

Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

Mild Behavioral Impairment Checkliste

Englisch-Deutsche Übersetzung und Beurteilung der Anwendbarkeit in
klinischer Praxis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

Vorgelegt von

Pauline Dibbern

2025

Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

Mild Behavioral Impairment Checkliste

Englisch-Deutsche Übersetzung und Beurteilung der Anwendbarkeit in
klinischer Praxis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

Vorgelegt von

Pauline Dibbern

2025

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Schiekofer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans-Hermann Klünemann
Tag der mündlichen Prüfung:	28. März 2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Theoretischer Hintergrund	6
1.1.1 Demenz	6
1.1.1.1 Begriffserklärung und Allgemeines	6
1.1.1.2 Pathogenese	7
1.1.1.3 Diagnostik und Klassifikation	8
1.1.1.4 Verlauf und Prognose	13
1.1.1.5 Therapie	13
1.1.1.6 Prävention.....	15
1.1.2 Mild cognitive impairment (MCI)	16
1.1.2.1 Begriffserklärung und Historisches	16
1.1.2.2 Diagnostik des MCI	17
1.1.2.3 MCI-Unterkategorien.....	18
1.1.2.4 Verlauf und Prognose	18
1.1.3 Neuropsychiatrische Symptome	20
1.1.3.1 Begriffserklärung.....	20
1.1.3.2 NPS als Prodromalstadium einer Demenz	20
1.1.3.3 Mild Behavioral Impairment	21
1.1.3.4 Kriterienentwicklung MBI	21
1.1.3.5 Fortschritte zur Erforschung der Neurobiologie des MBI	25
1.1.3.6 Derzeitige Studienlage	26
1.1.3.7 Entwicklung der MBI-C.....	27
1.2 Ziele und Fragestellung	28
1.2.1 Übersetzung	28
1.2.2 Validierung der Übersetzung.....	29
2. Material und Methoden.....	30
2.1 Aufbau der MBI-Checkliste.....	30
2.2 Übersetzung	30
2.3 Anwendbarkeitsstudie	31
2.3.1 Ethikkommission	31
2.3.2 Patientenkollektiv.....	31
2.3.3 Diagnostische Verfahren	33

2.3.3.1	MCI-Diagnostik.....	34
2.3.3.2	CERAD-Plus	34
2.3.3.3	Uhrenzeichentest.....	35
2.3.3.4	Mini Mental State Examination	35
2.3.3.5	Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton.....	35
2.3.3.6	Questionnaire of Subjective Memory Complaint	35
2.3.3.7	Geriatrische Depressionsskala-15.....	36
3.	Ergebnisse	37
3.1	Übersetzung	37
3.2	Anwendbarkeitsstudie	43
3.2.1	Strukturierte Durchführung des Interviews	43
3.2.2	Beurteilung der Bereitschaft der Patienten und der Angehörigen bezüglich der Durchführung der Untersuchung mithilfe der MBI-Checkliste.....	44
3.2.3	Verständlichkeit für die Patienten.....	45
3.2.4	Verständlichkeit für die Angehörigen.....	45
3.2.5	Zeitaufwand bei Befragung der Patienten	45
3.2.6	Vorgehen bei der Auswertung und erreichte Punktzahlen	45
3.2.7	Unterschiede bei der Bewertung durch die Patienten und durch die Angehörigen	46
3.2.8	Ergebnisse der 1-Jahres Kontrolle	47
4.	Diskussion.....	50
4.1	Limitationen der Studie.....	54
4.2	Ausblick	55
5.	Zusammenfassung.....	56
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	58
7.	Literaturverzeichnis	60
8.	Danksagung	75
9.	Eidesstattliche Erklärung	76

In dieser Arbeit wurde zu einem Großteil auf eine geschlechtergerechte Sprache geachtet. In manchen Fällen wird zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Es ist ausdrücklich zu erwähnen, dass damit alle geschlechtlichen Identitäten eingeschlossen sind.

1. Einleitung

Die menschliche Bevölkerung auf der Welt nimmt seit dem 18. Jahrhundert stetig zu, dies liegt zum einen an der erhöhten Geburtenrate in Entwicklungsländern, zum anderen an der längeren Lebenszeit in industrialisierten Nationen. Die Menschen werden somit immer älter (1) was zu einer Veränderung verschiedener Prävalenzen und Inzidenzen von Krankheiten, wie zum Beispiel der Demenzen, führt. Das Spektrum der demenziellen Syndrome beinhaltet mehrere, zum Teil sehr häufige Entitäten, man kann diese grob in primäre und sekundäre Demenzsyndrome einteilen. Neurodegenerative Erkrankungen, als primäre Ursache, wie die Alzheimer Krankheit nehmen an Häufigkeit und Relevanz im klinischen Alltag zu.

Eine frühe Diagnosestellung dieser Erkrankungen ist sehr wichtig, um früh mit Therapie- und Präventionsmaßnahmen zu beginnen.

Begriffe wie Mild Cognitive Impairment (MCI), eine kognitive Verschlechterung als mögliches Prodromalstadium einer Demenz und Mild Behavioral Impairment (MBI), eine Änderung des Verhaltens als mögliches Frühzeichen einer neurodegenerativen Erkrankung, gewinnen zunehmend an Bedeutung.

In dieser Monografie wird die Übersetzung eines Fragebogens in die deutsche Sprache zur Erkennung und Definierung eines MBI und dessen Validierung an einer kleinen Kohorte im klinischen Umfeld vorgestellt.

Die Arbeit wurde in der „Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie“ mittels eines Peer-Review-Verfahrens geprüft und schließlich veröffentlicht (2).

1.1 Theoretischer Hintergrund

1.1.1 Demenz

1.1.1.1 Begriffserklärung und Allgemeines

Die Demenz ist ein Syndrom, welches sich meist im späteren Lebensalter manifestiert, in der Regel irreversibel ist und chronisch progredient verläuft.

Symptome zeichnen sich durch eine Störung und den Verlust von Funktionen des Gehirns aus, wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Lernfähigkeit, Urteilsvermögen, planendes Handeln (exekutive Funktionen) und Sprache.

Wie oben bereits erwähnt lässt sich das Syndrom in zwei Kategorien der Ätiologie einteilen, die primäre und die sekundäre Form.

Primäre Formen sind insbesondere die neurodegenerativen Formen, aber auch die vaskulären Syndrome sowie Mischtypen daraus.

Es gibt verschiedene Formen der neurodegenerativen Demenzen, die weitaus häufigste ist dabei die Alzheimer-Demenz mit einem Anteil von ca. 50-70% der gesamten Erkrankungen (3).

Daneben gibt es noch weitere demenzielle Syndrome, wie die Frontotemporale Demenz, Demenz bei Morbus Parkinson, Lewy-Body-Demenz und andere.

Sekundäre Formen können durch verschiedene Erkrankungen wie hypoxische Hirnschädigung, Traumata, Blutung, entzündliche und metabolische Veränderungen ausgelöst werden.

Die Erstdiagnose wird meist im Alter von über 65 Jahren gestellt. In Deutschland erkranken jährlich ca. 300.000 Menschen an einer Demenz, momentan leben ungefähr 1,7 Millionen Demenz-Patienten und Patientinnen in Deutschland (4).

Laut der „World Health Organisation“ (WHO) leiden weltweit aktuell circa 55 Millionen Menschen an einer Demenz, mit jährlichen Neuerkrankungen von 10 Millionen. Laut dem „Global Status Report on the public health response to dementia“ der WHO wird erwartet, dass die Anzahl von Demenzkranken sich bis zum Jahr 2050 mehr als verdoppeln wird (139 Millionen Personen) (5), im Lancet wird die Prävalenz 2050 sogar auf 152 Millionen Menschen geschätzt (6).

Die Kosten für das Gesundheitssystem betrugen 2016 für Menschen mit Demenz in Deutschland 73 Milliarden Euro laut DZNE, laut Prognosen werden die Kosten bis 2060 auf 145 Milliarden Euro jährlich steigen (7).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese Zahlen ein dringendes Forschungsinteresse an Studien zur Ätiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention von Demenzerkrankungen begründen.

Bereits 2017 wurde ein Plan der WHO erstellt, um bis 2025 nicht nur die Lebensqualität und Betreuung der Betroffenen und ihrer Angehörigen zu verbessern, sondern auch eine effektivere Prävention der Erkrankung zu ermöglichen (8).

1.1.1.2 Pathogenese

Die Entstehung einer Demenz setzt sich zusammen aus verschiedenen pathologischen Prozessen des Gehirns, welche sich je nach Demenzform unterscheiden oder gleichen können. Es ist noch nicht abschließend geklärt, wie die genaue Pathogenese, die zu diesem Symptomkomplex führt, abläuft.

Bei der Alzheimer-Krankheit zum Beispiel spielt wahrscheinlich eine Fehlfaltung bestimmter Proteine (z.B. Amyloid- β) in den Nervenzellen und/oder in dem extrazellulären Raum des Gehirns eine zentrale Rolle, wodurch es zu Ablagerungen und einer toxischen Wirkung kommt. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu diversen Malfunktionen, unter anderem einer Neurotransmitterdysfunktion, oxidativem Stress, intrazellulärer Kalziumakkumulation und mitochondrialer Dysfunktion (9). Diese Prozesse beginnen bereits Jahre bis Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation und Erstdiagnose einer Demenz.

Das Gehirn kann den Ausfall der Transmittersysteme und des Stoffwechsels in den betroffenen Regionen sehr lange kompensieren. Dies führt dazu, dass eine Diagnose und damit einhergehende potenzielle Therapie erst in späten Stadien mit schon weit fortgeschrittener und irreversibler Destruktion erfolgen kann.

1.1.1.3 Diagnostik und Klassifikation

Eine frühzeitige Diagnose ist insofern wichtig, dass einerseits Betroffene und Angehörige aufgeklärt werden können und dementsprechend Vorbereitungen treffen können, andererseits um möglichst früh mit einer Therapie zu beginnen.

Die allgemeinen Demenzkriterien wurden vom „National Institute on Aging and Alzheimer’s Association“ (NIA-AA) veröffentlicht.

Tabelle 1: Allgemeine Demenzkriterien des NIA-AA (10)

Allgemeine Demenzkriterien
Kognitive oder verhaltensbezogene Symptome liegen vor, die 1. das Funktionieren bei Alltagsaktivitäten beeinträchtigen 2. eine Verschlechterung im Vergleich zu einem vorherigen Zustand darstellen 3. nicht durch ein Delir oder eine psychische Erkrankung erklärbar sind 4. Die kognitive Störung wird diagnostiziert durch die Kombination aus Eigen- und Fremdanamnese und objektive Bewertung der kognitiven Leistung durch eine kognitive Testung oder eine klinisch-kognitive Untersuchung. Eine neuropsychologische Testung sollte dann durchgeführt werden, wenn die Anamnese und die kognitive, orientierende klinische Untersuchung nicht ausreichen, um die Diagnose sicherzustellen. 5. Es müssen mindestens zwei der folgenden Bereiche beeinträchtigt sein: 1. Gedächtnisfunktionen 2. Verstehen und Durchführung komplexer Aufgaben, Urteilsfähigkeit 3. Räumlich-visuelle Funktionen 4. Sprachfunktionen 5. Veränderungen im Verhalten ("Persönlichkeitsveränderungen") Die Abgrenzung der Demenz zur leichten kognitiven Störung ("mild cognitive impairment", MCI) ist durch die Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen durch die kognitive oder Verhaltensstörung definiert. Die Bewertung der Alltagsbeeinträchtigungen ist eine klinische

Bewertung, die sich an der individuellen Patientenkonstellation ausrichtet und auf den Angaben des Patienten und eines Informanten fußt.

Um die Diagnose einer demenziellen Erkrankung zu stellen, werden sämtliche Untersuchungsergebnisse einbezogen. Dies beinhaltet eine Untersuchung und Anamnese der untersuchten Person und deren Bezugsperson, Kurztests wie der MMSE und Uhrenzeichentest, neuropsychologische Testbatterien wie der CERAD und Erfassung alltagsbezogener Kompetenzen (z.B. IADL).

Liquor- und Labordiagnostik, zerebrale Bildgebung (z.B. in Form eines MRT), nuklearmedizinische Verfahren (z.B. FDG-PET und Amyloid-PET), und humangenetische Diagnostik etc. dienen dazu, eine genauere Aussage zur Ätiologie des demenziellen Syndroms treffen zu können und Differenzialdiagnosen ausschließen zu können.

Ich werde mich im Folgenden auf die Demenz bei Alzheimer Krankheit („Alzheimer Demenz“) und Demenz bei frontotemporaler lobärer Degeneration („Frontotemporale Demenz“) konzentrieren, da diese in Hinblick auf MBI bisher die größte Rolle gespielt haben.

Eine objektive Schweregradeinteilung kann bei typischer Alzheimer Demenz anlehnend an MMSE-Ergebnisse erstellt werden (11), dies wird häufig im Rahmen von Studien zu Demenz und deren Therapie verwendet.

Es ist allerdings wesentlich zu beachten, dass diese Einteilung stets in Zusammenschau aller Untersuchungen und der erfahrenen Einschätzung des zuständigen Klinikern getroffen werden muss. Kann eine Demenzdiagnose nicht gestellt werden, spielt diese Schweregradeinteilung logischerweise keine Rolle.

MMSE 20-26 Punkte:	leichte Alzheimer-Demenz
MMSE 10-19 Punkte:	moderate/mittelschwere Alzheimer-Demenz
MMSE <10 Punkte:	schwere Alzheimer-Demenz

Alzheimer-Demenz (AD)

Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste Demenzform und geht typischerweise vor allem am Anfang vorwiegend mit Störungen des Gedächtnisses einher.

Um eine Alzheimer-Demenz zu diagnostizieren, wurden spezifische Kriterien der NIA-AA entwickelt. Ist eine Alzheimer-Demenz wahrscheinlich oder möglich, können Biomarker, wie zum Beispiel im Liquor (z.B. Verhältnis zwischen β -Amyloid und Tau-

Proteinen), in der Bildgebung (bestimmte Atrophie-Areale) und nuklearmedizinisch (Hypometabolismus in definierten Gebieten des Gehirns) zur tatsächlichen Bestimmung der Wahrscheinlichkeit hinzugezogen werden.

Da in Studien die Menge an reifen Plaques jedoch nicht mit der Demenzmanifestation und klinischen Symptomatik korreliert, wird inzwischen vermutet, dass deren Zwischenprodukte weitaus toxischer wirken (9).

Tabelle 2: Klinische Demenzkriterien für die AD (10)

Klinische Demenzkriterien für die Alzheimer-Erkrankung	
Wahrscheinliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit	
1. Allgemeine Demenzkriterien erfüllt (s. Tabelle 1) 2. Langsamer Symptombeginn über Monate bis Jahre 3. Eindeutige anamnestische oder beobachtete kognitive Verschlechterung 4. Erste und deutliche Symptome sind 1. anamnestische Variante (häufigste Form): Defizit der episodischen Gedächtnisfunktionen, zusätzlich sollte ein Defizit in einer weiteren der oben genannten Domänen bestehen 2. non-anamnestische Varianten - sprachbezogene Variante - visuell-räumliche Variante - exekutive Variante	
<i>Ausschlusskriterien:</i>	
1. Substanzielle zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz) 2. Deutliche Symptome für die Lewy-Körperchen-Demenz 3. Deutliche Symptome der frontotemporalen Demenz 4. Hinweise für andere Ursachen der kognitiven Störung	
Mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit	
1. Atypischer Verlauf: Typische kognitive Symptomausprägung, aber plötzlicher Beginn oder nicht ausreichende anamnestische Angaben zum Verlauf der kognitiven Verschlechterung oder nicht ausreichende objektive Dokumentation der Verschlechterung. 2. Ätiologisch gemischte klinische Präsentation: Typische Symptomausprägung, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz) oder zusätzlich deutliche Symptome der Lewy-Körperchen-Demenz oder zusätzlich Hinweise für andere Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen mit erheblichen Effekten auf die Kognition.	
Wahrscheinliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Auftreten der Alzheimer-typischen pathophysiologischen Prozesse:	
1. Biomarker der Ablagerung von beta-Amyloid im Gehirn (niedriges Aβ₂₄ und Amyloid sichtbar in der Positronenemissionstomographie (PET))	

2. Biomarker für Neurodegeneration oder neuronale Verletzung (erhöhtes Tau-Protein, erniedrigte ¹⁸Fluorodeoxyglucose (FDG)-Aufnahme des temporoparietalen Kortex in der PET, disproportionale Atrophie bestimmter Hirnregionen in der Magnetresonanztomographie (MRT))

Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt

1. Klinische Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen nicht zu.
2. Klinische Kriterien für die wahrscheinliche oder mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, es liegen aber ausreichende Hinweise für eine andere Ursache der Demenz vor (z.B. HIV-Demenz, M. Huntington).
3. Klinische Kriterien einer möglichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, aber sowohl die Amyloid-Marker als auch die Marker für neuronale Schädigung sind negativ.

Ein weiteres Diagnostiktool mit bestimmten Kriterien ist das der „International Working Group“ (IWG) von 2011 (12).

Die beiden Ansätze unterscheiden sich lediglich durch Details, allerdings konzentriere ich mich in dieser Arbeit vorrangig auf die NIA-AA-Kriterien, da in den IWG-Kriterien Mild Cognitive Impairment bereits als Teil der Alzheimer-Erkrankung gesehen wird. Da in der Forschung der Zusammenhang zwischen MBI und MCI besondere Beachtung bekommen soll, waren die IWG-Kriterien diesbezüglich nicht geeignet.

Im Hinblick auf diese Arbeit ist besonders darauf zu achten, dass laut der NIA-AA Alzheimer besonders mit kognitiven und amnestischen Symptomen beginnt und langsam über Monate bis Jahre hinweg zunimmt.

Frontotemporale Demenz (FTD)

Nach ICD-10 wird die frontotemporale Demenz als eine Krankheit beschrieben, die typischerweise etwas früher als die Alzheimer-Krankheit auftritt (durchschnittlich im Alter von 58 Jahren (9)) und in den Anfangsstadien vor allem mit dem Verlust der sozialen Fähigkeiten und einer Persönlichkeitsveränderung einhergeht.

