des Subjective Cognitive Decline

Passend hierzu sei auf den Begriff „Subjective Cognitive Decline“ (SCI) bzw. „Worried Well“ aufmerksam gemacht. Dieser nicht immer einheitlich definierte Begriff (SCI) kann entsprechend *Jessen et al.* wie folgt aufgeschlüsselt werden. „Subjective“ bezeichnet das Ausreichen der subjektiven Wahrnehmung der nachlassenden Gedächtnisleistung durch die Betroffenen selber. Eine Objektivierung durch Testverfahren oder die Bestätigung durch eine externe Quelle ist nicht notwendig. Der Begriff „Cognitive“ ist in dieser Definition nicht alleine auf die Gedächtnisleistung limitiert, sondern kann sich, konform zu der Definition der AD, auch auf andere Domänen der Kognition, wie z.B. die Sprache beziehen. Das Wort „Decline“ soll den progredienten Charakter des kognitiven Nachlassens widerspiegeln. SCI entspricht also dem subjektiven Erleben der nachlassenden kognitiven Kapazitäten, oftmals einhergehend mit Sorgen oder gedrückter Stimmung. Diese Überlegungen, so die Autor*innen seien wichtig, da neurodegenerative Erkrankungen einen progredienten Prozess darstellen, der oftmals von den Betroffenen selbst als erstes bemerkt wird [211][212][476]. Auch verweisen die Autor*innen darauf, dass die Eigenwahrnehmung des nachlassenden Gedächtnisses eines der Kernkriterien der MCI-Definition darstellt [11][211].

Ein SCI stellt nicht in jedem Fall eine Vorstufe einer neurodegenerativen Erkrankung dar. Entwickelt sich jedoch im Verlauf eine neurodegenerative Erkrankung, so kann das SCI als Vorstufe angesehen werden. Es scheint ein Korrelat der Krankheitsprogression darstellen zu können und sollte daher in der Diagnostik bedacht werden [212][500].

Liew et al. berichteten von einem oftmals parallelen Auftreten einer Depression und einem SCI. Durch das kombinierte Auftreten erhöht sich zudem die Wahrscheinlichkeit eines nachfolgend auftretenden MCI [276].

Ähnliches berichteten *Modrego und Ferrández*, die im Rahmen ihrer Studie beobachten konnten, dass das Risiko eine AD zu entwickeln für Patient*innen mit einem MCI und einer Depression doppelt so hoch ist, wie für solche mit MCI ohne Depression [319].

All diese Studienergebnisse unterstützen die auch in dieser Untersuchung festgestellte Assoziation zwischen frühen Stadien einer neurodegenerativen Erkrankung und bestehenden depressiven Symptomen (gemessen an der Punktzahl im MMST) ($\chi^2(3) = 12,814$, $p = .005$, $\varphi = ,221$).

Diese Assoziation bleibt allerdings nicht unumstritten, so konnten zum Beispiel *Leung et al.* in ihrer systematischen Review und Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen den Schweregraden einer neurodegenerativen Erkrankung und dem Bestehen affektiver Symptome wie der Depression feststellen. Diese Inkongruenzen unterstreichen die Notwendigkeit weiterer Studien [271].

6 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ergebnis dieser Studie ist, dass die Prävalenz von Depressionen signifikante Verteilungsunterschiede zwischen den Subtypen der neurodegenerativen Erkrankungen aufweist (vgl. Kapitel 4.5).

Dies ermöglicht eine Einschätzung, wie wahrscheinlich das Vorliegen einer Depression in der Diagnostik der neurodegenerativen Erkrankungen ist. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass bei der Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen auch das Erfassen von Symptomen einer Depression deutlich Beachtung finden muss.

Die Studienergebnisse zeigen, dass das Auftreten depressiver Symptome auch in Abhängigkeit von dem Fortschritt der neurodegenerativen Erkrankung steht. So erfüllen in den frühen Stadien mehr Patient*innen die festgelegten Kriterien für Symptome einer Depression.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass in den frühen Stadien einer neurodegenerativen Erkrankung das Nachlassen der eigenen Gedächtnisleistung aktiv(er) erlebt wird und die Prognose einer solchen Erkrankung präsenter ist, was eine negative Auswirkung auf die Stimmungslage haben kann.

Symptome einer Depression können im Rahmen dieser Studie als Reaktion auf das nachlassende Gedächtnis interpretiert werden, was die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnostik beider Erkrankungen unterstreicht.

Empfehlenswert ist eine kombinierte neuropsychologische Testung von Depression und Demenz/kognitivem Nachlass.

Insbesondere weisen die Studienergebnisse darauf hin, dass bei Bestehen von Symptomen einer Depression bei Personen z.B. >65-70 Jahren die begleitende Diagnostik hinsichtlich neurodegenerativer Krankheiten sinnvoll ist (vgl. Kapitel 2.4.1.4.1.1 und Kapitel 2.2.1.1).

Hierdurch könnten bei einem Bestehen dieser durch deren frühzeitige Behandlung der Fortschritt einer neurodegenerativen Erkrankung verlangsamt bzw. ihr Beginn verzögert werden. In der Folge könnten ein längerer Erhalt der Selbstständigkeit und Lebensqualität (der Patient*innen ebenso wie der Caregiver*innen), eine Reduktion der Mortalität, Morbidität und der Kosten für das Gesundheitswesen erreicht werden. Die durch multiprofessionelle Behandlungsteams entstehenden Mehrkosten, können durch Ersparnisse bei länger erhaltener Selbstständigkeit und verbesserte Lebensqualität, Mobilität und Resilienz der Caregiver*innen teilweise ausgeglichen werden. Dies stellt einen interessanten Ansatz für zukünftige Arbeiten dar.

Weiterer Forschungsbedarf besteht darin die Schwere der depressiven Symptome in Abhängigkeit von der neurodegenerativen Erkrankung zu untersuchen. Des Weiteren ist es notwendig zu untersuchen, wie sich die Schwere von Symptomen einer Depression in Abhängigkeit des Fortschritts der neurodegenerativen Erkrankung verhalten.

Hinsichtlich des demographischen Wandels ist auch das Thema der multiprofessionellen Therapie- und Versorgungskonzepte für zukünftige Arbeiten spannend, speziell die Unterschiede und Kombination pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Behandlungen. Hier ist auch eine Untersuchung der Unterschiede zwischen diesen Ansätzen bezüglich der Auswirkung auf Lebensqualität, der Konversion eines MCI zu einer manifesten Demenz, der Mortalität sowie der (erhaltenen) Selbstständigkeit im täglichen Leben von großem Interesse.

7 Literaturverzeichnis

1. A Armstrong R (2019) Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 57:87–105
2. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP (2001) Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 16:184–191
3. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I (2001) A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 16:528–536
4. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G, Norwegian ParkWest Study Group (2009) Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 72:1121–1126
5. Abraha I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, Gudmundsson A, Soiza R, O'Mahony D, Guaita A, Cherubini A (2017) Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia. The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open* 7:e012759
6. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD (1978) Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol* 87:49–74
7. Adelborg K (2018) Neurological and psychiatric comorbidity in patients with heart failure: risk and prognosis. *Dan Med J* 65:B5429
8. Adrien J, Dugovic C, Martin P (1991) Sleep-wakefulness patterns in the helpless rat. *Physiology & Behavior* 49:257–262
9. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, López-Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán Rodríguez FJ, Olivera Pueyo J, Pelegrín Valero C, Porta-Etessam J (2021) Depression in Alzheimer's Disease: A Delphi Consensus on Etiology, Risk Factors, and Clinical Management. *Front Psychiatry* 12:638651
10. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, López-Álvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán Rodríguez FJ, Olivera Pueyo J, Pelegrín Valero C, Porta-Etessam J (2021) Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. *Parkinsons Dis* 2021:6621991
11. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:270–279
12. Aldenhoff J (1997) Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Der Nervenarzt*
13. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA (1988) Cornell scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry* 23:271–284
14. Alexopoulos GS (2019) Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 9:188
15. Al-Harbi KS (2012) Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *PPA* 6:369–388

16. Al-Karawi D, Jubair L (2016) Bright light therapy for nonseasonal depression: Meta-analysis of clinical trials. *Journal of Affective Disorders* 198:64–71
17. Alladi S, Bak TH, Duggirala V, Surampudi B, Shailaja M, Shukla AK, Chaudhuri JR, Kaul S (2013) Bilingualism delays age at onset of dementia, independent of education and immigration status. *Neurology* 81:1938–1944
18. Allison SL, Kosciak RL, Cary RP, Jonaitis EM, Rowley HA, Chin NA, Zetterberg H, Blennow K, Carlsson CM, Asthana S, Bendlin BB, Johnson SC (2019) Comparison of different MRI-based morphometric estimates for defining neurodegeneration across the Alzheimer's disease continuum. *Neuroimage Clin* 23:101895
19. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H (2004) The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 164:1422–1426
20. Alzheimer A (1911) über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z f d g Neur u Psych* 4:356
21. Alzheimer's Association, Herausgeber (2020) 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 16:391–460
22. American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, Accessed 1 November 2018.
23. Anderson JAE, Hawrylewicz K, Grundy JG (2020) Does bilingualism protect against dementia? A meta-analysis. *Psychon Bull Rev* 27:952–965
24. Anderson ND (2019) State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectr* 24:78–87
25. Anor CJ, O'Connor S, Saund A, Tang-Wai DF, Keren R, Tartaglia MC (2017) Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *NDD* 17:127–134
26. Anstey KJ, Burns RA, Birrell CL, Steel D, Kiely KM, Luszcz MA (2010) Estimates of probable dementia prevalence from population-based surveys compared with dementia prevalence estimates based on meta-analyses. *BMC Neurol* 10:62
27. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R (2017) Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 56:215–228
28. Anstey KJ, Peters R, Mortby ME, Kiely KM, Eramudugolla R, Cherbuin N, Huque MH, Dixon RA (2021) Association of sex differences in dementia risk factors with sex differences in memory decline in a population-based cohort spanning 20–76 years. *Sci Rep* 11:7710
29. Arlt S (2013) Non-Alzheimer's disease—related memory impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 15:465–473
30. Arnsten AFT, Datta D, Tredici KD, Braak H (2021) Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 17:115–124

31. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S (2013) Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
32. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, Macvicar BA, Newman EA (2010) Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 468:232–243
33. Azermay M, Petrovic M, Elseviers M, Bourgeois J, Bortel L, Stichele RV (2012) Systematic appraisal of dementia guidelines for the management of behavioural and psychological symptoms. *Ageing Research Reviews*
34. Azhar L, Kusumo RW, Marotta G, Lanctôt KL, Herrmann N (2022) Pharmacological Management of Apathy in Dementia. *CNS Drugs* 36:143–165
35. Baird A, Samson S (2015) Chapter 11 - Music and dementia. Elsevier URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612314000296>
36. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N, Lantos P, Ince P, Perry R (1999) Psychiatric Morbidity in Dementia With Lewy Bodies: A Prospective Clinical and Neuropathological Comparative Study With Alzheimer's Disease. *The American journal of psychiatry* 156:1039–45
37. Ballard C, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Ayre G, Rowan E, Thompson P, Bucks R, McKeith I, Walker M, Tóvée M (2001) Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Archives of neurology*
38. Bang J, Spina S, Miller BL (2015) Frontotemporal dementia. *The Lancet* 386:1672–1682
39. Barnes DE, Yaffe K (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 10:819–828
40. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA (2005) Sex Differences in the Clinical Manifestations of Alzheimer Disease Pathology. *Archives of General Psychiatry* 62:685–691
41. Barrett MJ, Cloud LJ, Shah H, Holloway KL (2020) Therapeutic approaches to cholinergic deficiency in Lewy body diseases. *Expert Review of Neurotherapeutics* 20:41–53
42. Bartels C (2017) Demenz bei degenerativen Systemerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp 246-248
43. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A (2018) Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *AJP* 175:232–241
44. Barulli D, Stern Y (2013) Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences* 17:502–509
45. Bennett S, Thomas AJ (2014) Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* 79:184–190
46. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M (1977) A Danish Twin Study of Manic-Depressive Disorders. *The British Journal of Psychiatry* 130:330–351

