

Die leichte kognitive Beeinträchtigung

Epidemiologie, Symptomatik und klinisches Management

J. Pantel¹, J. Schröder²

¹Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

²Zentrum für Psychosoziale Medizin, Klinik für Allgemeine Psychiatrie, Sektion Gerontopsychiatrie, Universität Heidelberg

Schlüsselwörter

Leichte kognitive Beeinträchtigung, Alzheimer-Demenz, Konversion zur Demenz, Sekundärprävention

Zusammenfassung

Klagen über kognitive Beeinträchtigungen sind ein häufiges Symptom in der älteren Bevölkerung und werden entsprechend regelmäßig in der ärztlichen Sprechstunde vorgebracht. In diesem Kontext bezeichnet der Begriff „leichte kognitive Beeinträchtigung“ ein Syndrom mit diskreten, aber konsistent nachweisbaren kognitiven Defiziten, die jedoch noch nicht den Schweregrad einer Demenz erfüllen. Epidemiologischen Studien zufolge ist die leichte kognitive Beeinträchtigung mit einem erhöhten Risiko assoziiert, in den folgenden Jahren eine manifeste Demenz zu entwickeln. Der vorliegende Beitrag gibt eine Übersicht über aktuelle Konzepte zur Erfassung der leichten kognitiven Beeinträchtigung, ihrer Verlaufsdynamik sowie assoziierten neurobiologischen Veränderungen, die auch in der Frühdiagnostik einer Demenzerkrankung Relevanz besitzen. Darüber hinaus werden Hinweise für ein strukturiertes Vorgehen in der Diagnostik sowie bezüglich des therapeutischen Managements dieses für viele Betroffenen mit hohem Leidensdruck einhergehenden Syndroms gegeben.

Keywords

Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's dementia, conversion to dementia, secondary prevention

Summary

Subjective complaints about cognitive deficits are a frequent symptom among the aged population. Accordingly, physicians are regularly confronted with elderly patients describing themselves as cognitively impaired. In this context the term mild cognitive impairment (MCI) defines a syndrome with mild but persistent cognitive deficits which do not yet meet the diagnostic criteria for manifest dementia. According to epidemiological studies MCI is associated with an increased risk to develop Alzheimer's dementia (AD) at follow up. This article reviews current concepts for the diagnosis of MCI as well as its natural course and associated neurobiological findings. The latter are also relevant to increase the sensitivity and specificity of an early (preclinical) diagnosis of AD. Furthermore, recommendations for a structured diagnostic approach and therapeutic management are given.

Mild cognitive impairment: Epidemiology, symptomatology and clinical management

Nervenheilkunde 2007; 26: ■■

Die leichte kognitive Beeinträchtigung bezeichnet kognitive Defizite, die physiologische Altersveränderungen überschreiten, ohne aber den Schweregrad einer Demenz zu erreichen. Allgemein wird angenommen, dass mit dem Syndrom ein stark erhöhtes Demenzrisiko, insbesondere gegenüber der Alzheimer-Demenz (AD) einhergeht (32). ►► So wurde bei Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung in 10–15% der Fälle pro Jahr eine Progression zur AD gefunden (11, 17, 34, 37).

Dennoch ist eine Grenzziehung zwischen altersentsprechenden kognitiven Ver-

änderungen und bereits pathologischen Entwicklungen im Sinne einer beginnenden Hirnerkrankung oft nicht eindeutig möglich. Die hohe Prävalenz der leichten kognitiven Beeinträchtigung in epidemiologischen Untersuchungen lässt annehmen, dass ► nicht alle Betroffenen einen pathologischen zerebralen Abbauprozess mit konsekutiver Entwicklung einer Demenz erleiden. Andererseits dürfte sich nach den Ergebnissen der oben zitierten Längsschnittstudien zumindest ein erheblicher Teil der Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung in einem präklinischen Stadium der AD befinden.



Zertifizierte Fortbildung für Ärzte aller Fachrichtungen

Die *Nervenheilkunde* bietet Ihnen interdisziplinäre Fortbildung aus Neurologie und Psychiatrie. Regelmäßig erscheinen CME-Beiträge, zu denen jeweils 10 Multiple-Choice-Fragen gestellt und schriftlich beantwortet werden können. Die Fortbildungstexte werden von erfahrenen Autoren verfasst und decken das gesamte Spektrum klinisch relevanter Fragestellungen ab.

Alle CME-Artikel der *Nervenheilkunde* werden durch die Bayerische Landesärztekammer autorisiert und sind damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Die Zeitschrift ist offiziell zur Vergabe von Fortbildungspunkten im Rahmen der Fortbildungszertifikate berechtigt.