Pathogenetisch zeichnet sich diese Form der Demenz vor allem durch eine Atrophie des Frontallappens und/oder des Temporallappens aus (9).

Gewöhnlich treten die kognitiven Einschränkungen erst später auf, können aber auch schon gleichzeitig mit behavioralen Auffälligkeiten bestehen.

Vor allem am Anfang kann die FTD in zwei Kategorien eingeteilt werden, welche im Verlauf oft ineinander verschmelzen (11):

- die behaviorale Variante (bvFTD)
- die primär progressive Aphasie (PPA)

Kriterien wurden wie bei der AD für die klinische Symptomatik und Bildgebung entwickelt, zusätzlich kann die FTD post mortem anhand einer Biopsie des Gehirns diagnostiziert werden. In dieser Arbeit werden wir vorrangig auf die behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz eingehen, da vor allem diese in Zusammenhang mit Mild Behavioral Impairment untersucht wurde.

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der bvFTD (13)

1. bvFTD
Das folgende Symptom muss zur Diagnose einer bvFTD vorliegen: A. Eine fortschreitende Zunahme von Verhaltens- und/oder von kognitiven Defiziten, die durch Beobachtung oder Fremdanamnese belegbar ist.
2. Mögliche bvFTD
Drei der folgenden behavioralen/kognitiven Symptome (A-F) müssen vorliegen, um die Kriterien zu erfüllen. Deren Feststellung erfordert, dass die Symptome persistieren oder wiederkehren und nicht nur einmalig oder selten auftreten. A. Frühe Verhaltensenthemmung [eines der folgenden Symptome (A.1.-A.3.) muss vorliegen] 1. Sozial unangemessenes Verhalten 2. Verlust von Umgangsformen oder Anstand 3. Impulsive, unüberlegte oder leichtsinnige Handlungen B. Frühe Apathie oder Passivität [eines der folgenden Symptome (B.1.-B.2.) muss vorliegen] 1. Apathie 2. Passivität C. Früher Verlust von Sympathie oder Empathie [eines der folgenden Symptome (C.1.-C.2.) muss vorliegen] 1. Vermindertes Eingehen auf die Bedürfnisse und Gefühle anderer Personen 2. Vermindertes Interesse an sozialen Kontakten und Beziehungen, Abnahme persönlicher Wärme D. Frühes perseveratives, stereotypes oder zwanghaftes/ritualisiertes Verhalten [eines der folgenden Symptome (D.1.-D.3.) muss vorliegen] 1. Einfache repetitive Bewegungen 2. Komplexes, zwanghaftes oder ritualisiertes Verhalten 3. Sprachliche Stereotypen E. Hyperoralität und Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten [eines der folgenden Symptome (E.1.-E.3.) muss vorliegen] 1. Veränderte Nahrungspräferenzen 2. Essattacken, gesteigerter Konsum von Alkohol oder Nikotin/Zigaretten 3. In den Mund nehmen oder Verzehren von nicht essbarem Material F. Neuropsychologisches Profil [alle der folgenden Symptome (F.1.-F.3.) müssen vorliegen] 1. Defizit bei Aufgaben mit exekutiver Komponente 2. Relativ erhaltenes episodisches Gedächtnis 3. Relativ erhaltene visuell-räumliche Leistungen
3. Wahrscheinliche bvFTD
Alle der folgenden Symptome (A-C) müssen vorliegen, um die Kriterien zu erfüllen:

A. Die Kriterien für eine mögliche bvFTD sind erfüllt B. Ein signifikantes Fortschreiten funktioneller Defizite ist erkennbar (durch den Bericht Angehöriger oder in klinischen Skalen wie der Clinical Dementia Rating Scale oder dem Functional Activities Questionnaire) C. Die Ergebnisse bildgebender Verfahren sind konsistent mit der Diagnose einer bvFTD [eines der folgenden Merkmale (C.1.-C.2.) muss vorliegen] 1. Frontale und/oder anterior-temporale Atrophie im MRT oder CT 2. Frontale und/oder anterior-temporale Hypoperfusion oder Hypometabolismus, nachgewiesen durch SPECT oder PET
4. bvFTD mit nachgewiesener FTLD-Pathologie
Kriterium A und entweder Kriterium B oder C müssen vorliegen, um die Kriterien zu erfüllen. A. Die Kriterien für eine mögliche oder wahrscheinliche bvFTD sind erfüllt. B. Histopathologischer Nachweis einer FTLD in einer Biopsie oder in einer Post-mortem-Untersuchung C. Vorliegen einer bekannten pathogenen Mutation
5. Ausschlusskriterien für die behaviorale FTD
Kriterien A und B dürfen für die Diagnose einer bvFTD nicht erfüllt sein. Kriterium C kann positiv für eine mögliche bvFTD sein und muss negativ für eine wahrscheinliche bvFTD sein. A. Das Muster der Defizite kann besser durch eine andere nicht degenerative Erkrankung des Nervensystems oder eine andere medizinische Störung erklärt werden B. Die Verhaltensstörungen können besser durch eine psychiatrische Diagnose erklärt werden. C. Biomarker weisen stark auf eine Alzheimer-Erkrankung oder andere neurodegenerative Prozesse hin

1.1.1.4 Verlauf und Prognose

Die mittlere Krankheitsdauer einer Alzheimer-Krankheit beträgt laut Studien 4 bis 8 Jahre, jedoch gibt es Patienten, welche 20 Jahre mit dieser Erkrankung leben (14). Da es bisher keine Therapien gibt, die eine neurodegenerative Demenz heilen können, ist die Prognose langfristig stets eine vollkommene Pflegebedürftigkeit, oft verbunden mit einer reduzierten Lebenserwartung. Dies gilt nicht immer für sekundäre Demenzen, da hier die Ursache zum Teil behoben werden kann.

1.1.1.5 Therapie

Wie bereits oben erwähnt, gibt es bisher noch keine Therapien, die eine Demenz heilen. Allerdings haben sich diverse Therapieansätze etabliert, die die einzelnen Symptome verbessern können.

Die Behandlung der Demenz kann in einen medikamentösen und einen nicht-medikamentösen Arm eingeteilt werden.

Medikamentöse Behandlungen sind Gegenstand intensiver Forschung und es laufen diverse Studien zur Erforschung neuer Therapien. Etablierte Medikamente zur

Bewahrung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Alzheimer-Krankheit, welche in Deutschland in die Leitlinien aufgenommen wurden, sind bisher Acetylcholinesterase-Hemmer und Glutamatantagonisten (11).

Acetylcholinesterase-Hemmer sind besonders bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz indiziert, Studien zu anderen Demenzformen können, außer bei der Lewy Body Demenz (15), noch keinen eindeutigen Effekt belegen (16). Diese Medikamente hemmen die Cholinesterase, wodurch Acetylcholin länger im Synapsenspalt verbleibt und so die Übertragung von Informationen zwischen den Nerven verbessert.

Sie verbessern die alltagsrelevante Funktionalität und kognitive Funktionen. Je früher die Gabe begonnen wird, desto höher ist der positive Effekt (17). Die Frage nach der Therapiedauer ist noch nicht abschließend geklärt, es wird allerdings angenommen, dass ein Absetzen des Medikaments mit einer Verschlechterung der demenziellen Symptome einhergehen kann (18).

Der nichtkompetitive NMDA (N-methyl-D-Aspartat) -Antagonist Memantin, ein Glutamatmodulator, ist in Deutschland bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen (11). Glutamat spielt im zentralen Nervensystem eine wichtige Rolle bei der Übertragung von Informationen, hat allerdings in erhöhter Konzentration auch eine neurotoxische Wirkung. Durch Memantin wird die chronische Überlastung durch Glutamat verhindert, gleichzeitig aber der natürliche Ablauf der Signaltransduktion nicht verhindert.

Das Cochrane-Institut bestätigte in der 2019 veröffentlichten Metaanalyse (19) eine signifikante Verbesserung von Kognition, Alltagsaktivitäten und Verhaltenssymptomen in den späteren Stadien der Alzheimer Demenz. Eine Symptomverbesserung bei der Gabe in früheren Stadien einer Demenz konnte nicht belegt werden.

Weitere, bei Demenz eingesetzte Medikamente sind der Gingko Biloba, Selegilin und viele weitere. Die Wirksamkeit dieser Medikamente ist allerdings umstritten, in der Literatur finden sich keine aussagekräftigen Studien.

Des Weiteren werden Medikamente zur Therapie von psychischen und psychiatrischen Symptomen wie depressiven Episoden verwendet. Es handelt sich unter anderem um Antidepressiva, welche vor allem bei depressiven Symptomen eingesetzt werden und um atypische Antipsychotika, welche Wahnvorstellungen und

Halluzinationen reduzieren sollen. Jedoch wirken diese Medikamente nicht bei jedem Patienten und sind oft mit Nebenwirkungen verbunden (20).

Obwohl schon mehrere Jahre nach einer kausalen Therapie einer Demenz gesucht wird, gibt es hierzu noch keine guten Ergebnisse. Erst 2021 wurde in den USA der Wirkstoff Aducanumab zugelassen (von der Europäischen Arzneimittelbehörde aufgrund des Risiko-Nutzen-Profiles abgelehnt), ein Antikörper gegen das Eiweiß β -Amyloid. Somit wird im Gegensatz zu den etablierten Therapeutika ein grundlegender Mechanismus der Demenz angegriffen. Jedoch hält Aducanumab den Progress der Erkrankung nicht auf, er verzögert den Verlauf allenfalls etwas, verbunden mit höheren Nebenwirkungen wie Schwellung des Gehirns (21).

Im September 2022 wurden erste Versionen der Ergebnisse einer Phase-3-Studie von Lecanemab veröffentlicht, welches nach einem ähnlichen Prinzip wie Aducanumab funktioniert, jedoch besser wirken soll (22). Die entwickelnden Unternehmen Eisai und Biogen haben bereits angekündigt, die baldige Zulassung in den USA, Japan und Europa anzustreben, in den USA wurde die Zulassung bereits bewilligt.

Diese Entwicklung hin zur kausalen Therapie zeigt nochmals, dass eine frühe Erkenntnis von gefährdeten Personen, die entweder noch keine oder nur leichte Symptome zeigen, sehr wichtig ist. Damit könnte man in Zukunft sehr viel schneller eingreifen und den Krankheitsverlauf deutlich verzögern.

Die nicht-medikamentöse Therapie ist ein wichtiger Bestandteil des Behandlungsplans der Patienten. Er besteht unter anderem aus Physiotherapie, Logopädie, Gedächtnistraining, Ergotherapie und vielen anderen (9).

1.1.1.6 Prävention

Da es bisher nicht gelungen ist, die Demenz effektiv und nachhaltig zu therapieren, ist die Prävention der Erkrankung nicht zu vernachlässigen.

Die FINGER-Studie war die erste große, langfristige, Multizentrums-Randomisierte-Kontroll-Studie, welche sich auf Lifestyle-Änderungen von Personen mit erhöhtem Risiko einer Demenz konzentrierte (23).

Die teilnehmenden Personen wurden anhand des CAIDE Risiko Scores (24) ausgewählt, welcher sich auf kardiale und vaskuläre Risikofaktoren, wie BMI, Geschlecht, Lipidstatus und Blutdruck, begrenzt.

Nach einer zweijährigen Laufzeit stellte sich eine signifikante Verbesserung, nicht nur der kognitiven Leistung, sondern auch des BMI, der Lebensqualität und anderen im Vergleich zur Kontrollkohorte heraus.

Inzwischen wurden multiple andere Studien entwickelt, welche noch größer sind und zum Teil Lifestyle-Änderungen mit Nahrungsergänzungsmitteln bei Patienten mit prodromaler Alzheimer-Krankheit kombinieren (25). Bisher waren die Ergebnisse durchweg positiv (23).

1.1.2 Mild cognitive impairment (MCI)

1.1.2.1 Begriffserklärung und Historisches

Mild Cognitive Impairment, auf Deutsch „Leichte kognitive Beeinträchtigung“, beschreibt eine neu auftretende kognitive Leistungsstörung, die den schwierig zu erkennenden Zustand zwischen einer kognitiv normalen Form und einer manifesten Demenz beschreibt.

MCI wird definiert als objektive und subjektive kognitive Einschränkung in einem oder mehreren Bereichen, bei der jedoch eine weitgehende Unabhängigkeit im Alltag bestehen bleibt (11). Außerdem dürfen die Kriterien für die Diagnose einer Demenz nicht erfüllt sein.

Bei einer Prävalenz von 15-20% bei Personen im Alter von 60 Jahren oder älter (26) spielt MCI eine wichtige Rolle im heutigen Klinikalltag und tritt als Prodromalstadium einer Demenz sowohl bei Alzheimer Krankheit, als auch bei anderen Demenzarten auf.

Eine leichte kognitive Störung ist jedoch nicht immer als Prodromalstadium der Demenz zu sehen. Sie kann außerdem auftreten bei anderweitig verursachten Schäden des Gehirns, Medikamentennebenwirkungen, depressiven Episoden und zum Beispiel Intoxikation (11). Außerdem kann ein MCI reversibel sein, was eine zukünftige Demenz sehr unwahrscheinlich machen würde.

Nachdem die Bezeichnung Mild Cognitive Impairment in den 80er Jahren erstmals die Aufmerksamkeit der Forscher und Forscherinnen erregte und genauer beschrieben wurde (27), arbeiteten mehrere Forschungsgruppen an geeigneten Verfahren, MCI einheitlich und sinnvoll zu beurteilen.

Aufgrund zweier 1982 veröffentlichten Staging Systeme der Demenz, dem Global Deterioration Scale (GDS) (28) und dem Clinical Dementia Rating (CDR) (29), konnte MCI daraufhin in weitgehend einheitlichen Studien erforscht werden (30).

Eine erste Definition mit entsprechenden Kriterien des Begriffes wurde 2001 von Petersen et al. formuliert (31). Diese beachtete jedoch nur die mnestiche Beeinträchtigung, also Störungen, die ausschließlich das Gedächtnis betreffen (siehe unten). Im Laufe der Zeit wurde deutlich, dass auch andere kognitive Störungen, die nicht das Gedächtnis betreffen, wie z. B. das Planen von Handlungen, ein Prodromalstadium einer Demenz darstellen können. So wurde die Definition des MCI in darauffolgenden Arbeiten unter anderem von der „International Working Group on Mild Cognitive Impairment“ (32) und Jak/Bondi 2009 (33) überarbeitet und optimiert (34).

1.1.2.2 Diagnostik des MCI

Bis heute gibt es keine einheitlichen Diagnostikkriterien für MCI.

Die 2011 vom National Institute on Aging-Alzheimer's Association vorgestellte Version der MCI-Kriterien fand Einzug in die S3-Leitlinien (11) der Demenz und wird heutzutage hauptsächlich verwendet (35). Sie bezieht zusätzlich Biomarker als Prognosefaktor ein und geht speziell auf das MCI bei Alzheimer ein.

Tabelle 4: MCI-Kriterien der NIA-AA (35)

MCI-Kriterien in Bezug auf die AD
• Sorgen um kognitive Verschlechterung berichtet von dem Patienten oder durch einen Informanten oder empfunden durch den Arzt • Objektive Leistungsbeeinträchtigung in einer oder mehrerer kognitiver Domänen, typischerweise das Gedächtnis umfassend, nachgewiesen durch kognitive Testung oder "Bedside"-Testung verschiedener kognitiver Domänen • Erhalt der Unabhängigkeit im täglichen Leben • Keine Demenz <i>Folgende Maßnahmen werden vorgeschlagen, die die Diagnose MCI im Rahmen einer AD stützen:</i> • Untersuchung der Ätiologie des MCI auf Vereinbarkeit mit einer Alzheimer-Krankheit • Ausschluss von vaskulären, traumatischen oder anderen medizinischen Ursachen der kognitiven Verschlechterung, wenn möglich • Darstellung von Evidenz für längsschnittliche kognitive Verschlechterung, wenn möglich • Darstellung relevanter genetischer Bezüge zur Alzheimer-Krankheit, wenn relevant (familiäre Alzheimer-Krankheit)

MCI als Syndrom kann mit Hilfestellung verschiedener neuropsychologischer Testbatterien (z.B. CERAD-Plus (36)) genauer definiert und objektiviert werden. Häufig verwendete Kurztests sind der „Mini Mental State Examination“ (MMSE) (37), der Uhrenzeichentest (38) oder der „Montreal Cognitive Assessment“ (MoCA) (39).

Es gilt ausdrücklich zu beachten, dass es sich um eine klinische Diagnose handelt. Diese Tests sollten dem ärztlichen Personal lediglich eine Orientierung geben, da die Diagnose des MCI-Syndroms immer nur in Zusammenschau aller Ergebnisse der klinischen Untersuchung, Testung und Anamnese gestellt werden kann. Nach Petersen et al. (40) kann es durchaus vorkommen, dass untersuchte Personen in mehreren Tests sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielen, die bei isolierter Betrachtung sehr unterschiedliche Krankheitsstadien widerspiegeln können. Zu berücksichtigen sind somit unter anderem zusätzlich das Bildungsniveau, der soziale Status, zusätzliche somatische und psychische Erkrankungen und die derzeitigen Lebensumstände.

1.1.2.3 MCI-Unterkategorien

Es können verschiedene Arten des MCI unterschieden werden (40).

Amnestic MCI – Vor allem als Prodromalstadium der Alzheimer Demenz gesehen ist es die häufigste Art des MCI mit einer doppelt so hohen Prävalenz im Vergleich zum Nonamnestic MCI. Es entspricht den Einschränkungen, die ausschließlich das Gedächtnis betreffen und weist unter allen MCI-Kategorien die höchste Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine Demenz auf (41).

Nonamnestic MCI – Betrifft die Domänen Exekutive Funktion, Sprache oder visuokonstruktive Fähigkeiten (z.B. Zeichnen einer analogen Uhr), meist übergehend in andere neurodegenerative Krankheiten wie der FTD oder der Lewy-Body-Demenz.