47. Bhattacharya A, Derecki NC, Lovenberg TW, Drevets WC (2016) Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology* 233:1623–1636
48. Bickel H (2017) *Epidemiologie und Gesundheitsökonomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp 19-31
49. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5:64–74
50. Birks J, Grimley Evans J (2009) Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
51. Birks JS (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. URL: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005593>
52. Birks JS, Grimley Evans J (2015) Rivastigmine for Alzheimer's disease. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. URL: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001191.pub3>
53. Birks JS, Harvey RJ (2018) Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD001190
54. Blasko I, Kemmler G, Jungwirth S, Wichart I, Krampla W, Weissgram S, Jellinger K, Tragl KH, Fischer P (2010) Plasma Amyloid Beta-42 Independently Predicts Both Late-Onset Depression and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 18:973–982
55. Blennow K, Leon MJ de, Zetterberg H (2006) Alzheimer's disease. *The Lancet* 368:387–403
56. Bohnen N, Kaufer D, Ivanco L, Lopresti B, Koeppe R, Davis JG, Mathis C, Moore R, DeKosky S (2003) Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Archives of neurology*
57. Bohnen N, Kaufer D, Hendrickson R, Ivanco L, Lopresti B, Constantine G, Mathis C, Davis J, Moore R, DeKosky S (2005) Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology*
58. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A (2018) Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 72:3–12
59. Boland EM, Rao H, Dinges DF, Smith RV, Goel N, Detre JA, Basner M, Sheline YI, Thase ME, Gehrman PR (2017) Meta-Analysis of the Antidepressant Effects of Acute Sleep Deprivation. *J Clin Psychiatry* 78:893
60. Bondi MW, Jak AJ, Delano-Wood L, Jacobson MW, Delis DC, Salmon DP (2008) Neuropsychological Contributions to the Early Identification of Alzheimer's Disease. *Neuropsychol Rev* 18:73–90
61. Bostwick, John Michael, Pankratz, V. Shane Affective Disorders and Suicide Risk: A Re-examination | *American Journal of Psychiatry*. URL: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.157.12.1925?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

62. Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, De Jager PL (2014) Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 82:222–229
63. Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239–259
64. Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K (2013) Intraneuronal Tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid-?? changes occur before increases of Tau in cerebrospinal fluid. *Acta neuropathologica* 126:
65. Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL (2009) Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging* 24:373–384
66. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C (1998) Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American journal of public health*
67. Browne T (2016) Biofeedback and Neurofeedback.
68. Brun A, Gustafson L (2011) The Birth and Early Evolution of the Frontotemporal Dementia (FTD) Concept. *J Mol Neurosci* 45:324–329
69. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio P, Fregni F (2012) Clinical Research with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Challenges and Future Directions. *Brain Stimul* 5:175–195
70. Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparício LV, Gordon P, Klein I, Rios RM, Razza LB, Loo C, Padberg F, Valiengo L (2019) Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Braz J Psychiatry* 41:70–81
71. Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022) Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005>
72. Bundesinstitut für Arznei und Medizinprodukte BfArM - ICD-10-GM Version 2021. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/chapter-v.htm>
73. Bundesministerium für Gesundheit, Herausgeber (2021) 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 17:327–406
74. BUNNEY WE JR, DAVIS JM (1965) Norepinephrine in Depressive Reactions: A Review. *Archives of General Psychiatry* 13:483–494
75. Burrell JR, Kiernan MC, Vucic S, Hodges JR (2011) Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain* 134:2582–2594
76. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D (2008) Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 70:1017–1022

77. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Meltzer CC, Pollock BG, Reynolds CF, Becker JT (2004) The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 61:587–595
78. Byers AL, Yaffe K (2011) Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 7:323–331
79. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C (2016) Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement* 12:733–748
80. Canevelli M, Adali N, Kelaiditi E, Cantet C, Ousset P-J, Cesari M (2014) Effects of Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: Data from the ICTUS study. *Phytomedicine* 21:888–892
81. Carcaillon L, Brailly-Tabard S, Ancelin M-L, Tzourio C, Foubert-Samier A, Dartigues J-F, Guiochon-Mantel A, Scarabin P-Y (2014) Low testosterone and the risk of dementia in elderly men: Impact of age and education. *Alzheimer's & Dementia* 10:S306–S314
82. Castrén E (2005) Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 6:241–246
83. Cereseto M, Reines A, Ferrero A, Sifonios L, Rubio M, Wikinski S (2006) Chronic treatment with high doses of corticosterone decreases cytoskeletal proteins in the rat hippocampus. *The European journal of neuroscience*
84. Chakrabarty T, Sepehry AA, Jacova C, Hsiung G-YR (2015) The Prevalence of Depressive Symptoms in Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis. *DEM* 39:257–271
85. Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A (2014) Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Journal of Alzheimer's Disease* 39:1–11
86. Chelune GJ, Bornstein RA, Prifitera A (1990) The Wechsler Memory Scale—Revised. Springer US, Boston, MA. URL: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0555-2_3
87. Cheng S-T (2016) Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep* 18:85
88. Chia R, Sabir MS, Bandres-Ciga S, Saez-Atienzar S, Reynolds RH, Gustavsson E, Walton RL, Ahmed S, Viollet C, Ding J, Makarios MB, Diez-Fairen M, Portley MK, Shah Z, Abramzon Y, Hernandez DG, Blauwendraat C, Stone DJ, Eicher J, Parkkinen L, Ansorge O, Clark L, Honig LS, Marder K, Lemstra A, St George-Hyslop P, Londos E, Morgan K, Lashley T, Warner TT, Jaunmuktane Z, Galasko D, Santana I, Tienari PJ, Myllykangas L, Oinas M, Cairns NJ, Morris JC, Halliday GM, Van Deerlin VM, Trojanowski JQ, Grassano M, Calvo A, Mora G, Canosa A, Floris G, Bohannon RC, Brett F, Gan-Or Z, Geiger JT, Moore A, May P, Krüger R, Goldstein DS, Lopez G, Tayebi N, Sidransky E, American Genome Center, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J-A, Kaufmann H, Shakkottai VG, Perkins M, Newell KL, Gasser T, Schulte C, Landi F, Salvi E, Cusi D, Masliah E, Kim RC, Caraway CA, Monuki ES, Brunetti M, Dawson TM, Rosenthal LS, Albert MS, Pletnikova O, Troncoso JC, Flanagan ME, Mao Q, Bigio EH, Rodríguez-Rodríguez E, Infante J, Lage C, González-Aramburu I, Sanchez-Juan P, Ghetti B, Keith J, Black SE, Masellis M, Rogaeva E, Duyckaerts C, Brice A, Lesage S, Xiomerisiou G, Barrett MJ, Tilley BS, Gentleman S, Logroscino G, Serrano GE, Beach TG, McKeith IG, Thomas AJ, Attems J, Morris CM, Palmer L, Love S, Troakes C, Al-Sarraj S, Hodges AK, Aarsland D, Klein G, Kaiser SM, Woltjer R, Pastor P, Bekris LM, Leverenz JB, Besser LM, Kuzma A, Renton AE, Goate A, Bennett DA, Scherzer CR, Morris HR, Ferrari R, Albani D, Pickering-Brown S, Faber K, Kukull WA, Morenas-Rodriguez E, Lleó A, Fortea J, Alcolea D, Clarimon J,

- Nalls MA, Ferrucci L, Resnick SM, Tanaka T, Foroud TM, Graff-Radford NR, Wszolek ZK, Ferman T, Boeve BF, Hardy JA, Topol EJ, Torkamani A, Singleton AB, Ryten M, Dickson DW, Chiò A, Ross OA, Gibbs JR, Dalgard CL, Traynor BJ, Scholz SW (2021) Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture. *Nat Genet* 53:294–303
89. Chiu P-Y, Wang C-W, Tsai C-T, Li S-H, Lin C-L, Lai T-J (2017) Depression in dementia with Lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease. *PLoS One* 12:e0179399
 90. Choi D, Choi S, Park SM (2018) Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol* 5:1192–1199
 91. Chu H, Yang C-Y, Lin Y, Ou K-L, Lee T-Y, O'Brien AP, Chou K-R (2014) The impact of group music therapy on depression and cognition in elderly persons with dementia: a randomized controlled study. *Biol Res Nurs* 16:209–217
 92. Cipriani G, Lucetti C, Carlesi C, Danti S, Nuti A (2015) Depression and dementia. A review. *European Geriatric Medicine* 6:479–486
 93. Cline EN, Bicca MA, Viola KL, Klein WL (2018) The Amyloid- β Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade. *J Alzheimers Dis* 64:S567–S610
 94. Clinton LK, Blurton-Jones M, Myczek K, Trojanowski JQ, LaFerla FM (2010) Synergistic Interactions between A β , Tau, and α -Synuclein: Acceleration of Neuropathology and Cognitive Decline. *J Neurosci* 30:7281–7289
 95. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Rimmer JB, Locke PA, Conneally PM, Schmechel KE, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1994) Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 7:180–184
 96. Cruts M, Theuns J, Broeckhoven CV (2012) Locus-Specific Mutation Databases for Neurodegenerative Brain Diseases. *Human Mutation* 33:1340
 97. Cuevas PEG, Davidson PM, Mejilla JL, Rodney TW (2020) Reminiscence therapy for older adults with Alzheimer's disease: A literature review. *International Journal of Mental Health Nursing* 29:364–371
 98. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A (2014) The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 159:118–126
 99. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L (2017) Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol* 11:364–370
 100. Dahl AK, Löppönen M, Isoaho R, Berg S, Kivelä S-L (2008) Overweight and Obesity in Old Age Are Not Associated with Greater Dementia Risk. *Journal of the American Geriatrics Society* 56:2261–2266
 101. Dardiotis E, Giamouzis G, Mastrogiannis D, Vogiatzi C, Skoularigis J, Triposkiadis F, Hadjigeorgiou G (2012) Cognitive Impairment in Heart Failure. *Cardiology research and practice*
 102. Davies DS, Ma J, Jegathees T, Goldsbury C (2016) Microglia show altered morphology and reduced arborization in human brain during aging and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 27:795–808