Single oder Multiple Domain – Ausschließlich eine oder mehrere kognitive Domänen betreffend. Laut DSM-5 können sechs verschiedene Domänen unterschieden werden: 1.) komplexe Aufmerksamkeit, 2.) exekutive Funktionen (Planen und Organisieren), 3.) Lernen und Gedächtnis, 4.) Sprache, 5.) perzeptuell-motorische Fähigkeiten (räumliche Orientierung, Gesichtserkennung), 6.) soziale Kognitionen (Empathie). Es wird vermutet, dass zum Beispiel Betroffene mit Nonamnestic MCI-Single Domain das geringste Risiko eines Progresses zur Demenz haben (41).

1.1.2.4 Verlauf und Prognose

Mild Cognitive Impairment erhöht, im Vergleich zu kognitiv uneingeschränkten Menschen, das Risiko der Entwicklung einer manifesten Demenz.

Studien zufolge entwickelt sich MCI mit einer jährlichen Wahrscheinlichkeit von ungefähr 10% zu Demenz, wobei die Art der Demenz nicht entscheidend ist (26,34).

In einer Arbeit von Busse et al. zeigten 31-44% der Testpersonen mit MCI im Laufe von 6 Jahren eine Demenz, gegenüberstellend dazu waren es in der Kontrollkohorte mit Personen von normaler Kognition nur 13-17% (41). In kleineren Studien wurde die Konversion von MCI zu einer Demenz innerhalb von wenigen Jahren auf 3% (im ambulanten Setting), beziehungsweise 13% bei stationären Personen gelegt (42). Die Vorhersage des Übergangs zur Demenz ist nach wie vor äußerst schwierig, und die Studien weisen erhebliche Unterschiede bei den Konversionsraten auf. Dies liegt an diversen Limitationen, wie unterschiedliche Testbatterien, andere Cut-offs, verschiedene Teilnehmerpopulationen, etc., weshalb das Konzept der kognitiven Einschränkung auch in Zukunft noch tiefergehend und gründlicher erforscht werden muss (43).

Besonders für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz ist MCI schon lange als Risikofaktor bekannt, allerdings kann ein MCI auch in andere Demenzformen übergehen. Weitere Studien, die den Zusammenhang zwischen den Unterformen von MCI und der folgenden Demenzart genauer nachvollziehbar machen sollen, sind in vollem Gange.

Der Verlauf eines MCI ist sehr variabel, und einige Personen können während des Beobachtungszeitraums mehrmals die Kategorie wechseln, d. h. von einer kognitiven Beeinträchtigung zu einem Zustand ohne Beeinträchtigung zurückkehren (45).

Verschiedene Forschungsgruppen versuchen, MCI zusammen mit anderen Früherkennungsmarkern einer Demenz in Zusammenhang zu bringen und zu bestimmen, welche Kombinationen das Risiko einer zukünftigen Demenz am zuverlässigsten darstellen.

In der Bildgebung und Nuklearmedizin wurde die prognostische Validität bei MCI bei PET-Scans (44,45), Hippocampus-Atrophie (46) und anderen (47) untersucht. Es zeigte sich eine rapidere Progression der Patienten und Patientinnen mit MCI und pathologischer Bildgebung.

Weitere Arbeitsgruppen haben sich auf genetische Loci (Apolipoprotein E) konzentriert, welche eine Veranlagung zu einer Alzheimer-Demenz aufzeigen können (48). Untersuchte man Personen mit MCI, entwickelten diejenigen mit dieser bestimmten genetischen Variation mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Alzheimer Demenz.

Auch Biomarker aus dem Liquor (45) können kombiniert mit der Diagnose eines MCI die Prognose der Betroffenen genauer vorhersagen.

Diese prognostischen Faktoren sind im Fokus der Forschung, um Menschen mit kognitiven Störungen sicher in die Kategorie „Zukünftige Demenz“ und „Normales Altern“ oder andere Auslöser einteilen zu können (49). Um die Prognose einer dementiellen Entwicklung zu verbessern, werden die unterschiedlichsten Parameter miteinander kombiniert und untersucht.

1.1.3 Neuropsychiatrische Symptome

1.1.3.1 Begriffserklärung

Neuropsychiatrische Symptome bei Demenz (NPS), oder auch psychische und Verhaltenssymptome (angelehnt an den erstmals 1996 geformten Begriff „behavioral and psychological symptoms of dementia“ (BPSD) (50)), sind bekannt als wichtige Begleiterscheinungen einer dementiellen Erkrankung. Sie treten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit im Verlauf der Erkrankung auf (51). In einer Studie von Hessler et al. wurden sie bei 67-88% der Demenz-Patienten und-Patientinnen, die Prävalenz aufsteigend nach Schweregrad diagnostiziert (52). In dieser Arbeit werde ich nur den Begriff NPS verwenden, um die Verständlichkeit zu erleichtern.

Der Symptomkomplex der NPS beinhaltet unter anderem Unruhe, Aggressivität, Halluzinationen, aber auch depressive Symptome, Angst und Störungen des Tag/Nacht-Rhythmus (53).

Während des Verlaufs der Demenz nehmen diese Auffälligkeiten häufig an Intensität zu und stellen somit eine große Belastung und Herausforderung für die Angehörigen und die Pflegenden selbst dar (52,54,55).

Sie sind außerdem assoziiert mit einer früheren und häufigeren Einweisung in Altenheime (56) und einem schnelleren neurodegenerativen Progress (57).

Daher besteht großes Interesse an einem besseren Verständnis und damit einhergehend sinnvolleren Therapieansätzen dieser Zeichen.

1.1.3.2 NPS als Prodromalstadium einer Demenz

Ein Auftreten von NPS vor den ersten kognitiven Defiziten kann in der Tat stattfinden (58,59). Wise et al. (60) beschrieb, dass in einer prospektiven Arbeit mit 1998 Freiwilligen sogar in bis zu 59% der Fälle ein nicht kognitives Symptom das erste Zeichen einer später diagnostizierten neurodegenerativen Krankheit gewesen sei. Feldman beschrieb neuropsychiatrische Symptome bereits 2004 als Marker für den Schweregrad eines MCI, die Betroffenen mit NPS zeigten signifikant niedrigere

kognitive und funktionale Fähigkeiten im Vergleich zur MCI-Kohorte ohne psychische Auffälligkeiten (61).

NPS im Prodromalstadium einer frontotemporalen Demenz wurden schon lange beschrieben, allerdings wurde mit der Zeit auch ein Vorkommen bei anderen Demenzformen festgestellt (62–64). In einer Fallstudie von 252 Teilnehmenden von Woolley et al. wurde bei 28,2% eine psychiatrische Krankheit vor der Erstdiagnose Demenz dokumentiert. Davon entwickelte zwar der Großteil (50,7%) eine frontotemporale Demenz, jedoch entwickelten die Übrigen eine andere Form von Demenz, zum Beispiel 23,1% eine Alzheimer-Demenz (65). Taragano et al. stellten in ihrer Studie, in der sie die (unten beschriebenen) MBI-Kriterien publizierten, ebenfalls Personen mit NPS vor, die im Verlauf von 5 Jahren verschiedene Arten von Demenzen entwickelten, vor allem frontotemporale und Alzheimer-Demenzen (66).

1.1.3.3 Mild Behavioral Impairment

Um die NPS, welche schon im Prodromalstadium einer Demenz auftreten, besser bestimmen und in einen wissenschaftlichen Kontext einordnen zu können, bestand Bedarf einer geeigneten Bezeichnung.

Somit wurde der Begriff „Mild Behavioral Impairment“ entworfen.

Mild Behavioral Impairment sind „Leichte Verhaltensauffälligkeiten“, die in Anlehnung an das Konzept des Mild Cognitive Impairment vor einer sich später entwickelnden Demenz auftreten können.

Die Bezeichnung „leicht“ kann dabei irreführend sein, es geht hierbei lediglich um die Angleichung an MCI, die Verhaltensauffälligkeiten können sehr schwerwiegend sein und einen gravierenden Einschnitt in den bisherigen Alltag der Patienten und deren Angehörigen bedeuten.

1.1.3.4 Kriterienentwicklung MBI

Erstmals wurden 2003 von Taragano et al. (67) Kriterien des MBI publiziert (Tabelle 5), welche sich ausschließlich auf die vorzeitigen Merkmale der frontotemporalen Demenz beschränkten.

Tabelle 5: MBI-Kriterien nach Taragano et al.

Taragano MBI-Kriterien
1. Persistierende Verhaltensauffälligkeiten und milde psychiatrische Symptome, besonders Enthemmung
2. Keine gravierenden Gedächtnisschwierigkeiten
3. Keine Beeinträchtigung im Alltag
4. Keine Demenz

De Mendonca et al. (68) schlug 2004 im Hinblick auf die FTD ein weiteres Konzept vor, das über die verhaltensbezogenen Merkmale hinaus auch kognitive und bildgebende Kriterien mit heranzog. In einer retrospektiven Arbeit konnten so von 103 Fällen mit MCI 7 Personen gefunden werden, welche sämtliche Kriterien erfüllten. Von diesen 7 entwickelten 6 später eine FTD.

Aufgrund der zunehmenden Erkenntnis, dass auch bei anderen Demenzformen psychische Veränderungen vor den ersten kognitiven Symptomen auftreten können, wurde eine Arbeitsgruppe unter der Leitung von Professor Zahinoor Ismail, Neuropsychiater am Hotchkiss Brain Institute in Kanada, gebildet, um offiziell gültige MBI-Kriterien für sämtliche Demenzen zu erarbeiten.

2016 wurde von der „International Society to Advance Alzheimer’s Research and Treatment – Alzheimer’s Association“ (ISTAART-AA) ein neuer Entwurf der Prüfsteine für Mild Behavioral Impairment veröffentlicht (69).

Tabelle 6: MBI-Kriterien der NIA-AA

ISTAART wissenschaftliche diagnostische Kriterien einer MBI – vereinfachte, verkürzte Darstellung	
1.	Im Alter >50 Jahre <u>neu aufgetretene</u> klar erkennbare Veränderungen im Verhalten oder in der Persönlichkeit des Patienten (beobachtet vom Patienten, von Angehörigen oder von Klinikern), <u>persistierend oder intermittierend auftretend im Zeitraum von > 6 Monaten</u> . Die Beeinträchtigung liegt in mindestens einem dieser Bereiche vor: a) Motivationsstörungen b) Affektive Dysregulation c) Impulskontrollstörungen d) Sozial inadäquates Verhalten e) Abnormalitäten der Wahrnehmung oder der Denkinhalte
2.	Die Veränderungen sind von suffizientem Schweregrad, um <u>zumindest minimale Beeinträchtigungen im Alltag</u> zu verursachen.
3.	Die Veränderungen sind nicht als Folge einer aktuellen psychiatrischen oder körperlichen Erkrankung oder als eine (Neben-)Wirkung von Medikamenten oder Drogen erklärbar.
4.	Der Patient erfüllt nicht die diagnostischen Kriterien für das Vorliegen eines demenziellen Syndroms (gleichzeitige Diagnose einer MCI ist möglich).

In den MBI-Kriterien des ISTAART-AA werden die Verhaltensstörungen in 5 Domänen eingeteilt: Motivationsstörungen, Affektive Dysregulation, Impulskontrollstörungen, sozial inadäquates Verhalten und Abnormalitäten der Wahrnehmung oder der Denkinhalte.

Diese Auffälligkeiten müssen 6 Monate oder länger, jedoch nicht länger als 5 Jahre, durchgehend oder fluktuierend bestanden haben. Außerdem muss die Person über

50 Jahre alt sein. Durch diese zeitlichen Vorgaben soll das Risiko minimiert werden, dass MBI mit einer anderen psychischen Diagnose verwechselt wird oder vorübergehende psychische Auffälligkeiten aufgrund von persönlichen Lebensereignissen, Erkrankungen etc. ohne Relevanz für eine Demenz einbezogen werden.

Die Verhaltensauffälligkeiten sollen einen bedeutsamen negativen Effekt auf die Bereiche Interpersonelle Beziehungen, andere soziale Funktionen und Arbeitsfähigkeit der Person haben.

Bei der Diagnosestellung ist darauf zu achten, dass die Einschränkung in sozialen Funktionen nicht auf eine kognitive Störung zurückzuführen ist. Wäre dies der Fall, müsste man eher ein MCI oder, bei gravierenden Einschränkungen, eine Demenz diskutieren. Außerdem ist es wichtig, dass die jeweilige Person in Anlehnung an das Konzept des MCI stets eine generelle Unabhängigkeit im Alltag ohne viel fremde Hilfe beibehalten kann und so keine Demenzkriterien erfüllt werden.

Im Unterschied zu den zwei davor vorgestellten Kriterien (Taragano, de Mendonca) wurde klar dokumentiert, dass die Patienten und Patientinnen andere Krankheiten aufweisen dürfen, diese aber nicht verantwortlich für die aufgetretenen Verhaltensstörungen sein dürfen.

Zusammenfassend sollen die entwickelten Kriterien eine genaue Definition des MBI als prodromales Syndrom einer demenziellen Erkrankung möglich machen und damit den Fokus auf sämtliche Demenzformen, also nicht nur FTD, legen.

Die Kriterien sollen die Diagnose von MBI anhand standardisierter Terminologie vereinheitlichen und damit die Erstellung von qualitativ hochwertigen und aussagekräftigen Studien erleichtern.

Im Folgenden werden die einzelnen Domänen des MBI genauer beschrieben.

Motivationsstörungen

Diese Menschen zeigen eine ungewohnte Gleichgültigkeit und Apathie gegenüber sich und ihrer Umwelt. Sie verlieren schnell das Interesse an Dingen, die sie früher interessiert haben und zeigen sich gegenüber engen Vertrauten gefühlsärmer.

Apathie erhöht das Risiko einer Konversion zu einer Demenz (70) und beschleunigt den Progress der kognitiven Einschränkungen bei Erkrankten mit MCI (71). Weiterhin sind Motivationsstörungen mit einer höheren Mortalitätsrate (72) und einer größeren Belastung der Angehörigen (73) verbunden.

Erste Arbeiten zur gezielten Therapie der Motivationsstörung in diesen Gruppen erzielten bereits gute Ergebnisse (74), jedoch besteht weiterhin die Notwendigkeit von besseren und ausführlicheren Studien der Apathie in prädemenziellen Stadien (75).

Affektive Dysregulation

Dieser Symptomkomplex beinhaltet Zeichen von Depressionen, Angst, Euphorie oder Überempfindlichkeit und spielt eine große Rolle in den frühen Stadien einer Demenz (76).

Besonders die depressive Symptomatik ist häufig bei Patienten mit MCI zu sehen (77) und konnte in diversen Forschungsgruppen als relevanter Risikofaktor einer neurodegenerativen Erkrankung bestätigt werden (78). Selbst leichte Angstsymptome erhöhen laut Pietrazk et al. die Wahrscheinlichkeit einer zukünftigen kognitiven Beeinträchtigung (79).

Eine Metaanalyse aus 11 Studien zeigte außerdem eine verstärkende Wirkung von Angst bei Personen mit MCI und einer späteren Demenzentwicklung (80).

Ebenso bergen im höheren Lebensalter (>70 Jahre) oder erst seit weniger als 5 Jahren entwickelte bipolare Störungen ein erhöhtes Risiko der Demenz (81).

Impulskontrollstörungen

Hier handelt es sich unter anderem um die Symptome Erregung, Aggression, Reizbarkeit und Appetit/Esstörung. Die Betroffenen zeigen zum Teil ein sexuell enthemmtes oder aufdringliches Verhalten gegenüber anderen, entwickeln eine Spielsucht oder fangen zum Beispiel an, Dinge zu horten.

Laut Mortby et al. ist dies die häufigste Domäne neuropsychiatrischer Symptome bei kognitiv normalen Personen mit erhöhtem Demenzrisiko (28,7%) und Personen mit MCI (33,8%) (82). Reizbarkeit und Erregung sollen außerdem eines der ersten NPS-Symptome sein (59).

Erste hochwertige Multicenterstudien werden bereits durchgeführt, wie die Escitalopram-Studie bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz, welche die Studienteilnehmer effektiv nach kognitiver Leistung und Reaktion auf Escitalopram klassifiziert und beobachtet (83).

Sozial inadäquates Verhalten

Diese Domäne beschreibt jegliche Zeichen der sozialen Enthemmung und Fehleinschätzung. Dabei reicht der Schweregrad von Schwierigkeiten, den Gesichtsausdruck des Gegenübers zu interpretieren bis hin zu kriminellen Handlungen der betroffenen Person (84).

Zusätzlich spielt sexuelle Enthemmung eine große Rolle bei sämtlichen Demenzformen, unter anderem der vaskulären Demenz (85).

Bezüglich der FTD wurde eine vergleichende Studie erstellt, welche Veränderungen des sozialen Verhaltens, des Bewusstseins, des sozialen Rückzugs und der Enthemmung als initiale Anzeichen einer demenziellen Entwicklung aufwies (86).

Abnormalitäten der Wahrnehmung oder der Denkinhalte

In diese letzte Kategorie fallen Wahnvorstellungen und Halluzinationen. Dies kann bedeuten, dass die Personen misstrauisch gegenüber anderen werden, oder dass sie sogar davon überzeugt sind, verfolgt oder bestohlen zu werden. Unter Halluzinationen versteht man hauptsächlich auditive und visuelle Vorstellungen, mit welchen die Erkrankten zum Teil reden oder auch Angst vor ihnen haben.

Wahnvorstellungen sind mit einem Progress und einem höheren Schweregrad einer AD verbunden (87). Zusätzlich gehen Halluzinationen (laut Soares et al. in einem Beobachtungszeitraum von 7 Jahren besonders taktile und visuelle Halluzinationen (88)) einer kognitiven Beeinträchtigung um einige Zeit voraus.

1.1.3.5 Fortschritte zur Erforschung der Neurobiologie des MBI

Über die genaue Pathogenese der verschiedenen NPS im Rahmen einer Demenz ist bisher trotz zunehmender Forschung wenig bekannt.