103. de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJL, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ, Hofman A, Kario K, Lattanzi S, Launer LJ, Ma Y, Mahajan R, Mooijaart SP, Nagai M, Peters R, Turnbull D, Yano Y, Claassen JAHR, Tully PJ (2021) Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 78:1478–1489
104. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, Blasco-Lafarga C, Garcia-Dominguez E, Carretero A, Correias AG, Viña J, Gomez-Cabrera MC (2020) Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci* 9:394–404
105. de la Torre J (2018) The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Pre-clinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *Journal of Alzheimer's Disease* 63:35–52
106. de la Torre JC, Fortin T, Park GA, Butler KS, Kozlowski P, Pappas BA, de Socarraz H, Saunders JK, Richard MT (1992) Chronic cerebrovascular insufficiency induces dementia-like deficits in aged rats. *Brain Res* 582:186–195
107. de la Torre JC, Fortin T, Park GA, Saunders JK, Kozlowski P, Butler K, de Socarraz H, Pappas B, Richard M (1992) Aged but not young rats develop metabolic, memory deficits after chronic brain ischaemia. *Neurol Res* 14:177–180
108. de la Torre JC, Fortin T (1994) A chronic physiological rat model of dementia. *Behav Brain Res* 63:35–40
109. Deardorff WJ, Grossberg GT (2019) Chapter 2 - Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. Elsevier URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444640123000022>
110. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Gilmer HF, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung G-YR, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman D, Petersen R, Miller BL, Dickson D, Boylan K, Graff-Radford N, Rademakers R (2011) Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 72:245–256
111. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, Lopez OL, Burke G, Carlson MC, Fried LP, Kuller LH, Robbins JA, Tracy RP, Woolard NF, Dunn L, Snitz BE, Nahin RL, Furberg CD (2008) Ginkgo biloba for Prevention of Dementia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 300:2253–2262
112. Desai R, Whitfield T, Said G, John A, Saunders R, Marchant NL, Stott J, Charlesworth G (2021) Affective symptoms and risk of progression to mild cognitive impairment or dementia in subjective cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 71:101419
113. Deutsche Alzheimergesellschaft e.V. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.: Publikationen. URL: <https://www.deutsche-alzheimer.de/publikationen>: 4
114. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN), S3-Leitlinien „Demenzen“, Langversion 24.01.2016, Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf, Zugriff am

18.03.2022 (→ entsprechend den Angaben unter <https://www.awmf.org/regelwerk/formate-und-verbreitung-von-leitlinien>)

115. Devenney EM, Ahmed RM, Hodges JR (2019) Chapter 15 - Frontotemporal dementia. ElsevierURL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128047668000157>
116. DGBS e.V. und DGPPN e.V., Herausgeber S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-019>, Zugriff am 07.06.2023
117. Dickson DW, Heckman MG, Murray ME, Soto AI, Walton RL, Diehl NN, van Gerpen JA, Uitti RJ, Wszolek ZK, Ertekin-Taner N, Knopman DS, Petersen RC, Graff-Radford NR, Boeve BF, Bu G, Ferman TJ, Ross OA (2018) APOE ε4 is associated with severity of Lewy body pathology independent of Alzheimer pathology. *Neurology* 91:e1182–e1195
118. Dimitis M, Xristina F, Theodora-Elesa K, Maria C (2021) The Impact of Exercising in the Quality of Life of People with Dementia-Alzheimer's Disease. Springer International Publishing, Cham
119. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF (2013) Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 202:329–335
120. DiSabato D, Quan N, Godbout JP (2016) Neuroinflammation: The Devil is in the Details. *J Neurochem* 139:136–153
121. Dixon RA, Hulstsch DF, Hertzog C (1988) The Metamemory in Adulthood (MIA) questionnaire. *Psychopharmacol Bull* 24:671–688
122. Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT (2015) Amyloid PET Imaging in Lewy Body Disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 23:23–37
123. Donovan NJ, Locascio J, Marshall G, Gatchel J, Hanseeuw B, Rentz D, Johnson KA, Sperling R (2018) Longitudinal Association of Amyloid Beta and Anxious-Depressive Symptoms in Cognitively Normal Older Adults. *The American journal of psychiatry*
124. Dubois B, Albert ML (2004) Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *The Lancet Neurology* 3:246–248
125. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert M-O, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, Souza LC de, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 13:614–629
126. Duncan T, Valenzuela M (2017) Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res Ther* 8:111
127. Eden J-L, Konnopka A, König H-H (2021) Kosten der Depression in Deutschland. *Psychiatr Prax* 48:290–300

128. Elahi FM, Miller BL (2017) A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol* 13:457–476
129. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, Ceballos-Baumann A, Zdravkovic S, Bladström A, Jones R (2010) Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 9:969–977
130. Enache D, Winblad B, Aarsland D (2011) Depression in dementia: Epidemiology, mechanisms, and treatment. *Current opinion in psychiatry* 24:461–72
131. Engelhardt B, Carare RO, Bechmann I, Flügel A, Laman JD, Weller RO (2016) Vascular, glial, and lymphatic immune gateways of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 132:317–338
132. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:3017–3022
133. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD (2018) Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10:a033118
134. Eroglu C, Barres BA (2010) Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature* 468:223–231
135. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H (2011) Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 108:743–750
136. Fernández-Alvarez J, Grassi M, Colombo D, Botella C, Cipresso P, Perna G, Riva G (2022) Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 52:201–216
137. Field R, Gossen A, Cunningham C (2012) Prior Pathology in the Basal Forebrain Cholinergic System Predisposes to Inflammation-Induced Working Memory Deficits: Reconciling Inflammatory and Cholinergic Hypotheses of Delirium. *The Journal of Neuroscience*
138. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, Luchsinger JA (2009) Mid- and Late-Life Obesity: Risk of Dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Arch Neurol* 66:336–342
139. Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA (2004) The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 127:550–560
140. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M (2015) [Dementia and diabetes: casual or causal relationship?]. *Med Clin (Barc)* 144:176–180
141. Friedman JH (2018) Dementia with Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia: It is the Same Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 46 Suppl 1:S6–S9
142. Gainotti G, Marra C, Villa G (2001) A double dissociation between accuracy and time of execution on attentional tasks in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain* 124:731–738

143. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N (2018) Depression and Risk of Alzheimer Dementia: A Longitudinal Analysis to Determine Predictors of Increased Risk among Older Adults with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 26:819–827
144. Galpern WR, Lang AE (2006) Interface between tauopathies and synucleinopathies: A tale of two proteins. *Annals of Neurology* 59:449–458
145. Gardner RC, Burke JF, Nettiksimmons J, Kaup A, Barnes DE, Yaffe K (2014) Dementia Risk After Traumatic Brain Injury vs Nonbrain Trauma: The Role of Age and Severity. *JAMA Neurology* 71:1490–1497
146. Garre-Olmo J (2018) [Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias]. *Rev Neurol* 66:377–386
147. Gasser T, Maetzler W (2017) Molekulargenetik und Neurobiologie neurodegenerativer Demenzen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp 40–49
148. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B (2006) Mild cognitive impairment. *The Lancet* 367:1262–1270
149. Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ, Graham DI, Roberts GW (1993) β -Amyloid precursor protein (β APP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neuroscience Letters* 160:139–144
150. Gerritsen L, Twait EL, Jonsson PV, Gudnason V, Launer LJ, Geerlings MI (2022) Depression and Dementia: The Role of Cortisol and Vascular Brain Lesions. AGES-Reykjavik Study. *J Alzheimers Dis* 85:1677–1687
151. Gholamnezhad Z, Boskabady MH, Jahangiri Z (2020) Exercise and Dementia. *Adv Exp Med Biol* 1228:303–315
152. Giese M, Unternährer E, Hüttig H, Beck J, Brand S, Calabrese P, Holsboer-trachsler E, Eckert A (2014) BDNF: an indicator of insomnia? *Molecular Psychiatry*
153. Gilewski MJ, Zelinski EM (1988) Memory Functioning Questionnaire (MFQ). *Psychopharmacol Bull* 24:665–670
154. Gilewski MJ, Zelinski EM, Schaie KW (1990) The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychol Aging* 5:482–490
155. Gispen WH, Biessels GJ (2000) Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 23:542–549
156. Glenner GG, Wong CW (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120:885–890
157. Goetz CG, Emre M, Dubois B (2008) Parkinson's disease dementia: Definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Annals of Neurology* 64:S81–S92
158. Goker-Alpan O, Stubblefield BK, Giasson BI, Sidransky E (2010) Glucocerebrosidase is present in α -synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 120:641–649

159. Goldman JS, Van Deerlin VM (2018) Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: The Current State of Genetics and Genetic Testing Since the Advent of Next-Generation Sequencing. *Mol Diagn Ther* 22:505–513
160. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42:2672–2713
161. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascofsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76:1006–1014
162. Graham N, Emery T, Hodges J (2004) Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:61–71
163. Greenberg L, Edwards E, Henn FA (1989) Dexamethasone suppression test in helpless rats. *Biological Psychiatry* 26:530–532
164. Grözinger M (2016) Elektrokonvulsionstherapie. *PSYCH up2date* 10:99–109
165. Gu D, Ou S, Liu G (2022) Traumatic Brain Injury and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *NED* 56:4–16
166. Guerreiro R, Bras J (2015) The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med* 7:106
167. Guétin S, Portet F, Picot MC, Pommié C, Messaoudi M, Djabelkir L, Olsen AL, Cano MM, Lecourt E, Touchon J (2009) Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28:36–46
168. Gure T, Blaum C, Giordani B, Koelling T, Galecki A, Pressler S, Hummel S, Langa K (2012) Prevalence of Cognitive Impairment in Older Adults with Heart Failure. *Journal of the American Geriatrics Society*
169. Hallett M (2007) Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron* 55:187–199
170. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH (2014) The Neurobiological Basis of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 29:634–650
171. Hamann GF (2017) Vaskuläre Demenzen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp 272-282
172. Hampel H, Graz C, Zetzsche T, Rujescu D, Möller H-J (2017) Pharmakotherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
173. Hampel H, Mesulam M-M, Cuellar AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavado E, Snyder PJ, Khachaturian ZS (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain* 141:1917–1933

174. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006) Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *The Lancet Neurology* 5:228–234
175. Hanzel CE, Pichet-Binette A, Pimentel LSB, Iulita MF, Allard S, Ducatenzeiler A, Do Carmo S, Cuellar AC (2014) Neuronal driven pre-plaque inflammation in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 35:2249–2262
176. Hapke U, Cohrdes C, Nübel J (2019) Depressive symptoms in a European comparison - Results from the European Health Interview Survey (EHIS) 2. *J Health Monit* 4:57–65
177. Harbuz M, Leonard J, Lightman S, Cuzner M (1993) Changes in hypothalamic corticotrophin-releasing factor and anterior pituitary pro-opiomelanocortin mRNA during the course of experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*
178. Harding AJ, Broe G, Halliday G (2002) Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain : a journal of neurology* 125:391–403
179. Hardy JA, Higgins GA (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256:184–185
180. Hawton K, Casañas i Comabella C, Haw C, Saunders K (2013) Risk factors for suicide in individuals with depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 147:17–28
181. Hegeman JM, Kok R, Mast RC van der, Giltay E (2012) Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*
182. Heidemann C, Scheidt-Nave C (2017) Prevalence, incidence and mortality of diabetes mellitus in adults in Germany – A review in the framework of the Diabetes Surveillance. *J Health Monit* 2:98–121
183. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 23:837–844
184. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, van der Flier WM, Papma JM, Koopmans R, Verhey FRJ, de Vugt M, Köhler S, Young-Onset Dementia Epidemiology Study Group (2021) Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology* 78:1080–1090
185. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM, Herrup K, Frautschy SA, Finsen B, Brown GC, Verkhratsky A, Yamanaka K, Koistinaho J, Latz E, Halle A, Petzold GC, Town T, Morgan D, Shinohara ML, Perry VH, Holmes C, Bazan NG, Brooks DJ, Hunot S, Joseph B, Deigendesch N, Garaschuk O, Boddeke E, Dinarello CA, Breitner JC, Cole GM, Golenbock DT, Kummer MP (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Lancet Neurol* 14:388–405
186. Herrup K (2015) The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat Neurosci* 18:794–799
187. Hershey LA, Coleman-Jackson R (2019) Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging* 36:309–319