Neuropsychiatrische Symptome bei einer bestehenden Demenz können je nach Domäne mit typischen bildgebenden Veränderungen im Gehirn assoziiert werden (89). Auch genetische Variationen können das Risiko einer bestimmten psychischen Veränderung vergrößern. Wie zum Beispiel von McCulley 2004 beschrieben, können bestimmte genetische Loci die Wahrscheinlichkeit einer Depression bei Alzheimer erhöhen (90).

Mittlerweile konzentrieren sich Studien zunehmend auf die Pathogenese des MBI, also den NPS, welche vor einer Demenz auftreten können.

Gill und Kollegen assoziierten in ihrer Arbeit 2021 (91) für Demenz typische Atrophiemuster des Gehirns mit gestörter Impulskontrolle bei Mild Behavioral Impairment. Diese Muster waren interessanterweise bereits erkennbar, bevor die Person die Kriterien für eine Demenzdiagnose erfüllte.

Auch in der Bildgebung wurden durch nuklearmedizinische Techniken der Zusammenhang zwischen MBI und AD-Biomarkern untersucht. So konnte eine Assoziation zwischen MBI-Symptomen und erhöhter Amyloid-Belastung (typisch für frühe Alzheimer-Stadien bei kognitiv normalen Menschen) bestätigt werden (92).

In einer Arbeit von Johansson et al. fand man außerdem eine Korrelation zwischen höheren MBI-C-Scores und Tau-Belastung im PET der Studienteilnehmenden heraus. Es bestand dabei kein Zusammenhang zur klinisch erfassten Kognition der Untersuchten, was wiederum die wichtige Bedeutung des MBI als frühen Erkennungsmarker einer Demenz bestätigt (93).

2018 wurden 1226 Teilnehmende im Alter von 72 Jahren oder älter auf MBI und bestimmte genetische Loci, welche in einer AD vorkommen, untersucht. Dabei wurde entdeckt, dass die einzelnen genetischen Variablen zum Teil mit ganz spezifischen behavioralen Domänen des MBI zusammenhängen (94).

Weitere longitudinale und groß angelegte Studien sind notwendig, um die genauen Zusammenhänge der einzelnen neurobiologischen Merkmale der Demenz und MBI als Früherkennungsmarker zu verstehen.

1.1.3.6 Derzeitige Studienlage

Von zunehmendem Interesse der Forscher ist der Zusammenhang zwischen MBI, MCI und der Progression zu einer Demenz.

Das Risiko einer Entwicklung eines MCI ist bei neuropsychiatrischen Symptomen signifikant gesteigert, laut Geda et al. vergleichbar hoch oder höher als geläufige Biomarker (95). Daraus lässt sich folgern, dass das Risiko einer Entwicklung einer Demenz ebenfalls höher ist als bei neuropsychiatrisch unauffälligen Personen.

In einer Studie von McGirr et al. zeigte sich bei Personen mit MCI und MBI kombiniert eine höhere Wahrscheinlichkeit der Konversion zu einer Demenz (jährliche Progressionsrate 14,7%) als im Vergleich zu den Personen mit MCI, aber ohne MBI (jährliche Progressionsrate 8,3%) (96). Auch Rosenberg et al. (97) bestätigte, dass MBI-MCI-Patienten ein höheres Risiko einer dementiellen Entwicklung zeigen als Patienten mit ausschließlich MCI.

In der Kohortenstudie von Taragano et al. (98) fand sich die höchste Konversionsrate zur Demenz in MBI-Patienten, gefolgt von MBI-MCI-Patienten. MCI-Patienten stellten den kleinsten Anteil der drei Gruppen dar, die im Verlauf eine Demenz entwickelten. Bezüglich einer genaueren Risikobestimmung durch Zuordnung bestimmter Domänen des MBI mit MCI besteht noch keine Klarheit. In einer Arbeit (99) mit 2137 MCI-Patienten konnten vier Untergruppen von neuropsychiatrischen Symptomen (Reizbarkeit, Apathie, Angst/Depression und Asymptomatisch) erstellt werden. Interessanterweise zeigten sich die Konversionsraten sehr unterschiedlich. Folglich ist es ungemein wichtig, in weiteren Studien die Zusammenhänge der beiden Syndrome MBI und MCI in Bezug auf eine dementielle Entwicklung zu erforschen, um in Zukunft valide Prognosen treffen zu können.

1.1.3.7 Entwicklung der MBI-C

Eines der noch ungelösten Probleme ist die Unsicherheit, ob es sich beim Vorliegen solcher neu aufgetretenen neuropsychiatrischen Symptome bei den individuellen Personen um das Zeichen einer neurodegenerativen Erkrankung oder eher das Zeichen einer anderen Erkrankung, z.B. einer depressiven Episode handelt. Auch bleibt es noch weitgehend ungeklärt, welche der einzelnen nicht-kognitiven Symptome am stärksten mit der späteren Konversion in eine manifeste Demenz korrelieren. Um solche Fragen beantworten zu können, sind möglichst standardisierte Terminologie und Vorgehensweisen wichtig.

Es werden viele verschiedene Fragebögen und Tools benutzt, um NPS bei Patienten festzustellen. Vor allem das Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) (100) und dessen längere Form, der Neuropsychiatric Inventory (NPI) (101) werden oft genutzt. Daneben gibt es zusätzlich „Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease“ (BEHAVE-AD) (102) oder den „Cohen Mansfield Agitation Inventory“ (CMAI) (103). Bei all diesen Tests werden meist Auffälligkeiten von Personen geprüft, die bereits eine dementielle Entwicklung zeigen. Entsprechend unterscheiden sich die abgefragten Symptome der NPS, welche sehr viel ausgeprägter als im Prodromalstadium der Demenz sein können (z.B. Beißen; ständiges Auf und Ab gehen; Gewalt gegen sich und andere; Angst, alleine zu sein; etc.). Sämtliche Tests sind außerdem nicht dafür gemacht, von der erkrankten Person selbst ausgefüllt zu werden, sondern von einem Angehörigen oder medizinischen Personal. Bei einem MBI ist die Person weiterhin in der Lage, sich weitgehend selbstständig zu versorgen

und somit auch fähig, Fragen über die eigenen Symptome und Gefühle selbst zu beantworten.

Zusätzlich wird meist ein sehr kurzer Zeitraum der Symptome, und zwar 2-4 Wochen, beobachtet. Dies hat eine hohe Anzahl an falsch positiven MBI-Diagnosen zur Folge, da potenziell vorübergehende psychiatrische Auffälligkeiten (aufgrund Schlafmangels, Stress, Trauer, etc.) nicht von einem MBI unterschieden werden können.

Um eine einheitliche und definierte Erfassung von MBI zu ermöglichen, wurde 2017 die MBI-Checkliste von ISTAART-AA (104) entwickelt. Sie erfasst alle 5 Domänen der MBI-Kriterien mit gezielten Fragen an den Patienten und/oder Angehörigen.

1.2 Ziele und Fragestellung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die weitere Erforschung und Validierung des MBI-Konzeptes plus der zugehörig entwickelten Checkliste einen wichtigen Stellenwert in der Früherkennung der Demenzen einnehmen dürfte. Dies liegt grundsätzlich an folgenden Punkten:

- MBI tritt oft in prodromalen Stadien der Demenz auf, in denen ein erhöhtes Risiko anhand kognitiver Scores noch nicht erkannt werden kann
- Bei gemeinsamer Analyse des MBI plus anderen Früherkennungsmerkmalen wie genetischen Variationen und Biomarkern könnte eine Demenz sehr viel früher als bisher möglich diagnostiziert werden
- Manche Domänen des MBI könnten in der Risikoeinschätzung einer demenziellen Entwicklung verschieden große Rollen spielen
- Es ist noch nicht klar, inwiefern Personen mit MBI einen anderen Verlauf der demenziellen Erkrankung durchleben könnten oder nicht

1.2.1 Übersetzung

Da die Fragen der MBI-C in erster Linie direkt durch die untersuchte Person und durch ihre Familienangehörige beantwortet werden, ist die Verwendung einer für den jeweiligen Patienten sprachlich verständlichen Version notwendig. So wurde die Checkliste bis zum jetzigen Zeitpunkt bereits in 14 verschiedene Sprachen übersetzt. Diese stehen auf der Webseite <https://mbitest.org> kostenlos zum Herunterladen zur Verfügung. Aufgrund der fehlenden deutschen Übersetzung hat sich mit mir ein Team an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität

Regensburg gebildet, um eine deutsche Übersetzung der MBI-Checkliste zu erstellen und in einer klinischen Situation zu validieren.

1.2.2 Validierung der Übersetzung

Damit die deutsche Übersetzung der Checkliste zukünftig in klinischen Studien sowie im klinischen Alltag Anwendung finden kann, war neben der Übersetzung der MBI-C auch die Überprüfung der Anwendbarkeit wichtig, damit eine reibungslose Handhabung und Praktikabilität des Instruments garantiert wird.

2. Material und Methoden

2.1 Aufbau der MBI-Checkliste

Die MBI-C besteht aus 34 Fragen, welche thematisch in 5 Kategorien eingeteilt sind, die den MBI-Symptombereichen entsprechen (s. Tabelle 6). Sie richtet sich in Form eines Fragebogens nicht nur an den Patienten oder die Patientin, sondern auch an Angehörige oder eine Vertrauensperson oder an medizinisches Personal, das mit der betroffenen Person vertraut ist.

Die Befragten werden gebeten, Entscheidungsfragen zum Vorliegen eines Symptoms zu beantworten. Es ist wichtig den Befragten verständlich zu machen, dass nur die jeweiligen „Auffälligkeiten“ gewertet werden, die sich in den letzten 5 Jahren neu entwickelt haben und gleichzeitig (kontinuierlich oder intermittierend) über einen Zeitraum von bereits 6 oder mehr Monaten bestehen.

Wird eine Frage bejaht, wird zusätzlich nach der wahrgenommenen Intensität des aktuellen Symptoms gefragt und in drei Intensitätsstufen unterteilt. Stufe 1 beschreibt eine spürbare, aber nur leichte Veränderung, Stufe 2 eine deutliche Veränderung und Stufe 3 eine ausgeprägte Veränderung. Für die Auswertung werden die jeweiligen Werte nach Ausfüllen des Fragebogens addiert.

2.2 Übersetzung

Die deutsche Übersetzung des englischen Originals wurde von einem Autorenteam der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg erstellt, indem drei unabhängige Übersetzungen angefertigt und dann konsensuell abgeglichen und die einzelnen Fragen in einer Diskussion optimiert wurden. Mitglied des Teams war eine Englisch-Muttersprachlerin mit Deutschkenntnissen ebenfalls auf Muttersprachen-Niveau, welche mit besonderem Verständnis bei der adäquaten Übersetzung mitwirken konnte. Anschließend erfolgte ein weiterer Dialog mit dem federführenden Autor der englischen Originalversion (Prof. Zahinoor Ismail, University of Calgary). Dabei wurden die einzelnen Fragen der MBI-C erneut diskutiert und auf die Erhaltung der ursprünglichen Bedeutung nach der Übersetzung geachtet.

2.3 Anwendbarkeitsstudie

Folgend auf die Übersetzung wurde die MBI-Checkliste in einer strukturierten Beurteilung im klinischen Alltag auf ihre Anwendbarkeit überprüft.

Folgende Kriterien wurden beobachtet und beurteilt:

- Beurteilung der Bereitschaft und der Kooperation der Patienten und Angehörigen bei der Durchführung der Untersuchung mithilfe des MBI-C
- Verständlichkeit für die Patienten, Notwendigkeit weiterer Verständnisfragen
- Verständlichkeit für die Angehörigen
- Zeitaufwand bei Befragung der Patienten
- Vorgehen bei der Auswertung, Berechnung der Punktzahl
- Unterschiede in der Bewertung durch die Patienten und durch die Angehörigen

Die Studie wurde an einer kleinen Kohorte so durchgeführt, wie sie zukünftig in größeren Patientenkollektiven durchgeführt werden könnte.

2.3.1 Ethikkommission

Die klinische Studie in der hier präsentierten Form wurde im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt und von der Ethikkommission an der Universität Regensburg im März 2019 bewilligt.

2.3.2 Patientenkollektiv

Für den Einschluss in die Studie wurden stationäre Patienten und Patientinnen des Zentrums für Altersmedizin der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg erwogen. Die Einschlusskriterien waren ein Alter über 50 Jahre, stationäre Aufnahme aufgrund von neu entwickelten (nicht schon vor dem 50. Lebensjahr bestehenden) neuropsychologischen bzw. psychiatrischen Symptomen, welche (zumindest in geringerer Ausprägung) bereits 6 oder mehr Monate bestanden. Die klinischen Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen wurden von den behandelnden Ärzten nach ICD-10 gestellt, unabhängig von den anderen diagnostischen Verfahren der Studie. Das Personenkollektiv unserer Studie bestand ausschließlich aus freiwillig Aufgenommenen, welche auf offenen Stationen untergebracht waren.

Nicht eingeschlossen wurden Personen mit schweren Begleiterkrankungen, ob neurologisch (fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom, Schlaganfall mit alltagsrelevanten neurologischen Defiziten, u.a.) oder internistisch (dekompensierte

Herzinsuffizienz, u.a.). Besonders Patienten und Patientinnen mit einem bereits diagnostizierten demenziellen Syndrom, unabhängig von dessen Ätiologie, wurden nicht in die Studie eingeschlossen

Das Vorliegen eines MCI, mithilfe der Kriterien von Albert et al. (35) diagnostiziert, stellte kein Ausschlusskriterium dar.

Ursprünglich wurden für den Einschluss in die Studie 28 Personen erwogen, 7 Personen lehnten die Teilnahme ab. Somit wurden schließlich 21 stationäre Patienten und Patientinnen des Zentrums für Altersmedizin, behandelt im Zeitraum vom April 2019 bis September 2019, in die Studie eingeschlossen. Die Patientendaten sind in Tabelle 7 zusammengefasst, die von dem zuständigen Fachpersonal gestellten Diagnosen nach ICD-10 findet man in Tabelle 8. Es ist zu beachten, dass den Patienten und Patientinnen (wie in Tabelle 9 dargestellt) zum Teil mehrere Diagnosen gestellt wurden, wodurch die Anzahl der Diagnosen größer ist als die eigentliche Studienteilnehmerzahl.

Tabelle 7: Patientendaten

Patientendaten	
Gesamtzahl	21
Weiblich : Männlich	11:10
Altersdurchschnitt	73,05
Altersmedian	76
Altersintervall	51-86
MCI	9

Tabelle 8: Aufnahmediagnosen der Studienteilnehmenden

Diagnosen bei Aufnahme	Anzahl
Bipolar affektive Störung (F31.4)	2
Mittelgradige depressive Episode (F32.1)	5
Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2)	6
Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3)	2
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode (F33.1)	2
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome (F33.2)	1
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen (F33.3)	1
Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst] (F41.0)	4
Generalisierte Angststörung (F41.1)	1

Alle Teilnehmenden wurden über die klinische Studie ausführlich mündlich und schriftlich aufgeklärt und willigten schriftlich ein, an der Studie teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie hatte bei den Betroffenen keinen Einfluss auf die Behandlung durch das behandelnde Ärzteteam oder die Dauer des stationären Aufenthalts.

2.3.3 Diagnostische Verfahren

Die Patienten und Patientinnen wurden fachärztlich psychiatrisch und neurologisch untersucht, zusätzlich wurde bei 15 Personen ein MRT und bei drei Personen ein CT durchgeführt. Eine Lumbalpunktion mit labormedizinischer Untersuchung (u.a. Tau-Protein, Phospho-Tau-Protein, β -Amyloid (42/40-Quotient) wurde bei vier Personen durchgeführt. Die Indikation zu diesen Untersuchungen wurde, strikt unabhängig von der klinischen Studie, von dem behandelnden Ärzteteam gestellt.

Außer der MBI-Checkliste wurden im Rahmen der Studie weitere Testverfahren angewendet. Die Tests bestanden aus dem CERAD-Plus (36,105), Uhrenzeichentest (38), Mini-Mental State Examination (MMSE) (37), Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton (IADL)(106), Questionnaire of Subjective Memory Complaint (QSMC), in Anlehnung an eine ähnliche Studie von Mallo et al. (107) bestehend aus 7 Fragen zur Erfassung der eigenen Wahrnehmung einer kognitiven Einschränkung, und der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)-15 (108,109). Außerdem wurde den Angehörigen die Möglichkeit einer zusätzlichen Beantwortung des NPI-Q (100) gegeben, dem derzeit etabliertesten Instrument zur Erkennung behavioraler Auffälligkeiten. Sämtliche dieser Tests außer dem QSMC gibt es im Unterschied zur MBI-C bereits in validierten deutschen Versionen.

Für diese Studie wurde die Möglichkeit der Beantwortung der MBI-C Fragen in Form eines strukturierten Interviews mit den stationär behandelten Patienten und Patientinnen gewählt. Im Anschluss wurde zusätzlich nach deren Einwilligung jeweils eine Bezugsperson des Patienten mit der MBI-C und dem QSMC befragt. Die Befragung der Patienten wurde während des stationären Aufenthalts persönlich durchgeführt, die Befragung der Bezugspersonen fand, außer in zwei Fällen, telefonisch statt.

Bei sämtlichen Bezugspersonen handelte es sich jeweils um einen nahen Familienangehörigen des Patienten.

In der zweiten Phase der Studie wurden die Patienten in einem 1-Jahres-Intervall (min. 10 Monate - max. 18 Monate später) erneut im Rahmen einer klinischen ambulanten Kontrolle untersucht.

Die Untersuchung in dieser Phase fand bei Patienten sowie bei Angehörigen ausschließlich persönlich statt und wurde in der Psychiatrischen Institutsambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg durchgeführt. Es wurden sämtliche Testverfahren, die bei den jeweiligen Patienten bereits in der ersten Phase durchgeführt wurden, erneut angewendet.

2.3.3.1 MCI-Diagnostik

Die MCI-Diagnose wurde anhand der Kriterien nach NIA-AA (35) gestellt, wie in Kapitel 1.1.2.2 erklärt.

Um diese Kriterien bewerten zu können wurden die Ergebnisse der durchgeführten Tests in Zusammenschau mit dem behandelnden Fachpersonal und anhand der S3-Leitlinie-Demenzen betrachtet und daraufhin eine Beurteilung gefertigt.

2.3.3.2 CERAD-Plus

Der CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) ist eine neuropsychologische Testbatterie, welche kognitive Beeinträchtigungen von Testpersonen objektivieren und abklären soll. Er beinhaltet folgende Tests:

- Verbale Flüssigkeit (Tiere)
- Boston Naming Test (15 Items)
- Mini Mental Status Examination
- Wortliste Lernen, Abrufen, Wiedererkennen
- Figuren Abzeichnen, Abrufen
- Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)
- Trail Making Test A/B

Die Testbatterie wurde 1994 von Morris et al. (105) entwickelt, von der Memory Clinic des Universitätsspital Basel in der Schweiz in die deutsche Sprache übersetzt und um die beiden Tests Phonematische Flüssigkeit und Trail Making Test erweitert (36). In dieser Studie wurde der MMSE nicht im Rahmen des CERAD durchgeführt, sondern einzeln als Test verwendet.

2.3.3.3 Uhrenzeichentest

Dieser Test wurde 1989 zur Prüfung der Visuokonstruktion und des Problemlösens im Rahmen der dementiellen Diagnostik veröffentlicht (38). In diesem Test soll eine analoge Uhr, die eine bestimmte Uhrzeit („10 Minuten nach 11 Uhr“) anzeigt, von dem Patienten oder der Patientin in einen leeren Kreis gemalt werden. Anhand des Erfolgs dieser Zeichnung wird ein Score von 1-6 bemessen (1=Perfekt bis 6=keine erkennbare Uhr). Ein Score von >3 wird als pathologisch angesehen.

2.3.3.4 Mini Mental State Examination

Der MMSE ist ein weit verbreiteter Test zur groben Prüfung globaler kognitiver Störungen, der 1975 von Folstein et al. entwickelt wurde (37). Er besteht aus 30 Fragen, welche die Funktionen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit und Sprache abrufen. Bei einem insgesamt erreichbaren Score von 30 legen wir den Richtwert für eine normale kognitive Funktion, anlehnend an vergleichbare Studien, bei 24 Punkten (110).

2.3.3.5 Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton

Der IADL ist ein Fragebogen zur Erfassung der Alltagskompetenzen der Patienten (106). Er fragt 8 Bereiche ab, welche jeweils mit einem Punkt bewertet werden können. Bei weiblichen Patientinnen werden alle 8 Bereiche in die Bewertung mit einbezogen, männliche Patienten dagegen müssen nur 5 Punkte erreichen. Mit dem IADL wird die Erhaltung selbständiger Versorgung als Teil des Ausschlusses einer Demenzdiagnose bestätigt werden.

2.3.3.6 Questionnaire of Subjective Memory Complaint

Der QSMC ist ein Fragebogen bestehend aus 7 Fragen, der die subjektive Wahrnehmung einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung abfragt. Der QSMC wurde anlehnend an eine Veröffentlichung von Mallo et al. (111) benutzt, welcher aus folgenden Fragen besteht: 1) „Vergessen Sie, wohin sie ihre Sachen gelegt haben?“; 2) „Vergessen sie Namen von Personen, die sie gerade kennengelernt haben?“; 3) „Vergessen sie Namen von engen Verwandten und Freunden?“; 4) „Haben sie oft ein Wort auf der Zunge?“; 5) „Verirren sie sich an gewohnten Orten, an denen sie schonmal waren?“; 6) „Verirren die sich an ungewohnten Orten, wo sie erst ein paar Mal waren?“ und 7) „Vergessen sie Sachen, die sie geplant haben?“. Die Punktezahl wurde anhand einer 5-stufigen Likert-Skala gewählt, es konnte ein Maximum von 35 Punkten erreicht werden. Er wurde in der Studie jeweils vom

Patienten selbst, als auch von den Angehörigen ausgefüllt, um subjektive kognitive Beschwerden für eine MCI-Diagnose nach Albert et al.(35) zu definieren.

2.3.3.7 Geriatrische Depressionsskala-15

Die GDS wurde 1982 erstmals von Yesavage (108) vorgestellt und seitdem international genutzt und auf verschiedene Längen erweitert oder gekürzt. In unserer Studie wurde die 15 Fragen umfassende Skala benutzt (109), um erste Hinweise auf eine depressive Stimmungslage und NPS zu objektivieren. Die zu erreichende Punktzahl rangiert von 0-15 Punkten, bei 0-5 Punkten besteht keine Depression, 5-10 Punkte weisen auf eine leichte bis mäßige Depression hin und 10-15 Punkte können eine schwere Depression andeuten.

3. Ergebnisse

3.1 Übersetzung

Die präsentierte Übersetzung wurde von Dr. Ismail autorisiert, gilt als offizielle Version für deutschsprachige Regionen und ist unter <https://mbitest.org/MBI-german.pdf> kostenfrei für die wissenschaftliche sowie klinische, nicht kommerzielle Anwendung abrufbar. Auf der Webseite besteht die Möglichkeit, die MBI-C in vielen anderen Sprachen herunterzuladen, welche bereits in Absprache mit Dr. Ismail veröffentlicht wurden.

Checkliste für leichte Verhaltensbeeinträchtigung

Datum: _____

Beurteilt von: ☐ Kliniker ☐ Angehörige ☐ Patient

Im Rahmen: ☐ klinische Behandlung ☐ Forschung

Patientenaufkleber

„Ja“ ist nur dann anzukreuzen, wenn die Verhaltensstörung für mindestens 6 Monate zu beobachten war (kontinuierlich oder phasenweise) und gleichzeitig eine Veränderung des üblichen Verhaltensmusters darstellt. Andernfalls soll „Nein“ angekreuzt werden.

Bitte Schweregrad bewerten: **1 = Leicht** (bemerkbare, aber nicht signifikante Veränderung); **2 = Mittelschwer** (signifikante, aber nicht dramatische Veränderung); **3 = Schwer** (ausgeprägte, dramatische Veränderung). Wenn Veränderungen von mehr als einem Verhaltensmerkmal pro Frage vorkommen, bitte die schwerwiegendste bewerten.

	Ja	Nein	Intensität
<i>Dieser Bereich beschreibt Interessen, Motivation und Antrieb</i>			
Hat die Person das Interesse am Freundeskreis, an der Familie oder häuslichen Aktivitäten verloren?	Ja	Nein	1 2 3
Hat die Person die Neugierde auf Themen verloren, die normalerweise ihr Interesse wecken würden?	Ja	Nein	1 2 3
Ist die Person weniger spontan und weniger aktiv? – neigt sie z.B. seltener als früher dazu, ein Gespräch zu beginnen oder fortzuführen?	Ja	Nein	1 2 3
Hat die Person die Motivation verloren, ihren Verpflichtungen oder Interessen nachzukommen?	Ja	Nein	1 2 3
Zeigt die Person weniger Zuneigung und/oder ist sie gefühlsärmer als sie üblicherweise wäre?	Ja	Nein	1 2 3
Ist ihr/ihm im Vergleich zu früher alles egal?	Ja	Nein	1 2 3
<i>Dieser Bereich beschreibt Veränderungen der Stimmung und Angstsymptome</i>			
Hat die Person Traurigkeit entwickelt oder wirkt sie niedergeschlagen? Ist die Person oft den Tränen nahe oder weint?	Ja	Nein	1 2 3
Ist die Person weniger als vorher in der Lage, Freude zu empfinden?	Ja	Nein	1 2 3
Hat die Person Zukunftsängste oder Minderwertigkeitsgefühle?	Ja	Nein	1 2 3
Empfindet sich die Person als Belastung für die Familie?	Ja	Nein	1 2 3
Ist die Person ängstlicher oder besorgter bei routinemäßigen Aktivitäten (z.B. Veranstaltungen, Besuche, usw.)?	Ja	Nein	1 2 3
Fühlt sich die Person sehr angespannt, kann sich nicht mehr entspannen, ist zittrig oder hat Paniksymptome?	Ja	Nein	1 2 3

Based on the ISTAART-AA Research Diagnostic Criteria for MBI © 2016

For more information visit www.MBItest.org or contact Zahinoor Ismail MD email: MBIchecklist@gmail.com

Deutsche Version erstellt von Dr. F. Barinka, J. Pickl, L. Eckl, T. Finger and J. Loewen-Horsch, Zentrum für Altersmedizin, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg. email: filipbarinka@yahoo.co.uk

Dieser Bereich beschreibt Veränderungen des Belohnungsverhaltens, die Fähigkeit des Belohnungsaufschubs und die Fähigkeit das Verhalten, die Impulse und das Essverhalten zu kontrollieren			
Ist die Person vermehrt agitiert, aggressiv, reizbarer oder launischer geworden?	Ja	Nein	1 2 3
Ist die Person unangemessen oder für sie untypisch streitsüchtig geworden?	Ja	Nein	1 2 3
Ist die Person impulsiver geworden, scheint zu handeln ohne zu überlegen?	Ja	Nein	1 2 3
Zeigt die Person sexuell enthemmtes oder aufdringliches Verhalten, wie beispielsweise Berühren von sich/anderen, Umarmen, „Betatschen“, auf eine Weise, die für die Person untypisch ist oder Anstoß erregen könnte?	Ja	Nein	1 2 3
Wird die Person leicht frustriert oder ungeduldig? Hat sie Probleme mit Verspätungen umzugehen, auf etwas zu warten oder zu warten bis sie an der Reihe ist?	Ja	Nein	1 2 3
Ist die Person neuerdings rücksichtslos oder urteilsunfähig beim Fahren (z.B. zu schnelles Fahren, unberechenbares Ausweichen, abrupte Spurwechsel usw.?)	Ja	Nein	1 2 3
Ist die Person stur oder unnachgiebig geworden, also untypisch auf ihrer Meinung beharrend oder nicht willig/nicht fähig andere Meinungen zu akzeptieren?	Ja	Nein	1 2 3
Haben sich die Essgewohnheiten verändert (übermäßiges Essen, Vollstopfen des Mundes, Bestehen auf den Verzehr nur bestimmter Speisen, oder den Verzehr der Speisen in genau der gleichen Reihenfolge)?	Ja	Nein	1 2 3
Kann die Person das Essen nicht mehr genießen, oder findet es nicht mehr schmackhaft? Isst sie weniger?	Ja	Nein	1 2 3
Hortet die Person (anders als früher) Objekte / Gegenstände?	Ja	Nein	1 2 3
Entwickelte die Person einfache repetitive Handlungen oder Zwangshandlungen?	Ja	Nein	1 2 3
Hat die Person neuerdings Schwierigkeiten damit, das Rauchen, Alkohol- oder Drogenkonsum oder Spielverhalten zu regulieren oder hat damit angefangen, Ladendiebstahl zu begehen?	Ja	Nein	1 2 3
Dieser Bereich beschreibt Einhalten der sozialen Normen und die Wahrung gesellschaftlicher Umgangsformen, Feingefühl und Empathie			
Sorgt sich die Person weniger darum, wie ihre Worte oder ihr Handeln sich auf Andere auswirken, ist sie unsensibel den Gefühlen anderer gegenüber geworden?	Ja	Nein	1 2 3
Begann die Person offen über sehr private Angelegenheiten (welche	Ja	Nein	1 2 3

üblicherweise nicht öffentlich diskutiert werden) zu sprechen?			
Macht die Person unhöfliche oder vulgäre Aussagen oder anzügliche sexuelle Bemerkungen, die sie vorher nicht gemacht hätte?	Ja	Nein	1 2 3
Scheint der Person ihr früheres soziales Einschätzungsvermögen zu fehlen, was man in der Öffentlichkeit oder im Privaten sagt oder wie man sich dort benimmt?	Ja	Nein	1 2 3
Spricht die Person nun mit Fremden, als ob diese ihr bekannt wären, oder mischt sie sich in ihre Aktivitäten ein?	Ja	Nein	1 2 3
<i>Dieser Bereich beschreibt Überzeugungen und Sinneswahrnehmungen</i>			
Hat die Person die Überzeugung entwickelt, sie sei in Gefahr, oder andere würden planen, sie zu verletzen oder zu bestehlen?	Ja	Nein	1 2 3
Wurde die Person misstrauisch gegenüber den Intentionen oder den Motiven anderer Personen?	Ja	Nein	1 2 3
Hat die Person unrealistische Vorstellungen von ihrer Leistung, ihrem Vermögen oder ihren Fähigkeiten?	Ja	Nein	1 2 3
Beschreibt die Person, Stimmen zu hören, oder spricht sie zu imaginären Menschen oder "Geistern"?	Ja	Nein	1 2 3
Berichtet, beklagt oder benimmt sich die Person so, als ob sie Objekte sehe (z.B. Leute, Tiere, Insekten), welche nicht existieren / für andere nicht sichtbar sind?	Ja	Nein	1 2 3

Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C)

Date: _____

Rated by: ☐ Clinician ☐ Informant ☐ Subject

Location: ☐ Clinic ☐ Research

Label

Circle "Yes" **only** if the behavior has been present for at least **6 months** (continuously, or on and off) and is a **change** from her/his longstanding pattern of behavior. Otherwise, circle "No".

Please rate severity: **1 = Mild** (noticeable, but not a significant change); **2 = Moderate** (significant, but not a dramatic change); **3 = Severe** (very marked or prominent, a dramatic change). If more than 1 item in a question, rate the most severe.

	YES	NO	SEVERITY
<i>This domain describes interest, motivation, and drive</i>			
Has the person lost interest in friends, family, or home activities?	Yes	No	1 2 3
Does the person lack curiosity in topics that would usually have attracted her/his interest?	Yes	No	1 2 3
Has the person become less spontaneous and active – for example, is she/he less likely to initiate or maintain conversation?	Yes	No	1 2 3
Has the person lost motivation to act on her/his obligations or interests?	Yes	No	1 2 3
Is the person less affectionate and/or lacking in emotions when compared to her/his usual self?	Yes	No	1 2 3
Does she/he no longer care about anything?	Yes	No	1 2 3
<i>This domain describes mood or anxiety symptoms</i>			
Has the person developed sadness or appear to be in low spirits? Does she/he have episodes of tearfulness?	Yes	No	1 2 3
Has the person become less able to experience pleasure?	Yes	No	1 2 3
Has the person become discouraged about their future or feel that she/he is a failure?	Yes	No	1 2 3
Does the person view herself/himself as a burden to family?	Yes	No	1 2 3
Has the person become more anxious or worried about things that are routine (e.g. events, visits, etc.)?	Yes	No	1 2 3
Does the person feel very tense, having developed an inability to relax, or shakiness, or symptoms of panic?	Yes	No	1 2 3
<i>This domain describes the ability to delay gratification and control behavior, impulses, oral intake and/or changes in reward</i>			
Has the person become agitated, aggressive, irritable, or temperamental?	Yes	No	1 2 3
Has she/he become unreasonably or uncharacteristically argumentative?	Yes	No	1 2 3
Has the person become more impulsive, seeming to act without considering things?	Yes	No	1 2 3
Does the person display sexually disinhibited or intrusive behaviour, such as touching (themselves/others), hugging, groping, etc., in a manner that is out of character or may cause offence?	Yes	No	1 2 3

Has the person become more easily frustrated or impatient? Does she/he have troubles coping with delays, or waiting for events or for their turn?	Yes	No	1	2	3
Does the person display a new recklessness or lack of judgement when driving (e.g. speeding, erratic swerving, abrupt lane changes, etc.)?	Yes	No	1	2	3
Has the person become more stubborn or rigid, i.e., uncharacteristically insistent on having their way, or unwilling/unable to see/hear other views?	Yes	No	1	2	3
Is there a change in eating behaviors (e.g., overeating, cramming the mouth, insistent on eating only specific foods, or eating the food in exactly the same order)?	Yes	No	1	2	3
Does the person no longer find food tasteful or enjoyable? Are they eating less?	Yes	No	1	2	3
Does the person hoard objects when she/he did not do so before?	Yes	No	1	2	3
Has the person developed simple repetitive behaviors or compulsions?	Yes	No	1	2	3
Has the person recently developed trouble regulating smoking, alcohol, drug intake or gambling, or started shoplifting?	Yes	No	1	2	3
<i>This domain describes following societal norms and having social graces, tact, and empathy</i>					
Has the person become less concerned about how her/his words or actions affect others? Has she/he become insensitive to others' feelings?	Yes	No	1	2	3
Has the person started talking openly about very personal or private matters not usually discussed in public?	Yes	No	1	2	3
Does the person say rude or crude things or make lewd sexual remarks that she/he would not have said before?	Yes	No	1	2	3
Does the person seem to lack the social judgement she/he previously had about what to say or how to behave in public or private?	Yes	No	1	2	3
Does the person now talk to strangers as if familiar, or intrude on their activities?	Yes	No	1	2	3
<i>This domain describes strongly held beliefs and sensory experiences</i>					
Has the person developed beliefs that they are in danger, or that others are planning to harm them or steal their belongings?	Yes	No	1	2	3
Has the person developed suspiciousness about the intentions or motives of other people?	Yes	No	1	2	3
Does she/he have unrealistic beliefs about her/his power, wealth or skills?	Yes	No	1	2	3
Does the person describe hearing voices or does she/he talk to imaginary people or "spirits"?	Yes	No	1	2	3
Does the person report or complain about, or act as if seeing things (e.g. people, animals or insects) that are not there, i.e., that are imaginary to others?	Yes	No	1	2	3

3.2 Anwendbarkeitsstudie

3.2.1 Strukturierte Durchführung des Interviews

Zu Beginn der Befragung wurde den Teilnehmenden oder Angehörigen erneut grob die Studie erklärt und die Möglichkeit für Fragen gegeben. Zusätzlich wurden sie nochmals auf die Datenschutzerklärung hingewiesen und nach ihrem weiterhin bestehenden Einverständnis gefragt.

Sämtliche begleitende Tests und Fragebögen wurden meist vor der Durchführung der MBI-C bearbeitet. Es wurden Pausen je nach Bedarf des Studienteilnehmers genommen, sodass die Konzentrationsfähigkeit und Motivation nicht aufgrund Ermüdung eingeschränkt wurden.