188. Hinz FI, Geschwind DH (2017) Molecular Genetics of Neurodegenerative Dementias. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 9:a023705
189. Hippus H, Neundörfer G (2003) The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 5:101–108
190. Hirschfeld RMA (2000) History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression. *J Clin Psychiatry* 61:8272
191. Hjelm C, Broström A, Dahl A, Johansson B, Fredrikson M, Strömberg A (2014) Factors associated with increased risk for dementia in individuals age 80 years or older with congestive heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 29:82–90
192. Hogan DB, Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Dykeman J, Pringsheim T, Steeves T, Smith EE, Pearson D, Jetté N (2016) The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci* 43:S83–S95
193. Holtzman DM, Herz J, Bu G (2012) Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006312
194. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P (2012) Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 366:893–903
195. Huang Y, Mahley RW (2014) Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis* 72 Pt A:3–12
196. Huey ED, Garcia C, Wassermann EM, Tierney MC, Grafman J (2008) Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *J Clin Psychiatry* 69:1981–1982
197. Humpston C, Benedetti F, Serfaty M, Markham S, Hodsoll J, Young AH, Veale D (2020) Chronotherapy for the rapid treatment of depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* 261:91–102
198. Hunter JM, Kwan J, Malek-Ahmadi M, Maarouf CL, Kokjohn TA, Belden C, Sabbagh MN, Beach TG, Roher AE (2012) Morphological and pathological evolution of the brain microcirculation in aging and Alzheimer's disease. *PLoS One* 7:e36893
199. Huque H, Eramudugolla R, Chidiac B, Ee N, Ehrenfeld L, Matthews FE, Peters R, Anstey KJ (2021) Global Distribution of Sex Differences in the Incidence and Prevalence of Any Dementia, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Social Science Research Network, Rochester, NY*. URL: <https://papers.ssrn.com/abstract=3965370>
200. Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, Brinkmeyer J, Fischer S, Gaab N, Kaupmannsennecke C (2000) Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD).
201. International AD, Patterson C (2018) World Alzheimer Report 2018: The state of the art of dementia research: New frontiers. 7, 35

202. International AD, University M (2021) World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. 19
203. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, Mortby ME, Smith EE, Patten SB, Fiest KM (2017) Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 74:58–67
204. Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, Hatano K, Abe Y, Yamada T, Kachi T, Brooks D (2002) Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain : a journal of neurology*
205. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen H-U (2014) Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt* 85:77–87
206. Jajodia A, Borders A (2011) Memory predicts changes in depressive symptoms in older adults: a bidirectional longitudinal analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 66:571–581
207. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu C-E, Bird TD (2010) Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain* 133:1143–1154
208. Jellinger KA, Attems J (2007) Neuropathological evaluation of mixed dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 257:80–87
209. Jellinger KA (2018) Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm* 125:615–650
210. Jellinger KA, Korczyn AD (2018) Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med* 16:34
211. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M, Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014) A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 10:844–852
212. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, Rabin L, Rentz DM, Rodriguez-Gomez O, Saykin AJ, Sikkes SAM, Smart CM, Wolfsgruber S, Wagner M (2020) The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol* 19:271–278
213. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M (2015) The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res* 40:2583–2599
214. Jett S, Malviya N, Schelbaum E, Jang G, Jahan E, Clancy K, Hristov H, Pahlajani S, Niotis K, Loeb-Zeitlin S, Havryliuk Y, Isaacson R, Brinton RD, Mosconi L (2022) Endogenous and Exogenous Estrogen Exposures: How Women's Reproductive Health Can Drive Brain Aging and Inform Alzheimer's Prevention. *Front Aging Neurosci* 14:831807

215. Jiang S, Li Y, Zhang C, Zhao Y, Bu G, Xu H, Zhang Y-W (2014) M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 30:295–307
216. Jinn S, Drolet RE, Cramer PE, Wong AH-K, Toolan DM, Gretzula CA, Voleti B, Vasileva G, Disa J, Tadin-Strapps M, Stone DJ (2017) TMEM175 deficiency impairs lysosomal and mitochondrial function and increases α -synuclein aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114:2389–2394
217. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W (2013) Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain* 136:28
218. Jones SAV, O'Brien JT (2014) The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychological Medicine* 44:673–683
219. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhangale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jönsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488:96–99
220. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS (1987) The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76:465–479
221. Jorm AF, Jolley D (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 51:728–733
222. Jorm AF (2001) History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* 35:776–781
223. K. Lönnqvist J (2000) *Psychiatric Aspects of Suicidal Behaviour: Depression*. John Wiley & Sons, Ltd URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470698976.ch7>
224. Kalaria RN (2018) The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology* 134:226–239
225. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19:136–143
226. Kales HC, Chen P, Blow FC, Welsh DE, Mellow AM (2005) Rates of Clinical Depression Diagnosis, Functional Impairment, and Nursing Home Placement in Coexisting Dementia and Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 13:441–449
227. Kamsvaag B, Tevik K, Šaltytė Benth J, Wu B, Bergh S, Selbaek G, Helvik A-S (2022) Does Elevated Alcohol Consumption Delay the Diagnostic Assessment of Cognitive Impairment among Older Adults? *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 12:14–23
228. Kandimalla R, Thirumala V, Reddy PH (2017) Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1863:1078–1089

229. Kantarci K, Boeve BF, Przybelski SA, Lesnick TG, Chen Q, Fields J, Schwarz CG, Senjem ML, Gunte JL, Jack CR, Min P, Jain M, Migayawa T, Savica R, Graff-Radford J, Botha H, Jones DT, Knopman DS, Graff-Radford N, Ferman TJ, Petersen RC, Lowe VJ (2021) FDG PET metabolic signatures distinguishing prodromal DLB and prodromal AD. *Neuroimage Clin* 31:102754
230. Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, Smits T, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC (2017) Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev* 40:75–83
231. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, Frishman W, Gidez L, Eder H, Ooi WL (1989) Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 25:317–324
232. Kavirajan H, Schneider LS (2007) Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet Neurology* 6:782–792
233. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy G, Schatzberg A (2017) HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Molecular Psychiatry*
234. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, McClintock SM, Tobias KG, Martino C, Mueller M, Bailine SH, Fink M, Petrides G (2010) Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry* 196:226–234
235. Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV, Young RC, Sampson S, McClintock SM, Mueller M, Prudic J, Greenberg RM, Weiner RD, Bailine SH, Rosenquist PB, Raza A, Kaliora S, Latoussakis V, Tobias KG, Briggs MC, Liebman LS, Geduldig ET, Teklehaimanot AA, Lisanby SH (2016) Right Unilateral Ultrabrief Pulse ECT in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry* 173:1101–1109
236. Kennedy E, Panahi S, Stewart IJ, Tate DF, Wilde EA, Kenney K, Werner JK, Gill J, Diaz-Arrastia R, Amuan M, Van Cott AC, Pugh MJ (2022) Traumatic Brain Injury and Early Onset Dementia in Post 9-11 Veterans. *Brain Injury* 0:1–8
237. Kennedy S, Lam R, Cohen NL, Ravindran A, Enns MW, Kutcher S, Parikh S, Reesal R, Segal ZV, Thorpe L, Vincent P, Whitney DK (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Pharmacotherapy and other biological treatments. *Canadian Journal of Psychiatry* 46:41S-64S
238. Kennedy S, Lam R, Nutt D, Thase M (2004) Treating Depression Effectively: Applying Clinical Guidelines.
239. Kennel J (2015) Funktionelle Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnis-funktionen bei depressiven Störungen.
240. Kessler H (2021) Die Verhaltensmodelle. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York. URL: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_14789610#/ebook_cs_14789610__Ref400954772, pp 27-30

241. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N (2017) Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAD* 60:401–425
242. Kitazawa M, Yamasaki T, Laferla F (2005) Microglia as a Potential Bridge between the Amyloid -Peptide and Tau. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1035:85–103
243. Knežević D, Mizrahi R (2018) Molecular imaging of neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*
244. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA (2007) Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology* 69:739–746
245. Kocalevent R, Hegerl U (2010) Depression und Suizidalität.
246. Komatsu J, Samuraki M, Nakajima K, Arai H, Arai H, Arai T, Asada T, Fujishiro H, Hanyu H, Iizuka O, Iseki E, Kashihara K, Kosaka K, Maruno H, Mizukami K, Mizuno Y, Mori E, Nakamura H, Nakano S, Nakashima K, Nishio Y, Orimo S, Takahashi A, Taki J, Tokuda T, Urakami K, Utsumi K, Wada K, Washimi Y, Yamashina S, Yamasaki J, Yoshita M, Yamada M (2018) 123I-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:1167–1173
247. Kosteniuk JG, Morgan DG, O'Connell ME, Crossley M, Kirk A, Stewart NJ, Karunanayake CP (2014) Prevalence and Covariates of Elevated Depressive Symptoms in Rural Memory Clinic Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 4:209–220
248. Kouloutbani K, Karteroliotis K, Politis A (2019) [The effect of physical activity on dementia]. *Psychiatriki* 30:142–155
249. Kuehner C (2003) Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 108:163–174
250. Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, Gruendler T, Ullsperger M, Bartsch C, Mai J, Zilles K, Bauer A, Matusch A, Schulz R, Noreik M, Bührle C, Maintz D, Woopen C, Häussermann P, Hellmich M, Klosterkötter J, Wiltfang J, Maarouf M, Freund H, Sturm V (2014) Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Molecular Psychiatry*
251. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M (2007) Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Nervenarzt* 78:651–656
252. Kuhs H, Tölle R (1991) Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 29:1129–1148
253. Kunik ME, Snow AL, Molinari VA, Menke TJ, Soucek J, Sullivan G, Ashton CM (2003) Health Care Utilization in Dementia Patients With Psychiatric Comorbidity. *The Gerontologist* 43:86–91
254. Kuring JK, Mathias JL, Ward L (2018) Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 28:393–416
255. Kuźma E, Lourida I, Moore SF, Levine DA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ (2018) Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 14:1416–1426

256. Lacombe P, Sercombe R, Vaucher E, Seylaz J (1997) Reduced Cortical Vasodilatory Response to Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert in the Aged Rat and Evidence for a Control of the Cerebral Circulation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 826:410–415
257. Lagier-Tourenne C, Baughn M, Rigo F, Sun S, Liu P, Li H-R, Jiang J, Watt AT, Chun S, Katz M, Qiu J, Sun Y, Ling S-C, Zhu Q, Polymenidou M, Drenner K, Artates JW, McAlonis-Downes M, Markmiller S, Hutt KR, Pizzo DP, Cady J, Harms MB, Baloh RH, Vandenberg SR, Yeo GW, Fu X-D, Bennett CF, Cleveland DW, Ravits J (2013) Targeted degradation of sense and antisense C9orf72 RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:E4530–E4539
258. Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, Morgan TE, Rozovsky I, Trommer B, Viola KL, Wals P, Zhang C, Finch CE, Krafft GA, Klein WL (1998) Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95:6448–6453
259. Lambrichts S, Detraux J, Vansteelandt K, Nordenskjöld A, Obbels J, Schrijvers D, Sienaert P (2021) Does lithium prevent relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression? A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 143:294–306
260. Laske C, Stellos K, Hoffmann N, Stransky E, Straten G, Eschweiler G, Leyhe T (2011) Higher BDNF serum levels predict slower cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *The international journal of neuropsychopharmacology*
261. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP (2008) Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *JAMA* 300:1027–1037
262. Lautenschlager NT, Cox K, Kurz AF (2010) Physical Activity and Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:352–358
263. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, Wherrett J, Naglie G, Hamani C, Smith GS, Lozano AM (2010) A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 68:521–534
264. Le Ber I (2013) Genetics of frontotemporal lobar degeneration: An up-date and diagnosis algorithm. *Revue Neurologique* 169:811–819
265. Le C, Finger E (2021) Pharmacotherapy for Neuropsychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia. *CNS Drugs* 35:1081–1096
266. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F (2004) Frontotemporal Dementia: A Randomised, Controlled Trial with Trazodone. *DEM* 17:355–359
267. Lees A, Smith E (1983) Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*
268. Leibenluft E, Wehr T (1992) Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *The American journal of psychiatry*
269. Lemere CA, Masliah E (2010) Can Alzheimer disease be prevented by amyloid- β immunotherapy? *Nat Rev Neurol* 6:108–119

270. Leng F, Edison P (2021) Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol* 17:157–172
271. Leung DKY, Chan WC, Spector A, Wong GHY (2021) Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 36:1330–1344
272. Levitt AJ, Lam RW (1999) Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder. Clinical and Academic Publishing
273. Leyhe T, Stransky E, Eschweiler G, Buchkremer G, Laske C (2007) Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*
274. Leyhe T, Eschweiler GW, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H, Laske C (2009) Increase of BDNF Serum Concentration in Lithium Treated Patients with Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 16:649–656
275. Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, Bennett ML, Münch AE, Chung W-S, Peterson TC, Wilton DK, Frouin A, Napier BA, Panicker N, Kumar M, Buckwalter MS, Rowitch DH, Dawson VL, Dawson TM, Stevens B, Barres BA (2017) Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 541:481–487
276. Liew TM (2019) Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders. *Alzheimer's Research & Therapy* 11:70
277. Lineweaver T, Bondi M, Galasko D, Salmon D (2013) Effect of Knowledge of APOE Genotype on Subjective and Objective Memory Performance in Healthy Older Adults. *American Journal of Psychiatry* 171:201–208
278. Linnemann C, Lang UE (2020) Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol* 11:279
279. Lipsky R, Marini A (2007) Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neuronal Survival and Behavior-Related Plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*
280. Liu H, Zhang Y, Burgard SA, Needham BL (2019) Marital status and cognitive impairment in the United States: evidence from the National Health and Aging Trends Study. *Ann Epidemiol* 38:28-34.e2
281. Liu H, Zhang Z, Choi S-W, Langa KM (2020) Marital Status and Dementia: Evidence from the Health and Retirement Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 75:1783–1795
282. Liu-Ambrose T, Donaldson MG (2009) Exercise and Cognition in Older Adults: Is there a Role for Resistance Training Programs? *Br J Sports Med* 43:25–27
283. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Larson EB, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N (2017) Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390:2673–2734
284. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood

- K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N (2020) Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 396:413–446
285. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54:S4-9
 286. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B (2002) The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*
 287. Lomen-Hoerth C (2011) Clinical Phenomenology and Neuroimaging Correlates in ALS-FTD. *J Mol Neurosci* 45:656
 288. Lovestone S, Reynolds CH (1997) The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 78:309–324
 289. Luck T, Riedel-Heller SG, Lupp A, Wiese B, Köhler M, Jessen F, Bickel H, Weyerer S, Pentzek M, König H-H, Prokein J, Ernst A, Wagner M, Mösch E, Werle J, Fuchs A, Brettschneider C, Scherer M, Maier W, Group AS (2014) Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene-environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer's disease dementia. *Psychological medicine* 44:1319–1329
 290. Lv Q, Du A, Wei W, Li Y, Liu G, Wang XP (2018) Deep Brain Stimulation: A Potential Treatment for Dementia in Alzheimer's Disease (AD) and Parkinson's Disease Dementia (PDD). *Front Neurosci* 12:360
 291. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D (2014) Neuroinflammation: The role and consequences. *Neuroscience Research* 79:1–12
 292. Ma L (2020) Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Front Aging Neurosci* 12:9
 293. Maidment I, Fox C, Boustani M (2006) Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
 294. Malhi GS, Mann JJ (2018) Depression. *The Lancet* 392:2299–2312
 295. Martinkova J, Quevenec F-C, Karcher H, Ferrari A, Sandset EC, Szeke C, Hort J, Schmidt R, Chadha AS, Ferretti MT (2021) Proportion of Women and Reporting of Outcomes by Sex in Clinical Trials for Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 4:e2124124
 296. Mash D, Flynn D, Potter L (1985) Loss of M2 muscarine receptors in the cerebral cortex in Alzheimer's disease and experimental cholinergic denervation. *Science*
 297. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, Iwata N (2018) The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf* 17:1053–1061
 298. Matthews FE, Stephan BCM, McKeith IG, Bond J, Brayne C, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (2008) Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc* 56:1424–1433

299. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H (1997) Auguste D and Alzheimer's disease. *THE LANCET* 349:4
300. Mayeux R, Evans D, Crain B (1998) Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine* 6
301. McCauley ME, Baloh RH (2019) Inflammation in ALS/FTD pathogenesis. *Acta Neuropathol* 137:715–730
302. McFarlane O, Kędziora-Kornatowska K (2020) Cholesterol and Dementia: A Long and Complicated Relationship. *Curr Aging Sci* 13:42–51
303. McGeer PL, McGeer EG (2013) The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. *Acta Neuropathol* 126:479–497
304. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P (2013) Cochrane review on „Statins for the treatment of dementia“. *Int J Geriatr Psychiatry* 28:119–126
305. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113–1124
306. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Ser TD, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VMY, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65:1863–1872
307. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 89:88–100
308. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:263–269
309. McPherson S, La Rue A, Fitz A, Matsuyama S, Jarvik LF (1995) Self-reports of memory problems in relatives of patients with probable Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 7:367–376

310. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J (2019) Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
311. Mendez MF, Lauterbach EC, Sampson SM (2008) An Evidence-Based Review of the Psychopathology of Frontotemporal Dementia: A Report of the ANPA Committee on Research. *JNP* 20:130–149
312. Mendez MF (2017) What is the Relationship of Traumatic Brain Injury to Dementia? *JAD* 57:667–681
313. Mene-Afejuku TO, Pernia M, Ibebuogu UN, Chaudhari S, Mushiyev S, Visco F, Pekler G (2019) Heart Failure and Cognitive Impairment: Clinical Relevance and Therapeutic Considerations. *Curr Cardiol Rev* 15:291–303
314. Mesulam M-M (2013) Cholinergic Circuitry of the Human Nucleus Basalis and Its Fate in Alzheimer's Disease. *J Comp Neurol* 521:4124–4144
315. Metzler-Baddeley C (2007) A Review of Cognitive Impairments in Dementia with Lewy Bodies Relative to Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease with Dementia. *Cortex* 43:583–600
316. Mimica N, Kalinić D (2011) Art therapy may be beneficial for reducing stress--related behaviours in people with dementia--case report. *Psychiatr Danub* 23:125–128
317. Mitchell AJ (2009) A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 43:411–431
318. Mizukami K (2013) [Alzheimer's disease and depression]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 115:1122–1126
319. Modrego PJ, Ferrández J (2004) Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment Increases the Risk of Developing Dementia of Alzheimer Type. *ARCH NEUROL* 61:4
320. Modrego PJ (2010) Depression in Alzheimer's disease. Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Alzheimers Dis* 21:1077–1087
321. Möller HJ, Graeber MB (1998) The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:111–122
322. Mowla A, Mosavinasab M, Pani A (2007) Does Fluoxetine Have Any Effect on the Cognition of Patients With Mild Cognitive Impairment?: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 27:67–70
323. Mulder R, Boden J, Carter J, Luty S, Joyce P (2017) Ten month outcome of cognitive behavioural therapy v. interpersonal psychotherapy in patients with major depression: a randomised trial of acute and maintenance psychotherapy. *Psychological Medicine* 47:2540–2547
324. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53:695–699

325. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, Mallampalli MP, Mormino EC, Scott L, Yu WH, Maki PM, Mielke MM (2018) Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement* 14:1171–1183
326. Nepal B, Brown LJ, Anstey KJ (2014) Rising midlife obesity will worsen future prevalence of dementia. *PLoS One* 9:e99305
327. Nervenheilkunde (DGPPN) DGFP Psychotherapie Und, Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ) (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), , Zugriff am 07.06.2023 S.1
328. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH (2005) Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 53:1101–1107
329. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M (2015) A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 385:2255–2263
330. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I (2017) Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia* 32:523–532
331. Nordenskjöld A, von Knorring L, Engström I (2012) Predictors of the short-term responder rate of Electroconvulsive therapy in depressive disorders - a population based study. *BMC Psychiatry* 12:115
332. Nordestgaard LT, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R (2017) Body Mass Index and Risk of Alzheimer's Disease: A Mendelian Randomization Study of 399,536 Individuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102:2310–2320
333. Nübel J, Müllender (geb. Winkel) S, Hapke U, Jacobi F (2019) Epidemie der Depression? Prävalenzentwicklung und Inanspruchnahme von Hilfs- und Versorgungsangeboten. *Der Nervenarzt*
334. Nuzum H, Stickel A, Corona M, Zeller M, Melrose RJ, Wilkins SS (2020) Potential Benefits of Physical Activity in MCI and Dementia. *Behav Neurol* 2020:7807856
335. Nyberg J, Åberg MAI, Schiöler L, Nilsson M, Wallin A, Torén K, Kuhn HG (2014) Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain* 137:1514–1523
336. O'Brien JT, Thomas A (2015) Vascular dementia. *The Lancet* 386:1698–1706
337. O'Bryant SE, Humphreys JD, Smith GE, Ivnik RJ, Graff-Radford NR, Petersen RC, Lucas JA (2008) Detecting Dementia With the Mini-Mental State Examination in Highly Educated Individuals. *Archives of Neurology* 65:963–967

338. Oguro H, Yamaguchi S, Abe S, Ishida Y, Bokura H, Kobayashi S (2006) Differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia with the FAB test. *J Neurol* 253:1490–1494
339. Oh DJ, Han JW, Bae JB, Kim TH, Kwak KP, Kim BJ, Kim SG, Kim JL, Moon SW, Park JH, Ryu S-H, Youn JC, Lee DY, Lee DW, Lee SB, Lee JJ, Jhoo JH, Kim KW (2021) Chronic subsyndromal depression and risk of dementia in older adults. *Aust N Z J Psychiatry* 55:809–816
340. Oliver LD, Stewart C, Coleman K, Kryklywy J, Bartha R, Mitchell D, Finger E (2020) Neural effects of oxytocin and mimicry in frontotemporal dementia. *Neurology*
341. Olney NT, Spina S, Miller BL (2017) Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin* 35:339–374
342. Ono K (2018) Alzheimer's disease as oligomeropathy. *Neurochemistry International* 119:57–70
343. Onyike CU, Diehl-Schmid J (2013) The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. *Int Rev Psychiatry* 25:130–137
344. Orgeta V, Qazi A, Spector A, Orrell M (2015) Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 207:293–298
345. Orgeta V, McDonald KR, Poliakoff E, Hindle JV, Clare L, Leroi I (2020) Cognitive training interventions for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020:CD011961
346. Orgeta V, Leung P, Del-Pino-Casado R, Qazi A, Orrell M, Spector AE, Methley AM (2022) Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD009125
347. Osterrieth P (1944) Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. undefined
348. Ott A, Stolk RP, Hofman A, van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM (1996) Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia* 39:1392–1397
349. Otuyama LJ, Oliveira D, Locatelli D, Machado D de A, Noto AR, Galduróz JCF, Prince MJ, Ferri CP (2020) Tobacco smoking and risk for dementia: evidence from the 10/66 population-based longitudinal study. *Aging Ment Health* 24:1796–1806
350. Overmier JB, Seligman ME (1967) Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 63:28–33
351. Overmier JB (2002) On learned helplessness. *Integrative Physiological & Behavioral Science* 37:4–8
352. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 63:530–538

353. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, Imbimbo BP (2019) A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 15:73–88
354. Paroni G, Bisceglia P, Seripa D (2019) Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 68:493–510
355. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P (2006) Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 32:403–414
356. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ (2002) Type 2 Diabetes, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 51:1256–1262
357. Pendlebury ST, Rothwell PM (2009) Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 8:1006–1018
358. Perna L, Wahl HW, Weberpals J, Jansen L, Mons U, Schöttker B, Brenner H (2019) Incident depression and mortality among people with different types of dementia: results from a longitudinal cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 54:793–801
359. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH (1978) Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 2:1457–1459
360. Peters R (2009) The prevention of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 24:452–458
361. Peters R, Ee N, Peters J, Booth A, Mudway I, Anstey KJ (2019) Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 70:S145–S163
362. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56:303–308
363. Petersen RC, Bennett D, Jin S, van Dyck CH (2005) Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment. *The New England Journal of Medicine* 10
364. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Roberts RO, Jack CR, Jr (2009) Mild Cognitive Impairment: Ten Years Later. *Archives of neurology* 66:1447
365. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA (2010) Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 75:889
366. Petersen RC (2016) Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis)* 22:404–418
367. Philippens IH, Ormel PR, Baarends G, Johansson M, Remarque EJ, Doverskog M (2016) Acceleration of Amyloidosis by Inflammation in the Amyloid-Beta Marmoset Monkey Model of Alzheimer's Disease. *JAD* 55:101–113
368. Pick A (1892) Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift* 17:165–167

369. Plescher M, Seifert G, Hansen JN, Bedner P, Steinhäuser C, Halle A (2018) Plaque-dependent morphological and electrophysiological heterogeneity of microglia in an Alzheimer's disease mouse model. *Glia* 66:1464–1480
370. Pletnikova O, West N, Lee MK, Rudow GL, Skolasky RL, Dawson TM, Marsh L, Troncoso JC (2005) A β deposition is associated with enhanced cortical α -synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiology of aging* 26:1183–1192
371. Pliatsikas C (2020) Understanding structural plasticity in the bilingual brain: The Dynamic Restructuring Model. *Bilingualism: Language and Cognition* 23:459–471
372. Podcasy JL, Epperson CN (2016) Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci* 18:437–446
373. Polidori MC, Griffiths HR, Mariani E, Mecocci P (2007) Hallmarks of protein oxidative damage in neurodegenerative diseases: Focus on Alzheimer's disease. *Amino Acids* 32:553–559
374. Potter P, Rauschkolb PK, Pandya Y, Sue L, Sabbagh M, Walker D, Beach T (2011) Pre- and post-synaptic cortical cholinergic deficits are proportional to amyloid plaque presence and density at preclinical stages of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica*
375. Power M, Tchetgen ETT, Sparrow D, Schwartz J, Weisskopf M (2013) Blood Pressure and Cognition: Factors That May Account for Their Inconsistent Association. *Epidemiology*
376. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9:63-75.e2
377. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M (2015) World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 68
378. Racagni G, Popoli M (2008) Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 10:385–400
379. Rademakers R, Neumann M, Mackenzie I (2012) Advances in understanding the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology*
380. Rahman A, Schelbaum E, Hoffman K, Diaz I, Hristov H, Andrews R, Jett S, Jackson H, Lee A, Sarva H, Pahlajani S, Matthews D, Dyke J, de Leon MJ, Isaacson RS, Brinton RD, Mosconi L (2020) Sex-driven modifiers of Alzheimer risk. *Neurology* 95:e166–e178
381. Ramos-Rodriguez JJ, Pacheco-Herrero M, Thyssen D, Murillo-Carretero MI, Berrocoso E, Spires-Jones TL, Bacskai BJ, Garcia-Alloza M (2013) Rapid β -amyloid deposition and cognitive impairment after cholinergic denervation in APP/PS1 mice. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 72:272–285
382. Ran LS, Liu WH, Fang YY, Xu SB, Li J, Luo X, Pan DJ, Wang MH, Wang W (2021) Alcohol, coffee and tea intake and the risk of cognitive deficits: a dose-response meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 30:e13
383. Rands G, Orrell M (2000) Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* CD001296

384. Rapp M, Schnaider-Beeri M, Grossman H, Sano M, Perl D, Purohit D, Gorman J, Haroutunian V (2006) Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Archives of general psychiatry*
385. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M (2008) Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 16:168–174
386. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M (2007) Cholinesterase Inhibitors in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomised Trials. *PLOS Medicine* 4:e338
387. Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, Thal LJ, Galasko D (2007) Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 21:20–30
388. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EGP, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini M-L, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134:2456–2477
389. Rashid MH, Zahid MF, Zain S, Kabir A, Hassan SU (2020) The Neuroprotective Effects of Exercise on Cognitive Decline: A Preventive Approach to Alzheimer Disease. *Cureus* 12:e6958
390. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 58:1615–1621
391. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, Jagust WJ, Chui HC (2007) Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 130:731–739
392. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzing M (2019) Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther* 11:1
393. Reid WGJ, Hely MA, Morris JGL, Broe GA, Adena M, Sullivan DJO, Williamson PM (1996) A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *Journal of Clinical Neuroscience* 3:327–333
394. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Franssen ESE, Kluger A, Mir P, Borenstein J, George AE, Shulman E, Steinberg G, Cohen J (1988) Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research* 15:101–114
395. Reischies F (2017) Demenz und Depression. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, p 331
396. Ricken R, Adli M, Lange C, Krusche E, Stamm TJ, Gaus S, Koehler S, Nase S, Bschor T, Richter C, Steinacher B, Heinz A, Rapp MA, Borgwardt S, Hellweg R, Lang UE

- (2013) Brain-Derived Neurotrophic Factor Serum Concentrations in Acute Depressive Patients Increase During Lithium Augmentation of Antidepressants.
397. Riederer P, Hoyer S (2017) Störungen der Neurotransmission bei Demenzen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
 398. Riley KP, Snowden DA, Markesbery WR (2002) Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 51:567–577
 399. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M (2014) Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *Biomed Res Int* 2014:908915
 400. Roberts JL, Clare L (2013) Meta-representational awareness in mild cognitive impairment: An interpretative phenomenological analysis. *Aging & Mental Health* 17:300–309
 401. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Aut-
hier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IRA, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T,
Hardy J, Mead S, Rossor MN (2009) The heritability and genetics of frontotemporal lobar
degeneration. *Neurology* 73:1451–1456
 402. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, van Swieten J, Dopper E, Jiskoot L, van Minkelen
R, Rombouts SA, Cardoso MJ, Clegg S, Espak M, Mead S, Thomas DL, De Vita E, Ma-
sellis M, Black SE, Freedman M, Keren R, MacIntosh BJ, Rogaeva E, Tang-Wai D, Tar-
taglia MC, Laforce R, Tagliavini F, Tiraboschi P, Redaelli V, Prioni S, Grisoli M, Borroni
B, Padovani A, Galimberti D, Scarpini E, Arighi A, Fumagalli G, Rowe JB, Coyle-Gilchrist
I, Graff C, Fallström M, Jelic V, Ståhlbom AK, Andersson C, Thonberg H, Lilius L, Frisoni
GB, Binetti G, Pievani M, Bocchetta M, Benussi L, Ghidoni R, Finger E, Sorbi S, Nacmias
B, Lombardi G, Polito C, Warren JD, Ourselin S, Fox NC, Rossor MN (2015) Presymp-
tomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in
the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis.
The Lancet Neurology 14:253–262
 403. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R (2012) Cholinesterase inhibitors for de-
mentia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in
Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
 404. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH,
Amaducci L, Orgogozo J-M, Brun A, Hofman A, Moody DM, O'Brien MD, Yamaguchi T,
Grafman J, Drayer BP, Bennett DA, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Bermejo F, Wolf PA,
Gorelick PB, Bick KL, Pajean AK, Bell MA, DeCarli C, Culebras A, Korczyn AD, Bo-
gousslavsky J, Hartmann A, Scheinberg P (1993) Vascular dementia: Diagnostic criteria
for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*
43:250–250
 405. Romero B, Förstl H (2017) Nicht medikamentöse Therapie. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart New York
 406. Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT (1995) Adrenal Gland Volume in
Major Depression: Increase During the Depressive Episode and Decrease With Success-
ful Treatment. *Archives of General Psychiatry* 52:213–218
 407. Rue AL, Small G, McPherson S, Komo S, Matsuyama SS, Jarvik LF (1996) Subjective
memory loss in age-associated memory impairment: Family history and neuropsychological
correlates. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 3:132–140

408. Ruffmann C, Calboli F, Bravi I, Gverić D, Curry L, Smith AD de, Pavlou S, Buxton J, Blakemore A, Takousis P, Molloy S, Piccini P, Dexter D, Roncaroli F, Gentleman S, Middleton L (2016) Cortical Lewy bodies and A β burden are associated with prevalence and timing of dementia in Lewy body diseases. *Neuropathology and applied neurobiology*
409. Rusted J, Sheppard L, Waller D (2006) A Multi-centre Randomized Control Group Trial on the Use of Art Therapy for Older People with Dementia. *Group Analysis* 39:517–536
410. Ryman DC, Acosta-Baena N, Aisen PS, Bird T, Danek A, Fox NC, Goate A, Frommelt P, Ghetti B, Langbaum JBS, Lopera F, Martins R, Masters CL, Mayeux RP, McDade E, Moreno S, Reiman EM, Ringman JM, Salloway S, Schofield PR, Sperling R, Tariot PN, Xiong C, Morris JC, Bateman RJ, Dominantly Inherited Alzheimer Network (2014) Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 83:253–260
411. Saing T, Dick M, Nelson PT, Kim RC, Cribbs DH, Head E (2012) Frontal cortex neuropathology in dementia pugilistica. *J Neurotrauma* 29:1054–1070
412. Sanchez-Mejias E, Navarro V, Jimenez S, Sanchez-Mico M, Sanchez-Varo R, Nuñez-Diaz C, Trujillo-Estrada L, Davila JC, Vizuite M, Gutierrez A, Vitorica J (2016) Soluble phospho-tau from Alzheimer's disease hippocampus drives microglial degeneration. *Acta Neuropathol* 132:897–916
413. Sanford AM (2018) Lewy Body Dementia. *Clin Geriatr Med* 34:603–615
414. Saragih ID, Tonapa SI, Saragih IS, Lee B-O (2022) Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *International Journal of Nursing Studies* 128:104181
415. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B (2007) Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology* 69:1859–1867
416. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA (2013) Incidence of Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. *JAMA Neurol* 70:1396–1402
417. Schachter AS, Davis KL (2000) Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2:91–100
418. Schall R, Petrucci R, Brozena S, Cavarocchi N, Jessup M (1989) Cognitive function in patients with symptomatic dilated cardiomyopathy before and after cardiac transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*
419. Schaub RT, Freyberger HJ (2017) Diagnostik und Klassifikation. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 112
420. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM (2016) Alzheimer's disease. *The Lancet* 388:505–517
421. Schiavone S, Tucci P, Mhillaj E, Bové M, Trabace L, Morgese M (2017) Antidepressant drugs for beta amyloid-induced depression: A new standpoint? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*

422. Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509–522
423. Schlegel J, Neff F (2017) *Neuropathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, pp 66-77
424. Schmidtke K, Otto M (2017) *Alzheimer-Demenz*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York pp 204-223
425. Schröder H, Giacobini E, Struble RG, Luiten PGM, van der Zee EA, Zilles K, Strosberg AndréD (1991) Muscarinic cholinergic neurons in the frontal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin* 27:631–636
426. Schwarzingen M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J, QalyDays Study Group (2018) Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 3:e124–e132
427. Seligman ME (1972) Learned helplessness. *Annu Rev Med* 23:407–412
428. Semkovska M, McLoughlin DM (2010) Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 68:568–577
429. Sergi V, Marta M, De Itziar R, Ana E, Sonia M-G, Adelina O, Laura M, Isabel H, Ana M, Maitée R-R, Montse A, Alba P-C, Gemma O, Natalia R, Angela S, Carla A, Silvia G, Juan Pablo T, Liliana V, Ester E-DA, Alba B, Lluís T, Mercè B, Agustín R (2020) Interaction of neuropsychiatric symptoms with APOE ϵ 4 and conversion to dementia in MCI patients in a Memory Clinic. *Sci Rep* 10:20058
430. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Betensky RA, Hyman BT (2015) APOE ϵ 2 is associated with milder clinical and pathological Alzheimer disease. *Ann Neurol* 77:917–929
431. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT (2021) APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *Lancet Neurol* 20:68–80
432. Serrano-Ripoll MJ, Zamanillo-Campos R, Fiol-DeRoque MA, Castro A, Ricci-Cabello I (2022) Impact of Smartphone App-Based Psychological Interventions for Reducing Depressive Symptoms in People With Depression: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JMIR Mhealth Uhealth* 10:e29621
433. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan P, Miler L, Rajkowska G, Suridjan I, Kennedy J, Rekkas PV, Houle S, Meyer JH (2015) Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry*
434. Setó-Salvia N, Pagonabarraga J, Houlden H, Pascual-Sedano B, Dols-Icardo O, Tucci A, Paisán-Ruiz C, Campolongo A, Antón-Aguirre S, Martín I, Muñoz L, Buñill E, Vilageliu L, Grinberg D, Cozar M, Blesa R, Lleó A, Hardy J, Kulisevsky J, Clarimón J (2012) Glucocerebrosidase mutations confer a greater risk of dementia during Parkinson's disease course. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*
435. Sezgin M, Bilgic B, Tinaz S, Emre M (2019) Parkinson's Disease Dementia and Lewy Body Disease. *Semin Neurol* 39:274–282

436. Shahnawaz Z, Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Draper B, Trollor JN, Sachdev PS (2013) Prevalence and characteristics of depression in mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 127:394–402
437. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ (2008) Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 14:837–842
438. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, Welsh-Bohmer K, Steffens DC, Doraiswamy PM (2006) Cognitive Function in Late Life Depression: Relationships to Depression Severity, Cerebrovascular Risk Factors and Processing Speed. *Biological Psychiatry* 60:58–65
439. Shih R, Belmonte P, Zandi P (2004) A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *International review of psychiatry (Abingdon, England)* 16:260–83
440. Shim K-H, Kang M-J, Bae H, Kim D, Park J, An S-SA, Jeong D-E (2022) A Possible Pathogenic PSEN2 Gly56Ser Mutation in a Korean Patient with Early-Onset Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 23:2967
441. Shinagawa S, Tsuno N, Nakayama K (2013) Managing abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration patients with topiramate. *Psychogeriatrics* 13:58–61
442. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G (2019) Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci* 26:33
443. Singh SK, Srivastav S, Castellani RJ, Plascencia-Villa G, Perry G (2019) Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders. *Neurotherapeutics* 16:666–674
444. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H (2003) Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000. *International review of psychiatry*
445. Small SA, Simoes-Spassov S, Mayeux R, Petsko GA (2017) Endosomal traffic jams represent a pathogenic hub and therapeutic target in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 40:592–602
446. Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G (2018) Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:231–238
447. Sommerlad A, Sabia S, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G (2019) Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *PLoS Med* 16:e1002862
448. Song X, Vilares I (2021) Assessing the relationship between the human learned helplessness depression model and anhedonia. *PLoS One* 16:e0249056
449. Sousa CS e, Alarcão J, Martins IP, Ferreira JJ (2022) Frequency of dementia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 432:

450. Sparks DL, Hunsaker JC, Scheff SW, Kryscio RJ, Henson JL, Markesbery WR (1990) Cortical senile plaques in coronary artery disease, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 11:601–607
451. Statistisches Bundesamt (2019) Statistisches Jahrbuch 2019. 172–162, Stand 07.06.2023
452. Statistisches Bundesamt Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950 - 2060. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2018&a=20,65&v=2>
453. Steffen A, Thom J, Jacobi F, Holstiege J, Bätzing J (2020) Trends in prevalence of depression in Germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data. *Journal of Affective Disorders* 271:239–247
454. Steiger A, Kimura M (2010) Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of Psychiatric Research* 44:242–252
455. Stites SD, Karlawish J, Harkins K, Rubright JD, Wolk D (2017) Awareness of Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease Dementia Diagnoses Associated With Lower Self-Ratings of Quality of Life in Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series B* 72:974–985
456. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD (1993) Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:1977–1981
457. Stute P, Wienges J, Koller A-S, Giese C, Wesemüller W, Janka H, Baumgartner S (2021) Cognitive health after menopause: Does menopausal hormone therapy affect it? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 35:101565
458. Suh G-H, Kil Yeon B, Shah A, Lee J-Y (2005) Mortality in Alzheimer's disease: a comparative prospective Korean study in the community and nursing homes. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 20:26–34
459. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *AJP* 157:1552–1562
460. Swan G, Carmelli D, Larue A (1998) Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke*
461. Takamura A, Okamoto Y, Kawarabayashi T, Yokoseki T, Shibata M, Mouri A, Nabeshima T, Sun H, Abe K, Urisu T, Yamamoto N, Shoji M, Yanagisawa K, Michikawa M, Matsubara E (2011) Extracellular and intraneuronal HMW-AβOs represent a molecular basis of memory loss in Alzheimer's disease model mouse. *Mol Neurodegeneration* 6:20
462. Tang X, Zhao W, Lu M, Zhang X, Zhang P, Xin Z, Sun R, Tian W, Cardoso MA, Yang J, Simó R, Zhou J-B, Stehouwer CDA (2021) Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 130:301–313
463. Tapiainen V, Hartikainen S, Taipale H, Tiihonen J, Tolppanen A-M (2017) Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: A nationwide nested case-control study. *Eur psychiatr* 43:92–98

464. Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennow K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de Leon MJ (2015) Clearance systems in the brain—implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 11:457–470
465. Taylor WD (2014) Depression in the Elderly. *N Engl J Med* 371:1228–1236
466. The Lancet (2015) Dementia—not all about Alzheimer’s. *The Lancet* 386:1600
467. Thyrian JR, Boekholt M, Hoffmann W, Leiz M, Monsees J, Schmachtenberg T, Schumacher-Schönert F, Stentzel U (2020) Die Prävalenz an Demenz erkrankter Menschen in Deutschland – eine bundesweite Analyse auf Kreisebene. *Nervenarzt* 91:1058–1061
468. Tröster AI (2008) Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for „mild cognitive impairment“ and biomarkers. *Neuropsychol Rev* 18:103–119
469. Tsopelas C, Stewart R, Savva G, Brayne C, Ince P, Thomas AJ, Matthews F (2011) Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *British Journal of Psychiatry*
470. Tuunainen A, Kripke DF, Endo T (2004) Light therapy for non-seasonal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004050
471. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL (2017) Depression is linked to dementia in older adults. *Practitioner* 261:11–15
472. Varkey J, Isas JM, Mizuno N, Jensen MB, Bhatia V, Jao C, Petrlova J, Voss J, Stamou D, Steven A, Langen R (2010) Membrane Curvature Induction and Tubulation Are Common Features of Synucleins and Apolipoproteins*. *The Journal of Biological Chemistry*
473. Vaucher E, Borredon J, Bonvento G, Seylaz J, Lacombe P (1997) Autoradiographic Evidence for Flow-Metabolism Uncoupling During Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert in the Conscious Rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:686–694
474. Vaz M, Silvestre S (2020) Alzheimer’s disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology* 887:173554
475. Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L (2011) Pathological roles of α -synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol* 10:1015–1025
476. Verity R, Kirk A, O’Connell ME, Karunanayake C, Morgan DG (2018) The Worried Well? Characteristics of Cognitively Normal Patients Presenting to a Rural and Remote Memory Clinic. *Can J Neurol Sci* 45:158–167
477. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, Carta MG (2013) Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 9:88–95
478. Vishwanath S, Qaderi V, Steves CJ, Reid CM, Hopper I, Ryan J (2021) Cognitive Decline and Risk of Dementia in Individuals With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiac Failure* 0:

479. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC (2007) Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 9:440–449
480. Waldstein S, Giggey P, Thayer J, Zonderman A (2005) Nonlinear Relations of Blood Pressure to Cognitive Function: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*
481. Walker KA, Power MC, Gottesman RF (2017) Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep* 19:24
482. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D (2015) Lewy body dementias. *The Lancet* 386:1683–1697
483. Wallesch C-W, Förstl H (2017) Leichte kognitive Störung (Mild cognitive Impairment). Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
484. Wang C, Fu W, Cao S, Jiang H, Guo Y, Xv H, Liu J, Gan Y, Lu Z (2021) Weight Loss and the Risk of Dementia: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Curr Alzheimer Res* 18:125–135
485. Wang W-L, Wang S-Y, Hung H-Y, Chen M-H, Juan C-H, Li C-T (2022) Safety of transcranial magnetic stimulation in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Journal of Affective Disorders* 301:400–425
486. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN (2013) Frontotemporal dementia. *BMJ* 347:f4827
487. Watts KE, Storr NJ, Barr PG, Rajkumar AP (2022) Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. *Aging & Mental Health* 0:1–14
488. Weyerer S (2007) Altersdemenz. Nachdr edition. Robert Koch-Institut, Berlin
489. Wiesmann M, Kiliaan AJ, Claassen JA (2013) Vascular aspects of cognitive impairment and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 33:1696–1706
490. Williams VG, Bruce JM, Westervelt H, Davis JD, Grace J, Malloy P, Tremont G (2007) Boston naming performance distinguishes between Lewy body and Alzheimer's dementias. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*
491. Willis T (1672) De anima brutorum quae hominis vitalis ac sensitiva est, exercitationes duae: prior physiologica ejusdem naturam, partes, potentias & affectiones tradit, altera pathologica morbos qui ipsam, & sedem ejus primariam, nempe cerebrum & nervosum genus afficiunt, explicat, eorúmque therapeias instituit, cum figuris aeneis - NLM Catalog - NCBI. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/9421638>
492. Wilson RS, Boyle PA, Capuano AW, Shah RC, Hoganson GM, Nag S, Bennett DA (2016) Late-life depression is not associated with dementia-related pathology. *Neuropsychology* 30:135–142
493. Wiltfang J, Benninghoff J (2017) Klinisch-neurochemische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, p 186
494. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, De Leon M, Decarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, Van Duijn C, Visser P, Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a

consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 256:240–246

495. Winblad B (2009) Review: Donepezil in Severe Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 24:185–192
496. Wirz-Justice A, Hoofdakker R (1999) Sleep deprivation in Depression: What do we know, where do we go? *Biological psychiatry* 46:445–53
497. Witt PL, McGrain P (1986) Nonparametric Testing Using the Chi-Square Distribution. *Physical Therapy* 66:264–268
498. Wittemann M, Förstl H, Kurz A, Wagenpfeil S, Rubly M, Riemenschneider M (2017) RISK FACTORS FOR ALZHEIMER'S DISEASE: A SIBLING STUDY. *Alzheimer's & Dementia* 13:P1190
499. Wium-Andersen M k, Dalgaard Villumsen M, Wium-Andersen I k., Jørgensen M b., Hjelmberg J b., Christensen K, Osler M (2020) Familial risk and heritability of depression by age at first diagnosis in Danish twins. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 142:446–455
500. Wolfgruber S, Kleineidam L, Weyrauch A-S, Barkhoff M, Röske S, Peters O, Preis L, Gref D, Spruth EJ, Altenstein S, Priller J, Fließbach K, Schneider A, Wiltfang J, Bartels C, Jessen F, Maier F, Düzel E, Metzger C, Glanz W, Buerger K, Janowitz D, Perneczky R, Rauchmann B-S, Kilimann I, Teipel S, Laske C, Munk MH, Roy N, Spottke A, Ramirez A, Heneka MT, Brosseron F, Wagneron M, DELCODE study group (2022) Relevance of Subjective Cognitive Decline in Older Adults with a First-Degree Family History of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*
501. Wolters FJ, Ikram MA (2019) Epidemiology of Vascular Dementia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 39:1542–1549
502. Woods A, Antal A, Bikson M, Boggio P, Brunoni A, Celnik P, Cohen L, Fregni F, Herrmann C, Kappenman E, Knotkova H, Liebetanz D, Miniussi C, Miranda P, Paulus W, Priori A, Reato D, Stagg C, Wenderoth N, Nitsche M (2016) A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol* 127:1031–1048
503. Woollett K, Maguire EA (2011) Acquiring “the Knowledge” of London's Layout Drives Structural Brain Changes. *Curr Biol* 21:2109–2114
504. World Health Organization (2021) Global patient safety action plan 2021–2030: towards eliminating avoidable harm in health care. World Health Organization, Geneva
505. Wyss-Coray T, Loike JD, Brionne TC, Lu E, Anankov R, Yan F, Silverstein SC, Husemann J (2003) Adult mouse astrocytes degrade amyloid- β in vitro and in situ. *Nat Med* 9:453–457
506. Xie J, Brayne C, Matthews FE, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study collaborators (2008) Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ* 336:258–262
507. Xu W, Tan L, Wang H-F, Tan M-S, Tan L, Li J-Q, Zhao Q-F, Yu J-T (2016) Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol* 53:3113–3123

508. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, Yu J-T (2017) Alcohol consumption and dementia risk: a dose–response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 32:31–42
509. Yaffe K (2012) Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia: Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Gen Psychiatry* 69:493
510. Yamane Y, Sakai K, Maeda K (2011) Dementia with Lewy bodies is associated with higher scores on the Geriatric Depression Scale than is Alzheimer’s disease. *Psychogeriatrics* 11:157–165
511. Yamashita N, Kuruvilla R (2016) Neurotrophin signaling endosomes; biogenesis, regulation, and functions. *Curr Opin Neurobiol* 39:139–145
512. Yang C-Y, Chen C-H, Chu H, Chen W-C, Lee T-Y, Chen S-G, Chou K (2012) The Effect of Music Therapy on Hospitalized Psychiatric Patients’ Anxiety, Finger Temperature, and Electroencephalography. *Biological research for nursing*
513. Yeverino-Castro SG, Mejía-Arango S, Mimenza-Alvarado AJ, Cantú-Brito C, Avila-Funes JA, Aguilar-Navarro SG (2021) Prevalence and incidence of possible vascular dementia among Mexican older adults: Analysis of the Mexican Health and Aging Study. *PLOS ONE* 16:e0253856
514. Yilmaz S, Huguet A, Kisely S, Rao S, Wang J, Baur K, Price M, O’Mahen H, Wright K (2022) Do psychological interventions reduce symptoms of depression for patients with bipolar I or II disorder? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 301:193–204
515. Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, Yamada M (2006) Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*
516. Young E, Haskett R, Grunhaus L, Pande A, Weinberg V, Watson S, Akil H (1994) Increased evening activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depressed patients. *Archives of general psychiatry*
517. Zaccai J, McCracken C, Brayne C (2005) A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 34:561–566
518. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, Xu W, Li J-Q, Wang J, Lai T-J, Yu J-T (2016) The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 190:264–271
519. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y (2015) Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One* 10:e0118333
520. Zhou W, Xu D, Peng X, Zhang Q, Jia J, Crutcher K (2008) Zhou W, Xu D, Peng X, Zhang Q, Jia J, Crutcher KA. Meta-analysis of APOE4 allele and outcome after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 25: 279-290. *Journal of neurotrauma* 25:279–90
521. Ziegler U, Doblhammer G (2009) Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Gesundheitswesen* 71:281–290

522. Ziv N, Granot A, Hai S, Dassa A, Haimov I (2007) The effect of background stimulative music on behavior in Alzheimer's patients. Journal of music therapy
523. (2006) Depressive Erkrankungen: verhindern, früh erkennen, nachhaltig behandeln.
524. (2022) Diabetes. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
525. Prevalence of dementia in Europe. URL: <https://www.alzheimer-europe.org/dementia/prevalence-dementia-europe.org/EN/Research/European-Collaboration-on-Dementia>
526. ALZFORUM | NETWORKING FOR A CURE. URL: <https://www.alzforum.org/papers/uber-eine-eigenartige-erkrankung-der-hirnrinde>
527. PSEN-1 | ALZFORUM. URL: <https://www.alzforum.org/mutations/psen-1>
528. PSEN-2 | ALZFORUM. URL: <https://www.alzforum.org/mutations/psen-2>
529. APP | ALZFORUM. URL: <https://www.alzforum.org/mutations/app>

8 Anlagen

8.1 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AD	Alzheimerdemenz
ADAD	Autosomal dominant vererbte Alzheimer Demenz
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
Apoε	Apolipoprotein E
APP	Amyloid Precursor Protein
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BLT	Bright Light Therapie
BMI	Body Mass Index
bvFTD	behaviorale Variante Frontotemporale Demenz
CAT	Cholinacetyltransferase
CSF	Cerebrospinal Fluid
DBS	Deep Brain Stimulation
DemTect	Demenz Detection Test
DM	Diabetes Mellitus
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FTD	Frontotemporale Demenz
FTLA	Frontotemporale Lobärdegeneration
GBA	Glucocerebrosidase Gen
GDS	Geriatric Depression Scale

HPA	Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis
IL-1/6	Interleukin 1/6
LBD	Lewy-Body Demenz
LLD	Late Life Depression
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAO	Monoaminoxidase
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST/MMSE	Mini-Mental-Status-Test / Mini Mental Status Examination
mNCD	Mild Neurocognitive Disorder
MoCa	Montreal Cognitive Assessment
NBM	Nucleus Basalis Meynert
NIBS	Noninvasive Brain Stimulation
NMDA	n-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoff
NSAID	Nichtsteroidales Antiphlogistikum
PDD	Parkinson Disease Dementia
PPA	Primär Progressive Aphasie
PSEN1	Präsenilin-Gen 1
PSEN2	Präsenilin-Gen 2
pTau	Phosphoryliertes Tau

PTDD	Parkinson Demenz
SCI	Subjective Cognitive Decline
SHT	Schädel Hirn Trauma
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation
TFDD	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
TIA	Transistorisch Ischämische Attacke
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
ZNS	Zentrales Nervensystem

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Potenziell modifizierbare Risikofaktoren [284].....	11
Abbildung 3: Tau Hypothese (Arnsten et al. 2021[30])	23
Abbildung 4: Monoamine Hypothese. (aus Castrén: Is Mood Chemistry? 2005[82]).....	44
Abbildung 5: Working Model of LLD. (Alexopoulos 2019[14])	50
Abbildung 6: Initialer Grund für Vorstellung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.	61
Abbildung 7: Anamnestisch erfasste neurodegenerative Erkrankungen in der Herkunftsfamilie.....	61
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der neurodegenerativen Diagnosen.	62
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung Hauptgruppen diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.....	63
Abbildung 10: Altersgruppenverteilung innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen. ...	65
Abbildung 11: Geschlechtergetrennte Altersverteilung diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.....	65

Abbildung 12: Männliche & weibliche der Patient*innen mit einer bestehenden/keiner Depression.....	66
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung nach Beck Depressions-Inventar II.....	68
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung innerhalb von Altersgruppen mit/ohne Depression.	69
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der im MMST erzielten Punktzahlen.....	70
Abbildung 16: Häufigkeit MMST Ergebnisse mit/ohne Depression.	71
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung MMST Ergebnisse und neurodegenerative Erkrankung.	72
Abbildung 18: Häufigkeitsanteile der erzielten MMST-Ergebnisse an den neurodegenerativen Erkrankungen.....	72
Abbildung 19: Patient*innen neu diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankung bei bestehender Depression.	74
Abbildung 20: Anteile der Patientinnen mit bestehender/keiner Depression an den neurodegenerativen Erkrankungen, es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 11,709$, $p = ,003$, $\varphi = ,258$	75
Abbildung 21: Anteile der Patienten mit bestehender/keiner Depression an den neurodegenerativen Erkrankungen, es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, $\chi^2(2) = 2,324$, $p = ,313$, $\varphi = ,123$	75

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung der Studienpopulation.....	58
Tabelle 2: Demographische Angaben der Studienpopulation, (Eigene Darstellung)	59
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.	63
Tabelle 4: Altersverteilung diagnostizierter neurodegenerativer Erkrankungen.....	64
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Patient*innen mit einer bestehenden/ keiner Depression.	66
Tabelle 6: Auflistung der laut Entlassbrief verschriebenen Medikamente.	67
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Patient*innen mit einer bestehender/keiner Depression auf die diagnostizierten neurodegenerativen Erkrankungen, nach Geschlechtern getrennt. .	76

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10 Dank

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Riemenschneider für die Vergabe des interessanten Themas, die gemeinsame Erarbeitung und die Betreuung.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. nat. Christine Geiger und Herrn Dipl. Phys. Mathias Rubly und für die unermüdliche Unterstützung und Rat während der gesamten Arbeit, sowie Frau Manuela Huber für die Bereitstellung Ihres Arbeitsplatzes.

Tag der Promotion: 10.10.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Riemenschneider

Prof. Dr. rer. nat. T. Hartmann