Vor Beginn der Durchführung des Fragebogens wurde noch einmal der genaue Ablauf des Interviews erklärt:

Es handele sich bei den Fragen um Ja/Nein-Fragen, die sie allein beantworten sollen. Es gehe dabei nicht darum, was andere sagen würden, sondern ob die befragte Person selbst in der jeweiligen Kategorie eine Veränderung bemerkt habe. Es erwies sich als sehr wichtig, die Studienteilnehmenden nachdrücklich auf die vorgegebenen Zeitintervalle der Verhaltensauffälligkeiten hinzuweisen, dies reduzierte die erneut benötigte Erklärung während des Interviews. Hierbei kann gerne ein Beispiel zur Erläuterung verwendet werden, zum Beispiel „Wenn Sie schon immer ein sehr ungeduldiger und launischer Mensch waren und sich daran in letzter Zeit nichts verändert hat, es also nicht drastisch schlimmer geworden ist, zählt dies zu ihren normalen Charakterzügen und nicht einer neuen Verhaltensauffälligkeit.“ Weiterhin wurde die genaue Bezifferung der Intensität von 1-3 bei Bejahung der Fragen dargestellt. Dem Patienten wurde verdeutlicht, dass allein er die Intensität wählen kann und es dabei „kein richtig und falsch“ gebe. „Es geht dabei um **ihr** Erleben. Wenn sie das Gefühl haben, dass diese Veränderung ihr Leben sehr stark beeinflusst geben sie eine 3, wenn sie sich etwas dezenter anfühlt eine 2 oder 1, ganz wie Sie meinen es wäre richtig.“

Kurz vor Beginn der Durchführung wurde der Patient darauf hingewiesen, dass die Zeit ab Beginn bis Ende der MBI-C gestoppt werden würde, bei Einverständnis des Patienten wurde daraufhin die Zeit gestartet und mit dem Fragebogen begonnen.

Bei Durchführung des Fragebogens mit dem jeweiligen Patienten wurden die Fragen so umformuliert, dass der Patient direkt angesprochen wurde, z.B. Frage 1: „Haben

Sie das Interesse am Freundeskreis, an der Familie oder häuslichen Aktivitäten verloren?“

Die Befragung anhand der MBI-C wurde flüssig und ohne Pause durchgeführt. Bei Bedarf wurde die befragte Person freundlich dazu aufgefordert, „aus dem Bauch heraus“ Ja oder Nein zu sagen. Größere Ausschweifungen und Geschichten wurden zügig gesteuert und mit Hinweis auf eine Besprechung danach auf einen späteren Zeitpunkt verlegt.

Wurde eine Frage nicht verstanden, wurde sie bis zu zweimal wiederholt und bei erneutem Unverständnis einmalig mit Nennung eines Beispiels erklärt.

Nach Beendigung des Fragebogens wurde die Zeit angehalten und die Möglichkeit nach Rückfragen und einer Bewertung des Fragebogens gegeben.

3.2.2 Beurteilung der Bereitschaft der Patienten und der Angehörigen bezüglich der Durchführung der Untersuchung mithilfe der MBI-Checkliste

Die Studienteilnahme wurde von 7 Patienten der insgesamt 28 abgelehnt. In zwei von diesen Fällen geschah dies im Rahmen einer wahnhaften Störung, zweimal bei Angststörung und Angst vor Versagen und dreimal im Rahmen einer schweren depressiven Episode und fehlender Kraft für die Durchführung der Tests.

Bei den restlichen 21 in die Studie eingeschlossenen Personen konnte die Befragung mithilfe der MBI-C in voller Länge durchgeführt werden. Bei zwei von diesen Patienten und Patientinnen war die Beantwortung des Fragebogens aufgrund Misstrauens und wahnhaften Symptomen stark erschwert. Besonders bei Fragen zum Symptombereich „Überzeugungen und Sinneswahrnehmungen“ fühlten diese Personen sich angegriffen und hatten Angst vor negativen Auswirkungen auf den weiteren stationären Aufenthalt bei „falscher“ Beantwortung der Fragen.

Eine Ablehnung des Fragebogens von den Angehörigen konnte nicht beobachtet werden. In den 9 Fällen, in denen keine Bezugsperson interviewt wurde, hatte dies stets andere Gründe. In drei Fällen konnten die Bezugspersonen nicht rechtzeitig erreicht werden. In den restlichen 6 Fällen wollten die Patienten nicht, dass die Familienangehörigen angerufen werden. Davon sollte einmal der Krankenhausaufenthalt geheim gehalten werden, dreimal sollten die Angehörigen nicht noch mehr belastet werden und zweimal wollten die Betroffenen nicht, dass „hinter ihrem Rücken über sie gesprochen werde“.

3.2.3 Verständlichkeit für die Patienten

Der Fragebogen zeigte sich bei allen 21 Patienten und Patientinnen gut verständlich und durchführbar.

Die Anzahl an Nachfragen zum Verständnis war sehr variabel und korrelierte nicht mit der jeweiligen Schwere der Symptome der Erkrankten. Es wurden häufiger Fragen nach der genauen Bedeutung der verschiedenen Intensitätsstufen der Symptome gestellt und die interviewende Person wurde um ihre Meinung gebeten, indem Beispiele aus dem Alltag und Erinnerungen erzählt wurden. In dieser Situation mussten die Studienteilnehmenden empathisch gelenkt werden, um selbstständig die Fragen zu beurteilen.

3.2.4 Verständlichkeit für die Angehörigen

Die Angehörigen begrüßten die Teilnahme an der klinischen Studie und gaben sich viel Mühe bei der Beantwortung der Fragen. Im Allgemeinen konnte die Checkliste flüssiger ausgefüllt werden als bei den Patienten, und es gab keinerlei Verständnisprobleme bei den Fragen.

3.2.5 Zeitaufwand bei Befragung der Patienten

Der durchschnittliche Zeitaufwand bei Patientenbefragungen mittels MBI-C betrug 16 Minuten, zeigte sich mit einer Spannbreite von 5 bis 40 Minuten und einem Median von 15 Minuten sehr variabel.

Die kurze Zeitspanne von 5 Minuten brauchte nur eine Person, der Grund dafür wird in der Diskussion erörtert. Außerdem gilt es zu erwähnen, dass ebenfalls nur eine Person die Zeit von 40 Minuten in Anspruch nahm, diese zeigte einen nicht zu unterbindenden Rededrang.

Die Frage nach der Intensität des einzelnen Symptoms erforderte meist mehr Zeit als die Frage nach dessen genereller Existenz.

3.2.6 Vorgehen bei der Auswertung und erreichte Punktzahlen

Der Fragebogen wurde wie von Ismail et al. (104) in der ersten Veröffentlichung der Checkliste empfohlen ausgewertet.

Pro Frage können 0 Punkte (=Symptom liegt nicht vor) bis maximal 3 Punkte (=höchste Intensität des Symptoms) vergeben werden, die maximal zu erreichende Punktzahl nach Addition aller 34 Fragen beträgt somit 102 Punkte.

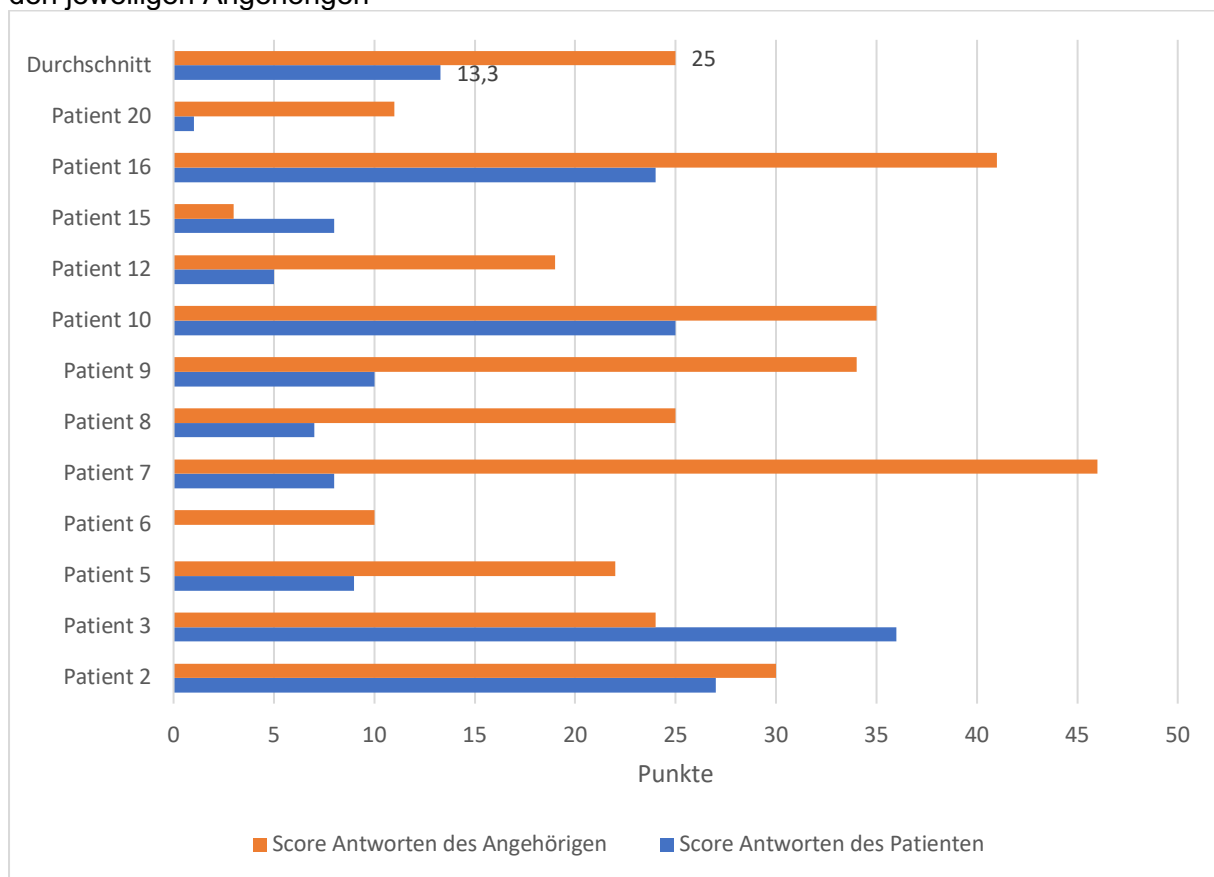
Die Frage nach einer Veränderung des Fahrstils (Frage 12) konnte von 6 der 21 Befragten nicht beantwortet werden, da sie zum Teil schon einige Jahre nicht mehr Auto fuhren oder nie einen Führerschein besessen hatten. In Absprache mit dem genannten Autor der Checkliste Dr. Ismail wurde die Frage in diesen Fällen mit 0 Punkten versehen.

Der erreichte Mittelwert aller 21 Patienten und Patientinnen betrug 13 Punkte (Spannbreite von 0 bis 36 Punkte, Median 10 Punkte) (Tabelle 9). Bezüglich der einzelnen Symptombereiche betrug der Mittelwert in der Kategorie „Motivationsstörungen“ 3,7 Punkte, in „Affektive Dysregulation“ 5,6 Punkte, in „Impulskontrollstörungen“ 2,5 Punkte, in „Sozial inadäquates Verhalten“ 0,4 Punkte und in „Abnormalitäten der Wahrnehmung oder der Denkinhalte“ 1,2 Punkte.

3.2.7 Unterschiede bei der Bewertung durch die Patienten und durch die Angehörigen

In 12 Fällen konnte der Fragebogen zusätzlich mit einem jeweiligen Angehörigen ausgefüllt werden. Der errechnete Mittelwert der bei der Angehörigenbefragung erreichten Punktzahl betrug 25 Punkte (Spannbreite von 3 bis 46 Punkte) (Tabelle 9). Die Größe der Differenz der erzielten Scores zwischen Patienten und Angehörigen erwies sich als sehr variabel. In 84 Prozent der Fälle (10 von 12 Personen) ergab die Befragung der Angehörigen eine höhere Punktzahl, nur bei zwei der 12 Patienten/Angehörige-Paare (16%) gaben die Angehörigen eine niedrigere Punktezahl ab (Abbildung 1). Im Durchschnitt vergaben die Angehörigen der Patienten einen um 11,7 Punkte höheren Gesamtpunktwert als die Patienten selbst.

Abbildung 1: Vergleich der Scores bei Beantwortung des Fragebogens von Patienten und den jeweiligen Angehörigen



3.2.8 Ergebnisse der 1-Jahres Kontrolle

Die Covid-Pandemie hat die Wiederbestellung für die klinische Jahreskontrolle, in deren Rahmen die Studie durchgeführt wurde, erheblich erschwert. Zusätzlich konnte eine Patientin aufgrund eines Umzugs außerhalb Deutschlands nicht erscheinen, ein Patient war in der Zwischenzeit verstorben und eine weitere Patientin musste aufgrund Erkrankung den Termin absagen. Insgesamt konnten 5 der 21 Betroffenen zu einer ambulanten Kontrolle nach einem Jahr erscheinen.

Diese 5 Patienten wiesen in der erneuten Beurteilung mittels Anamnese-Erhebung und CERAD-Plus-Testbatterie keine kognitive Verschlechterung auf. Die Beantwortung des Fragebogens wurde von diesen Patienten gut akzeptiert und bis auf kleinere Verständnisfragen flüssig beantwortet. Die Patienten zeigten sich interessiert an ihrer eigenen Entwicklung und baten um Mitteilung der vergleichenden Ergebnisse.

Der Score der MBI-Checkliste erwies sich bei drei Personen im Vergleich zu der ersten Untersuchung als niedriger (Differenz 4, 8 und 12 Punkte Unterschied), bei

zwei Personen fiel die Gesamtpunktzahl minimal höher aus (Differenz 1 und 2 Punkte) (Tabelle 9: Testergebnisse der Patienten mit 1-Jahres-Kontrolle).

Tabelle 9: Testergebnisse der Patienten mit 1-Jahres-Kontrolle

Nr.	Diagnose	Phase I						1-Jahres-Kontrolle			
		MBI-Score Patient	MBI-Score Angehöriger	Zeitaufwand Patient	MMSE	GDS-15	MCI	MBI-Score Patient	MBI-Score Angehöriger	MMSE	GDS-15
1	F32.3, F33.3	30	-	15 min	30	11	Nein	23	-	30	6
2	F32.1	27	30	20 min	26	8	Ja	-	-	-	-
3	F31.4	36	24	10 min	24	11	Ja	16	23	24	9
4	F31.4	25	-	20 min	27	11	Nein	-	-	-	-
5	F32.2	9	22	15 min	28	8	Nein	-	-	-	-
6	F41.0, F45.1	0	10	5 min	26	2	Ja	-	-	-	-
7	F32.2	8	46	40 min	28	6	Nein	-	-	-	-
8	F41.0, F41.1, F32.1	7	25	10 min	27	4	Nein	3	11	26	3
9	F32.2	10	34	15 min	27	5	Nein	-	-	-	-
10	F32.3	25	35	15 min	27	8	Nein	-	-	-	-
11	F32.2	15	-	20 min	28	4	Ja	-	-	-	-
12	F32.1	5	19	15 min	29	0	Nein	-	-	-	-
13	F32.1, F41.0	12	-	10 min	25	-	Nein	-	-	-	-
14	F32.2	14	-	15 min	25	-	Nein	-	-	-	-
15	F32.1	8	3	15 min	28	3	Ja	-	-	-	-
16	F32.2	24	41	10 min	30	8	Nein	-	-	-	-
17	F33.1	7	-	25 min	28	2	Nein	9	-	30	3
18	F41.0	6	-	25 min	28	6	Ja	-	-	-	-
19	F45.1, F33.1	10	-	20 min	26	4	Ja	-	-	-	-
20	F45.1	1	11	5 min	27	1	Ja	2	8	27	3
21	F33.2	3	-	15 min	27	3	Ja	-	-	-	-

4. Diskussion

Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit wurde erstmals eine deutsche Übersetzung der MBI-C erstellt und in Absprache mit den Autoren der englischen Originalversion veröffentlicht. Zusätzlich wurde die deutschsprachige Version der Checkliste an 21 alterspsychiatrischen stationären Patienten und Patientinnen und ihren Familienangehörigen auf ihre Verständlichkeit und Anwendbarkeit im klinischen Alltag überprüft.

In dieser Studie wurde die MBI-C in Form eines strukturierten Interviews mit den stationär behandelten Patienten und Patientinnen sowie, wenn möglich, einer nahstehenden Person angewendet. Dies ist vor allem dann ausreichend, wenn das Instrument im Rahmen eines primärprophylaktischen Screenings bei Personen ohne signifikante neuropsychologische Defizite angewendet wird. Eine weitere Option ist die Beantwortung der Fragen durch die betreuende medizinische Person. Diese wurde hier nicht appliziert und findet im allgemeinen nur dann Anwendung, wenn die medizinische Bezugsperson die zu versorgende Person gut und länger als 6 Monate kennt. Das kann z.B. bei Pflegepersonal in einem Seniorenheim zutreffen.

Wir entschieden uns bei der Studienplanung für ein stationäres Setting bei Erkrankten mit psychiatrischer Aufnahmediagnose, um die MBI-Checkliste in einer anspruchsvollen Situation zu validieren und so die Verständlichkeit und Anwendbarkeit in den schwierigsten Konstellationen zu überprüfen. Außerdem konnte auf Station eine optimale Testung gewährleistet werden, da die Teilnehmenden zwischen den einzelnen zusätzlichen Tests flexibel Pausen einfordern konnten und so die Ergebnisse nicht durch Erschöpfung oder Überforderung verfälscht werden konnten.

Insgesamt sieben Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten, lehnten die Teilnahme an der Studie ab, wobei die Begründungen im Zusammenhang mit der jeweiligen psychischen Symptomatik standen. Da wir in dieser Studie nur Personen mit bereits entwickelten psychischen Auffälligkeiten untersuchten, war dies eine vorhersehbare Problematik. Es ist anzunehmen, dass die Ablehnung der Individuen somit sehr wahrscheinlich nicht an den Fragebogen gekoppelt war, sondern mit der

Studiensituation und den psychischen Symptomen der jeweiligen Person zusammenhing.

Die Bereitschaft der Patienten und deren Angehörigen zur Anwendung und Beantwortung des Fragebogens zeigte sich insgesamt als sehr gut. Lediglich die Befragung der Familienangehörigen wurde von den Teilnehmenden häufiger (in 6 von 21 Fällen) abgelehnt. Der Grund dafür hing bei allen Patienten mit der Situation und dem stationären Aufenthalt zusammen, weshalb als Aussicht auf weitere Studien in anderen Settings eine höhere Einwilligungsrate erwartet werden kann.

Die Verständlichkeit der gestellten Fragen zeigte sich bei Befragung der Teilnehmenden sowie ihrer Familienangehörigen als gut.

Der Zeitaufwand für die Beantwortung variierte bei den Patienten und Patientinnen zwischen 5 und 40 Minuten, lag aber bei 76 Prozent der Gruppe zwischen 10 und 20 Minuten.

Obwohl nicht genau quantifizierbar, schien uns die Notwendigkeit, die Stärke eines vorhandenen Symptoms anzugeben, den Zeitaufwand für die Beantwortung der Fragen bei vielen Patienten deutlich zu erhöhen. Da in den allgemeinen MBI-Kriterien (s. Tabelle 6) die psychischen Verhaltensveränderungen nur präsent sein müssen und keine Aussage zu der erforderlichen Intensität getroffen wurde, gilt es zu diskutieren und in weiteren Arbeiten zu erforschen, ob die Frage nach der Intensität in der Checkliste trotz des größeren Zeitaufwandes letztlich notwendig ist.

Der Patient, welcher lediglich 5 Minuten für die Beantwortung der Checkliste brauchte, war nach Diskussion mit Kollegen und Kolleginnen in unseren Augen inkompliant. Bestärkt wird diese Annahme dadurch, dass er außerdem keine Frage mit „Ja“ beantwortete (die Ehefrau gab insgesamt eine Punktzahl von 10 an) und kurz darauf gegen ärztlichen Rat das Krankenhaus verließ.

Da wir in dieser Arbeit eine besonders „kranke“ Personengruppe auswählten, gehen wir davon aus, dass bei der primären Zielgruppe für die Anwendung der Skala, ambulanten Personen mit nur leichten Symptomen, der Zeitaufwand geringer sein dürfte.

Der überwiegend benötigte Zeitaufwand von 10 bis 20 Minuten kann in Zukunft gut im klinischen Alltag untergebracht und somit eventuell einfach in die generelle Diagnostik von Patienten und Patientinnen aufgenommen werden.

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte durch das einfache Summieren der positiv (Symptom liegt vor) beantworteten Fragen, abhängig von der Intensität des Symptoms mit einem bis drei Punkten bewertet. Theoretisch könnten somit maximal 102 Punkte erreicht werden. Bei Befragung der untersuchten Personen (n= 21) wurden durchschnittlich 13 Punkte erreicht. Bei Befragung von Familienangehörigen (n= 12) wurden durchschnittlich 25 Punkte erreicht.

Der Unterschied der Wahrnehmung des Vorliegens der neuropsychologischen Symptome zwischen den Patienten mit MBI und deren Familienangehörigen wurde bereits bei der Anwendung der englischen Originalvariante der MBI-C beschrieben (112). Auch aus dem klinischen Alltag ist gut bekannt, dass die Familienangehörigen der Erkrankten mit psychischen und/oder kognitiven Symptomen diese häufig sensibler wahrnehmen als die Betroffenen selbst (55).

Die konsequente Anwendung der MBI-Checkliste bei Patienten und gleichzeitig deren Angehörigen kann eine strukturierte Untersuchung dieses Phänomens ermöglichen. Gleichzeitig wird durch die Befragung der Angehörigen die Sensitivität des Instruments erhöht. Aus diesen Gründen empfehlen wir auch bei zukünftiger Benutzung der MBI-Checkliste wenn möglich immer jeweils die betroffene Person und ein Familienmitglied, bzw. eine Bezugsperson zu befragen.

Die erreichten Punktzahlen präsentieren sich durchschnittlich sehr viel höher als bei bisherigen Studien zur MBI-Checkliste (93,113–115). Dies ist nachvollziehbar, da die psychischen Symptome der Betroffenen bereits so ausgeprägt waren, dass sie zur stationären Aufnahme geführt haben. In anderen Studien wurden meist Personengruppen untersucht, welche allenfalls subjektive und objektive Einschränkungen im Bereich der Kognition aufwiesen (115,116).

Der Cut-off für eine MBI-Diagnose wurde in dieser Arbeit demzufolge nicht untersucht, da die Patienten in jedem Fall eine psychische Auffälligkeit zeigten. Zurzeit besteht noch kein allgemeiner Konsens über einen Cut-off-Score bei der MBI-Checkliste. In unserer Recherche konnten wir Veröffentlichungen mit Cut-off-Scores von ≥ 0 bis ≥ 8.5 Punkten (92,112,117) finden.

In unserer Studie konnte keine Korrelation zwischen den erreichten Punktzahlen in der MBI-C und der kognitiven Leistung gefunden werden. Aufgrund der kleinen

Größe unserer Kohorte ist dies nicht überraschend, da sie keinesfalls repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung stehen kann. Außerdem gilt zu bedenken, dass bei unseren Teilnehmenden die psychische Belastung zur Zeit der Testung im Vordergrund stand, wodurch ein Zusammenhang zwischen kognitiver Verfassung und MBI-Symptomatik möglicherweise verschleiert wurde. Größer angelegte Studien in anderen Sprachen konnten bereits mehrfach den Zusammenhang zwischen MBI-Schwere und kognitiven Einschränkungen herstellen, wie zum Beispiel Creese et al., welcher in einer prospektiven Studie mit 9931 Personen nicht nur eine schnellere Abnahme der kognitiven Fähigkeiten, sondern auch initial eine verminderte kognitive Leistung bei MBI-Patienten finden konnte (118).

Das MBI-Konzept soll primär bei der Verbesserung des Erkennens eines Frühstadiums neurodegenerativer Demenzen behilflich sein. Insbesondere dann, wenn „klassische“ kognitive Symptome nicht vorliegen oder zumindest nicht im Vordergrund stehen. Für diese Aufgabe ist auch die MBI-Checkliste adaptiert. Bei Patienten mit einer bereits vorliegenden Demenz, unabhängig von der Ätiologie, ist definitionsgemäß die Diagnose eines MBI Syndroms nicht mehr möglich und die Anwendung der MBI-Checkliste weniger sinnvoll.

Dadurch unterscheidet sich das Instrument von dem breit etablierten NPI-Questionnaire (NPI-Q) (100), welches häufig zur Erfassung der NPS bei Betroffenen mit Demenz dient. Auch durch die Anwendung direkt bei untersuchten Personen und nicht nur bei den Bezugspersonen unterscheidet sich die MBI-C vom NPI-Q.

Außerdem erwähnenswert ist die zusätzliche Befragung nach der eigenen Belastung des jeweiligen Verhaltens für die nahstehende Person im NPI-Q. Dies wird auch anhand einer numerischen Skala abgefragt, allerdings mit Zahlen von 0 bis 5 Punkten. Diese Bewertung lässt einerseits stets eine genaue Beurteilung der Belastung für Pflegende und Kontaktpersonen zu, bedeutet allerdings auch immer einen zusätzlichen Zeitaufwand und möglicherweise Überforderung der beantwortenden Person.

In einer 2022 veröffentlichten Studie (119) wurde die MBI-C erstmalig direkt mit dem NPI-Q an Personen mit subjektiver kognitiver Einschränkung (SCD), Mild Cognitive Impairment und Demenz verglichen. Es zeigte sich eine allgemein gute Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Tests. Lediglich bei Personen mit SCD konnte die MBI-C die jeweiligen Symptome besser erfassen. Wie schon beschrieben wurde

die MBI-C für genau diese Gruppe im potenziell prodromalen Stadium einer Demenz entwickelt. Außerdem wurde eine höhere Sensibilität der Erkennung von Zeichen der Apathie, einer Domäne des MBI-Konzepts, bei der MBI-Checkliste durch präzisere Fragestellungen festgestellt.

Die MBI-Checkliste wurde unter anderem entwickelt, um den Zusammenhang zwischen neu aufgetretenen neuropsychiatrischen Symptomen und einer sich später manifestierten Demenz genauer untersuchen zu können. Dazu ist eine Verlaufsbeurteilung mittels prospektiver Beobachtungsstudien in einem Zeitraum von mehreren Jahren notwendig. Im Rahmen unserer Anwendbarkeitsstudie bemühten wir uns dementsprechend um eine Verlaufsuntersuchung der Teilnehmenden nach einem Jahr. Diese konnte bei 5 der 21 Studienteilnehmenden durchgeführt werden. Die niedrigen Personenzahlen (21 und 5) und spezifische Patientenpopulation (initial stationär behandelte Personen) ermöglichen keine relevante Auswertung der Ergebnisse in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz, hierzu sind weitere prospektive Studien notwendig.

In anderen Ländern, in denen die MBI-Checkliste bereits lange in die jeweilige Sprache übersetzt wurde und somit schon lange validiert ist, wurden solche Studien bereits durchgeführt. Es konnte eine Korrelation zwischen dem Vorliegen eines MBI-Syndroms bei kognitiv gesunden Teilnehmenden und einem beschleunigten kognitiven Abbau bei Beobachtungszeitraum von einem Jahr nachgewiesen werden (118).

Neben dem Konzept eines MCI erscheint somit auch das MBI-Konzept als hilfreich bei der frühzeitigen Identifikation von Personen mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer neurodegenerativen Demenz.

4.1 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse und Aussagen dieser Studie sind vor allem limitiert durch die kleine Studienpersonenzahl. Eine Voraussetzung der Teilnahme an der Studie war eine stationäre Aufnahme aufgrund einer neu entwickelten Verhaltensauffälligkeit, passend zu einem MBI. Dies ermöglichte die Konzentration auf MBI-Patienten und deren Verständnis und Compliance der MBI-Checkliste. Allerdings schränkte dies auch deutlich die Anzahl möglicher Teilnehmenden ein, wodurch keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden konnten. Zusätzlich waren die erreichten Punktzahlen

der getesteten und sehr belasteten Personen deutlich höher als in anderen Studien zur MBI-Checkliste.

Es ging in dieser Studie vor allem um die Übersetzung der MBI-C in die deutsche Sprache und die Beurteilung der Verständlichkeit und Anwendbarkeit im klinischen Rahmen.

Eine weitere Limitation bei der Anwendung der Checkliste hängt vor allem mit der Auswertung des Instruments zusammen. Die MBI-Checkliste soll bei dem Festlegen des Vorliegens eines MBI-Syndroms helfen. In verschiedenen Studien werden aber wie oben beschrieben unterschiedliche Cut-off Werte angewendet.

Schließlich ist auch die Wichtigkeit der Beschreibung der Intensität der Symptome noch unbekannt, somit könnte sich die Auswertung des Fragebogens in Zukunft noch stark verändern und nicht mehr mit der hier dargestellten vergleichbar sein.

4.2 Ausblick

Mit der MBI-Checkliste liegt ein Instrument vor, welches eine strukturierte Untersuchung der neuropsychologischen Symptome bei älteren Personen erleichtert. Der Zusammenhang solcher Veränderungen mit der Entwicklung einer neurodegenerativen Demenzerkrankung in einem ansonsten präsymptomatischen Stadium kann dank der MBI-C besser untersucht werden. Die hier vorgestellte deutschsprachige Version der Checkliste ermöglicht jetzt auch, deutschsprachige Patienten in klinische Studien zur Erforschung des MBI-Syndroms zu rekrutieren und dadurch den Stellenwert des MBI-Syndroms zukünftig besser zu verstehen. Auch eine studienunabhängige Anwendung der MBI-C in der klinischen Routine kann helfen, die beurteilten Symptome bei den Betroffenen frühzeitig zu erkennen und deren Präsenz in den diagnostischen sowie therapeutische Maßnahmen abzubilden. Durch die weltweite Übersetzung und Validierung der MBI-Checkliste können in Zukunft standardisierte und größer angelegte Studien durchgeführt werden, welche MBI im Zusammenhang mit anderen Prognoseparametern einer Demenz (Biomarker, Tau-Ablagerungen im Gehirn (93), Atrophien bestimmter Areale (114), etc.) untersuchen und somit die Verlässlichkeit der frühen Erkennung einer Demenz erhöhen. Außerdem kann MBI als Syndrom mitsamt der Unterkategorien weiter definiert und spezifiziert werden. Somit soll erforscht werden, ob eine Vorhersage, welche Domänen welchen Demenzarten vorangehen und mit welcher Wahrscheinlichkeit sie eine Demenz vorhersagen, möglich wäre.

5. Zusammenfassung

Die frühe Erkennung einer Demenz ist sowohl für die Erforschung neuer Therapien und frühzeitige symptomatische Behandlung wichtig, sondern auch für die jeweils betroffenen Personen und ihre Angehörigen, um sich rechtzeitig auf den Krankheitsverlauf und die damit einhergehenden veränderten Lebensumstände vorzubereiten.

Ein beginnendes Demenzsyndrom zeigt sich nicht nur durch leichte kognitive Beeinträchtigungen (Mild Cognitive Impairment), sondern durch Verhaltensauffälligkeiten und andere nicht-kognitive psychische Symptome besonders in der Frühphase. Dieser Symptomkomplex wird seit 2016 als Mild Behavioral Impairment (MBI) zusammengefasst.

Eine der noch ungelösten Schwierigkeiten bei MBI ist die Unsicherheit, inwiefern das Vorliegen derartiger Symptome beim individuellen Patienten für eine neurodegenerative Erkrankung indikativ ist oder eher auf eine andere Erkrankung, z.B. eine depressive Episode, hinweist oder welche der einzelnen nicht-kognitiven Symptome am meisten mit der späteren Konversion in eine manifeste Demenz korrelieren.

Zu diesem Zweck wurde die MBI-Checkliste entwickelt, welche es Forschungsgruppen und klinischen Fachpersonal erleichtern soll, ein MBI zu diagnostizieren.

Es handelt sich um einen strukturierten Fragebogen, mit dessen Hilfe die vorliegenden Symptome standardisiert und in verschiedene Kategorien unterteilt erfasst werden. Die Anwendung dieses Instruments in prospektiven klinischen Studien soll helfen, den Stellenwert der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome bei der Früherkennung einer neurodegenerativen Demenzentwicklung zu erforschen. Die Checkliste wurde bereits in verschiedenen Sprachen übersetzt und in den entsprechenden Ländern auf seine Validität überprüft.

In dieser Arbeit wurde die Checkliste erstmalig in die deutsche Sprache übersetzt und anhand einer kleinen Kohorte von 21 Personen, welche aufgrund Verhaltensänderungen stationär in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg waren, auf seine Anwendbarkeit überprüft.

Die Checkliste konnte bei sämtlichen Teilnehmern und deren Angehörigen vollständig, ohne große Verständnisprobleme, durchgeführt werden. In den Ergebnissen stellte sich besonders der Unterschied der Bewertungen zwischen den Patienten und deren Angehörigen als hervorzuheben dar.

Die MBI-Checkliste kann sich in Zukunft, nicht nur in größer angelegten Studien, als hilfreiches Tool zur Früherkennung und genaueren Differenzierung von neu aufgetretenen Verhaltensauffälligkeiten im Rahmen eines demenziellen Syndroms etablieren

6. Abkürzungsverzeichnis

CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CT	Computertomographie
GDS	Geriatric Depression Scale
IADL	Instrumental Activities of Daily Life
MBI(-C)	Mild Behavioral Impairment (-Checklist)
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPS	Neuropsychiatric Syndromes
AD	Alzheimer-Demenz
BMI	Body Mass Index
bvFTD	Behavioral Variant Frontotemporale Demenz
QSMC	Questionnaire on Subjective Memory Complaint
CAIDE Risiko Score	Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia-Risiko Score
CDR	Clinical Dementia Rating
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CT	Computertomographie
DSM-5	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
FDG-PET	¹⁸ F-Fluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FINGER-Studie	Finnish Geriatric Intervention-Studie
FTD	Frontotemporale Demenz
GDS	Geriatric Depression Scale
IADL	Instrumental Activities of Daily Life
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

ISTAART-AA	International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment-Alzheimer's Association
IWG	International Working Group
MBI(-C)	Mild Behavioral Impairment (-Checklist)
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
MoCA	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimers Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPS	Neuropsychiatric Syndromes
PPA	Primär Progrediente Aphasie
QSMC	Questionnaire od Subjective Memory Complaint
SCD	Subjective Cognitive Decline

7. Literaturverzeichnis

1. World population ageing, 2019 highlights. New York: United Nations; 2020.
2. Dibern P, Horsch J, Fiegl J, Eckl L, Finger T, Diermeier L, u. a. „Mild-behavioral-impairment“-Checkliste: Englisch-deutsche Übersetzung und Beurteilung der Anwendbarkeit in klinischer Praxis. Z Gerontol Geriat [Internet]. 26. Juni 2023 [zitiert 1. August 2023]; Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s00391-023-02200-4>
3. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. Current Opinion in Psychiatry. Juli 2007;20(4):380–5.
4. Thyrian JR, Boekholt M, Hoffmann W, Leiz M, Monsees J, Schmachtenberg T, u. a. Die Prävalenz an Demenz erkrankter Menschen in Deutschland – eine bundesweite Analyse auf Kreisebene. Nervenarzt. November 2020;91(11):1058–61.
5. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [zitiert 8. September 2022]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701>
6. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, u. a. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Public Health. Februar 2022;7(2):e105–25.
7. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W. Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine Metaanalyse. Bundesgesundheitsbl. August 2019;62(8):981–92.
8. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [zitiert 8. September 2022]. 44 S. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259615>

9. Bartels C. Demenzen. 3., unveränderte Auflage. Wallesch CW, Förstl H, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2017. 416 S. (RRN, Referenz-Reihe Neurologie Klinische Neurologie).
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, u. a. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. Mai 2011;7(3):263–9.
11. DGPPN – DGN, Herausgeber. S3-Leitlinie Demenzen [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017 [zitiert 1. Mai 2023]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-53875-3>
12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, u. a. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. Juni 2014;13(6):614–29.
13. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, u. a. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. September 2011;134(9):2456–77.
14. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. März 2021;17(3):327–406.
15. Hershey LA, Coleman-Jackson R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging*. April 2019;36(4):309–19.
16. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 22. Februar 2021 [zitiert 9. September 2022];2021(2). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013306.pub2>
17. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, u. a. 3-Year Study of Donepezil Therapy in Alzheimer's Disease: Effects of Early and Continuous Therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(5–6):353–63.

18. Parsons C, Lim WY, Loy C, McGuinness B, Passmore P, Ward SA, u. a. Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 3. Februar 2021 [zitiert 9. September 2022];2021(2). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009081.pub2>
19. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, u. a. Memantine for dementia. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 20. März 2019 [zitiert 9. September 2022]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
20. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 31. August 2018 [zitiert 9. September 2022];2018(8). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003944.pub2>
21. Dhillon S. Aducanumab: First Approval. *Drugs*. August 2021;81(12):1437–43.
22. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, u. a. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 29. November 2022;NEJMoa2212948.
23. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to prevent cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: from FINGER to WORLD-WIDE FINGERS. *J Prev Alz Dis*. 2019;1–8.
24. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *The Lancet Neurology*. September 2006;5(9):735–41.
25. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, u. a. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. Januar 2021;17(1):29–40.

26. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. 2016;15.
27. Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, de Leon MJ. Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *Int Psychogeriatr*. Februar 2008;20(1):18–31.
28. Reisberg B. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *AJP*. 1. September 1982;139(9):1136–9.
29. Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *Br J Psychiatry*. Juni 1982;140(6):566–72.
30. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Franssen ESE, Kluger A, Mir P, u. a. 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 Dev Res*. 1988;15(2–3):101–14.
31. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. *ARCH NEUROL*. 1999;56:7.
32. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, u. a. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. September 2004;256(3):240–6.
33. Jak AJ, Bondi MW, Delano-Wood L, Wierenga C, Corey-Bloom J, Salmon DP, u. a. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. 2010;12.
34. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, u. a. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 1. Dezember 2001;58(12):1985.
35. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, u. a. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. Mai 2011;7(3):270–9.

36. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 27. August 2014;4(2):322–34.
37. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*. November 1975;12(3):189–98.
38. Mellow AM, Gundersheimer J, Grafman JH. Clock Drawing in Alzheimers Disease. 1989;5.
39. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, u. a. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society*. April 2005;53(4):695–9.
40. Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clinics in Geriatric Medicine*. November 2018;34(4):563–89.
41. Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 26. Dezember 2006;67(12):2176–85.
42. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia in Clinic- vs Community-Based Cohorts. *Arch Neurol* [Internet]. 1. September 2009 [zitiert 5. September 2022];66(9). Verfügbar unter: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurol.2009.106>
43. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. März 2014;275(3):214–28.
44. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nagren K, u. a. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An 11C-PIB PET study. *Neurology*. 8. September 2009;73(10):754–60.

45. Caminiti SP, Ballarini T, Sala A, Cerami C, Presotto L, Santangelo R, u. a. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *NeuroImage: Clinical*. 2018;18:167–77.
46. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, u. a. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1. April 1999;52(7):1397–1397.
47. Ottoy J, Niemantsverdriet E, Verhaeghe J, De Roeck E, Struyfs H, Somers C, u. a. Association of short-term cognitive decline and MCI-to-AD dementia conversion with CSF, MRI, amyloid- and 18F-FDG-PET imaging. *NeuroImage: Clinical*. 2019;22:101771.
48. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Kurland LT. Apolipoprotein E Status as a Predictor of the Development of Alzheimer's Disease in Memory-Impaired Individuals. *JAMA*. 1995;273(16):1274–8.
49. Chandra A, Valkimadi P, Pagano G, Cousins O, Dervenoulas G, Politis M, u. a. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 15. Dezember 2019;40(18):5424–42.
50. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia: A Consensus Statement on Current Knowledge and Implications for Research and Treatment. *Int Psychogeriatr*. Mai 1997;8(S3):497–500.
51. Borsje P, Wetzels RB, Lucassen PL, Pot AM, Koopmans RT. The course of neuropsychiatric symptoms in community-dwelling patients with dementia: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. März 2015;27(3):385–405.
52. Hessler JB, Schäufele M, Hendlmeier I, Junge MN, Leonhardt S, Weber J, u. a. Behavioural and psychological symptoms in general hospital patients with dementia, distress for nursing staff and complications in care: results of the General Hospital Study. *Epidemiol Psychiatr Sci*. Juni 2018;27(3):278–87.

53. Retzlik J, Jessen F. Psychische und Verhaltenssymptome der Demenz. DNP. März 2016;17(3):46–55.
54. Svendsboe E, Terum T, Testad I, Aarsland D, Ulstein I, Corbett A, u. a. Caregiver burden in family carers of people with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: Caregiver burden in DLB and AD. Int J Geriatr Psychiatry. September 2016;31(9):1075–83.
55. Sheikh F, Ismail Z, Mortby ME, Barber P, Cieslak A, Fischer K, u. a. Prevalence of mild behavioral impairment in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline, and its association with caregiver burden. Int Psychogeriatr. Februar 2018;30(2):233–44.
56. Balestreri L, Grossberg A, Grossberg GT. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia as a Risk Factor for Nursing Home Placement. Int Psychogeriatr. Juli 2000;12(S1):59–62.
57. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, u. a. Neuropsychiatric Symptoms as Predictors of Progression to Severe Alzheimer's Dementia and Death: The Cache County Dementia Progression Study. AJP. Mai 2015;172(5):460–5.
58. Burhanullah MH, Tschanz JT, Peters ME, Leoutsakos JM, Matyi J, Lyketsos CG, u. a. Neuropsychiatric Symptoms as Risk Factors for Cognitive Decline in Clinically Normal Older Adults: The Cache County Study. The American Journal of Geriatric Psychiatry. Januar 2020;28(1):64–71.
59. Masters MC, Morris JC, Roe CM. „Noncognitive“ symptoms of early Alzheimer disease: A longitudinal analysis. Neurology. 10. Februar 2015;84(6):617–22.
60. Wise EA, Rosenberg PB, Lyketsos CG, Leoutsakos J. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring. Dezember 2019;11(1):333–9.
61. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, Hermann N, Mesenbrink P, Mancione L, u. a. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. Neurology. 13. April 2004;62(7):1199–201.

62. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, u. a. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. September 2017;3(3):440–9.
63. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, u. a. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. September 2011;7(5):532–9.
64. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, u. a. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. Februar 2008;23(2):170–7.
65. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The Diagnostic Challenge of Psychiatric Symptoms in Neurodegenerative Disease: Rates of and Risk Factors for Prior Psychiatric Diagnosis in Patients With Early Neurodegenerative Disease. *J Clin Psychiatry*. 15. Februar 2011;72(02):126–33.
66. Taragano F, Allegri R, Krupitzki H, Sarasola D, Serrano C, Loñ L. Mild behavioral impairment and risk of dementia. 2010;18.
67. Taragano FE, Allegri RF. Mild behavioral impairment: The early diagnosis. Presented at the Eleventh International Congress of the International Psychogeriatric Association. Chicago, Illinois; 2003 Aug.
68. de Mendonça A, Ribeiro F, Guerreiro M, Garcia C. Frontotemporal mild cognitive impairment. *JAD*. 20. Februar 2004;6(1):1–9.
69. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, u. a. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*. Februar 2016;12(2):195–202.
70. van Dalen JW, Van Wanrooij LL, Moll van Charante EP, Richard E, van Gool WA. Apathy is associated with incident dementia in community-dwelling older people. *Neurology*. 2. Januar 2018;90(1):e82–9.

71. Richard E, Schmand B, Eikelenboom P, Yang SC, Ligthart SA. Symptoms of Apathy Are Associated with Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimers Disease in Non-Depressed Subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;6.
72. Linde RM, Matthews FE, Denning T, Brayne C. Patterns and persistence of behavioural and psychological symptoms in those with cognitive impairment: the importance of apathy. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;10.
73. Thomas P, Ment JPC, Hazif-Thomas C, Ger JML. Family, Alzheimer's disease and negative symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;11.
74. Padala PR, Bopp MM, Sullivan DH. Methylphenidate for Apathy in Community-Dwelling Older Veterans With Mild Alzheimer's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;10.
75. Mortby ME, Adler L, Agüera-Ortiz L, Bateman DR, Brodaty H, Cantillon M, u. a. Apathy as a Treatment Target in Alzheimer's Disease: Implications for Clinical Trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. Februar 2022;30(2):119–47.
76. Ismail Z, Gatchel J, Bateman DR, Barcelos-Ferreira R, Cantillon M, Jaeger J, u. a. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *Int Psychogeriatr*. Februar 2018;30(2):185–96.
77. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, u. a. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1. Januar 2017;74(1):58.
78. Yaffe K. Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia: Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 1. Mai 2012;69(5):493.
79. Pietrzak RH, Maruff P, Woodward M, Fredrickson J, Fredrickson A, Krystal JH, u. a. Mild Worry Symptoms Predict Decline in Learning and Memory in Healthy

Older Adults: A 2-Year Prospective Cohort Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. März 2012;20(3):266–75.

80. Li XX, Li Z. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases: a systematic review and meta-analysis: Anxiety impacts the progression of MCI to dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. Januar 2018;33(1):131–40.
81. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Risk of dementia and death in community-dwelling older men with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. August 2016;209(2):121–6.
82. Mortby ME, Ismail Z, Anstey KJ. Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *Int Psychogeriatr*. Februar 2018;30(2):221–32.
83. Ehrhardt S, Porsteinsson AP, Munro CA, Rosenberg PB, Pollock BG, Devanand DP, u. a. Escitalopram for agitation in Alzheimer's Disease (S-CitAD): Methods and design of an investigator-initiated, randomized, controlled, multicenter clinical trial. 2020;16.
84. Desmarais P, Lanctôt KL, Masellis M, Black SE, Herrmann N. Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *Int Psychogeriatr*. Februar 2018;30(2):197–207.
85. Alagiakrishnan K. Sexually inappropriate behaviour in demented elderly people. *Postgraduate Medical Journal*. 1. Juli 2005;81(957):463–6.
86. Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H. Initial Symptoms in Frontotemporal Dementia and Semantic Dementia Compared with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(2):74–80.
87. Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, Hänninen T, Martikainen J, Koivisto AM. The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSOVA Study. *Lancet K, Herausgeber. JAD*. 23. Januar 2018;61(4):1367–76.

88. Soares WB, dos Santos EB, Bottino CM de C, Elkis H. Psychotic symptoms in older people without dementia from a Brazilian community-based sample: A seven years' follow-up. Ginsberg SD, Herausgeber. PLoS ONE. 16. Juni 2017;12(6):e0178471.
89. Radue R, Walaszek A, Asthana S. Neuropsychiatric symptoms in dementia. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [zitiert 7. September 2022]. S. 437–54. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128047668000248>
90. McCulley MC, Day INM, Holmes C. Association between interleukin 1-? promoter (?511) polymorphism and depressive symptoms in Alzheimer's disease. Am J Med Genet. 1. Januar 2004;124B(1):50–3.
91. Gill S, Wang M, Mouches P, Rajashekar D, Sajobi T, MacMaster FP, u. a. Neural correlates of the impulse dyscontrol domain of mild behavioral impairment. Int J Geriatr Psychiatry. September 2021;36(9):1398–406.
92. Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, Therriault J, Tissot C, Savard M, u. a. Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. Alzheimer's & Dementia. Januar 2020;16(1):192–9.
93. Johansson M, Stomrud E, Insel PS, Leuzy A, Johansson PM, Smith R, u. a. Mild behavioral impairment and its relation to tau pathology in preclinical Alzheimer's disease. Transl Psychiatry. Juni 2021;11(1):76.
94. Andrews SJ, Ismail Z, Anstey KJ, Mortby M. Association of Alzheimer's genetic loci with mild behavioral impairment. Am J Med Genet. Dezember 2018;177(8):727–35.
95. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Christianson TJH, Pankratz VS, u. a. Baseline Neuropsychiatric Symptoms and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment: A Population-Based Study. AJP. Mai 2014;171(5):572–81.
96. McGirr A, Nathan S, Ghahremani M, Gill S, Smith EE, Ismail Z. Progression to Dementia or Reversion to Normal Cognition in Mild Cognitive Impairment as a

- Function of Late-Onset Neuropsychiatric Symptoms. *Neurology*. 24. Mai 2022;98(21):e2132–9.
97. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The Association of Neuropsychiatric Symptoms in MCI with Incident Dementia and Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. Juli 2013;21(7):685–95.
 98. Taragano FE, Allegri RF, Heisecke SL, Martelli MI, Feldman ML, Sánchez V, u. a. Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. *Lancet* K, Herausgeber. *JAD*. 6. Februar 2018;62(1):227–38.
 99. Roberto N, Portella MJ, Marquié M, Alegret M, Hernández I, Mauleón A, u. a. Neuropsychiatric profiles and conversion to dementia in mild cognitive impairment, a latent class analysis. *Sci Rep*. Dezember 2021;11(1):6448.
 100. Bowden VM. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. *JAMA*. 16. September 1992;268(11):1473.
 101. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1. Dezember 1994;44(12):2308–2308.
 102. Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., Ferris, S.H., Franssen, E. and Georgotas, A. Behavioral Symptoms in Alzheimer's Disease: Phenomenology and Treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*; 1987. Report No.: 48.
 103. Cohen-mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A Description of Agitation in a Nursing Home. *Journal of Gerontology*. 1. Mai 1989;44(3):M77–84.
 104. Ismail Z, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Cieslak A, Cummings J, Fischer CE, u. a. The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations. *JAD*. 3. Februar 2017;56(3):929–38.
 105. Silverman JM, Raiford K, Edland S, Fillenbaum G, Morris JC, Clark CM, u. a. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part

- VI. Family history assessment: A multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease probands and nondemented spouse controls. *Neurology*. Juli 1994;44(7):1253–1253.
106. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. 1969;8.
 107. Mallo SC, Pereiro AX, Ismail Z, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, Facal D, u. a. P4-110: MILD BEHAVIORAL IMPAIRMENT CHECKLIST (MBI-C): A PRELIMINARY VALIDATION STUDY. *Alzheimer's & Dementia*. Juli 2018;14(7S_Part_28):P1481–P1481.
 108. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, u. a. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*. Januar 1982;17(1):37–49.
 109. Sheikh JI, Yesavage JA. GERIATRIC DEPRESSION SCALE (GDS) Recent Evidence and Development of a Shorter Version. 1986;10.
 110. Fan S, Liang X, Yun T, Pei Z, Hu B, Ismail Z, u. a. Mild behavioral impairment is related to frailty in non-dementia older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. Dezember 2020;20(1):510.
 111. Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, u. a. Assessing Mild Behavioral Impairment with the Mild Behavioral Impairment-Checklist in People with Mild Cognitive Impairment. Abbate C, Herausgeber. *JAD*. 16. Oktober 2018;66(1):83–95.
 112. Creese B, Griffiths A, Brooker H, Corbett A, Aarsland D, Ballard C, u. a. Profile of mild behavioral impairment and factor structure of the Mild Behavioral Impairment Checklist in cognitively normal older adults. *Int Psychogeriatr*. Juni 2020;32(6):705–17.
 113. Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, Facal D, Lojo-Seoane C, Campos-Magdaleno M, u. a. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline. *Int Psychogeriatr*. Februar 2019;31(2):231–9.

114. Matuskova V, Ismail Z, Nikolai T, Markova H, Cechova K, Nedelska Z, u. a. Mild Behavioral Impairment Is Associated With Atrophy of Entorhinal Cortex and Hippocampus in a Memory Clinic Cohort. *Front Aging Neurosci.* 24. Mai 2021;13:643271.
115. Matsuoka T, Ueno D, Ismail Z, Rubinstein E, Uchida H, Mimura M, u. a. Neural Correlates of Mild Behavioral Impairment: A Functional Brain Connectivity Study Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *Serra L, Herausgeber. JAD.* 18. August 2021;1–11.
116. Soo SA, Ng KP, Wong F, Saffari SE, Yatawara C, Ismail Z, u. a. The Association Between Diabetes Mellitus and Mild Behavioral Impairment Among Mild Cognitive Impairment: Findings from Singapore. *JAD.* 29. Juni 2021;82(1):411–20.
117. Kianimehr G, Fatehi F, Noroozian M. Prevalence of mild behavioral impairment in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Belg [Internet].* 30. Juni 2021 [zitiert 25. Juli 2021]; Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s13760-021-01724-z>
118. Creese B, Wesnes KA, Megalogeni M, Corbett A, Ballard C. Mild Behavioral Impairment as a Marker of Cognitive Decline in Cognitively Normal Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2019;12.
119. Hu S, Patten S, Charlton A, Fischer K, Fick G, Smith EE, u. a. Validating the Mild Behavioral Impairment Checklist in a Cognitive Clinic: Comparisons With the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 17. April 2022;089198872210933.

8. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Schiekofer, welcher mir dieses spannende Promotionsthema überlassen hat. Gleichzeitig gilt besonderer Dank auch Herrn Dr. med. Barinka, welcher mich die letzten Jahre unterstützt und beraten hat. Auch für die Durchsicht meiner Monografie und Zusammenarbeit am zugehörigen Paper und dessen Veröffentlichung bin ich sehr dankbar.

Weiterhin möchte ich dem gesamten Team des Zentrums für Altersmedizin der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, insbesondere Herrn Deppe, Oberarzt in der Klinik, danken. Ich habe mich stets willkommen gefühlt und konnte jederzeit mit Hilfe rechnen.

Weiterer Dank gilt außerdem meiner Familie und besonders meinen Eltern. Ohne ihre Unterstützung wäre mein Medizinstudium nicht möglich gewesen, danke für alles.

Darüber hinaus möchte ich meinen Freunden und Freundinnen danken, die mir für jegliche Fragen immer zur Seite standen.

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberatern oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Mainz, den 28.März 2025