Als Abonnent dieser Zeitschrift ist für Sie die Teilnahme an der CME-Fortbildung kostenlos. Nicht-Abonnenten benötigen für die Teilnahme CME-Fortbildungsmarken. Ein Bestellformular für CME-Fortbildungsmarken finden Sie im Anschluss an diesen Beitrag. Weitere Informationen zum CME-Programm erhalten Sie unter www.schattauer.de

► Nicht alle Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung entwickeln in den Folgejahren eine Demenz

►► Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung konvertieren in 10–15% aller Fälle pro Jahr zur Demenz



► ► Sinnvolle Kriterien zur Operationalisierung der leichten kognitiven Beeinträchtigung umfassen die Konzepte „aging associated cognitive decline/AACD“ und „mild cognitive impairment/MCI“

► ► Neben Gedächtnisfunktionen sind bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung häufig auch andere kognitive Domänen betroffen

Definition der leichten kognitiven Beeinträchtigung

Bereits in den 60er Jahren führte Kral (21) die Bezeichnung „benign senescent forgetfulness“ ein, um leichte Gedächtnisstörungen im Alter zu beschreiben und von einer Demenzerkrankung abzugrenzen. Zur operationalisierten Diagnose der leichten kognitiven Beeinträchtigung sind seitdem eine Vielfalt weiterer Konzepte, Skalen und diagnostischer Klassifikationssysteme entwickelt worden (32, 43). Im Folgenden werden nur die wichtigsten Operationalisierungen der leichten kognitiven Beeinträchtigung im Alter vorgestellt.

Die Forschungskriterien des „aging-associated cognitive decline“ (AACD) (Tab. 1) wurden 1994 von einer Arbeitsgruppe der International Psychogeriatric Association erstellt (27). In Anlehnung an die Kriterien der ICD-10 Diagnose „leichte kognitive Störung“ (F 06.7) werden in diesen Konzept nicht nur das sekundäre Gedächtnis berücksichtigt, sondern auch andere kognitive Bereiche wie Aufmerksamkeit und Konzentration, abstraktes Denken, Sprache und visuell-räumliches Vorstellungsvermögen. Hauptkriterien bilden neben eigen- oder fremdanamnestic Angaben über einen schleichenden Abbau kognitiver Funktionen zusätzlich eine verminderte Testleistung (unterhalb einer Standardabweichung) in einer der genannten fünf kognitiven Domänen. Damit wird berücksichtigt, dass Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung vermutlich eine heterogene

Gruppe mit unterschiedlichen kognitiven Leistungseinschränkungen bilden. Als weiterer Vorteil ist die Anwendung alters- und bildungsangeglichener Normwerte zu nennen, die dem AACD-Konzept eine wesentlich bessere Spezifität für die Erfassung pathologischer Alterungsprozesse als frühere Operationalisierungen geben (36).

► ► Das ebenfalls sehr verbreitete, von Petersen und Kollegen (33) vorgelegte Konzept des „mild cognitive impairment“ (MCI) fordert in seiner ursprünglich publizierten Form neben subjektiven Klagen über mnestiche Störungen eine unterdurchschnittliche Leistung in deklarativen Gedächtnistests gegenüber einer altersangeglichenen Vergleichsgruppe unter Berücksichtigung des Bildungsstandes. Darüber hinaus sollen die intellektuelle Leistungsfähigkeit und die Fähigkeit zur Bewältigung von Aufgaben des täglichen Lebens unbeeinträchtigt sein. Zusätzlich ist im „Clinical Dementia Rating (CDR)“ eine Einstufung als „fragliche Demenz“ gefordert. Dieses Konzept erfasst primär den sogenannten amnestischen Typ der leichten kognitiven Beeinträchtigung, da die geforderten kognitiven Defizite auf die Gedächtnisleistung beschränkt sind. Epidemiologischen Untersuchungen zufolge ist der rein amnestische Typ der leichten kognitiven Beeinträchtigung jedoch eher selten und im Verlauf wenig stabil (37, 41), sodass in der 2004 vorgelegten Revision ► ► neben Gedächtnisdefiziten auch andere kognitive Störungen berücksichtigt wurden (50). Die Parallelen zum AACD Konzept werden damit unverkennbar. Weiterführend werden hier noch 4 Untergruppen differenziert („Amnestic MCI“, „Multidomain MCI Amnestic“, „Multidomain MCI Non-amnestic“ und „Single Non-memory MCI“). Inwiefern es sich hierbei tatsächlich um klinisch sinnvolle bzw. prognostisch differenziell aussagefähige Kategorien handelt, muss durch prospektive Untersuchungen noch belegt werden.

Es gilt heute als erwiesen, dass bei allen verfügbaren Konzepten die diagnostische Validität von einer Kontrolle der Faktoren Alter und Bildungsgrad abhängt und insbesondere die ermittelten Prävalenzraten je nach Art der Stichprobe variieren können. Desweiteren muss berücksichtigt werden,

Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> ● Eigenbericht oder Bericht eines zuverlässigen Informanten (Familienmitglied etc.) über die Abnahme kognitiver Funktionen ● Schleichender Beginn der Defizite mit einer Mindestdauer von 6 Monaten
Neuropsychologische Untersuchung	Testleistung in mindesten einem der folgenden Bereiche unterhalb einer Standardabweichung des Mittelwertes Gleichaltriger mit vergleichbarem Bildungsstand: <ul style="list-style-type: none"> ● Gedächtnis und Lernen ● Aufmerksamkeit und Konzentration ● Sprache ● Visuell-räumliches Vorstellungsvermögen ● Denken und Problemlösen
Ausschlusskriterien	Internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die kognitive Defizite verursachen können

Tab. 1
Diagnosekriterien der leichten kognitiven Beeinträchtigung nach dem Konzept des aging-associated cognitive decline (AACD) (27)

dass der ▶▶ Wahrnehmung kognitiver Defizite durch die betroffenen Personen selbst ein hoher diagnostischer Stellenwert einzuräumen ist. Dabei kann es sich sowohl um den subjektiven Ausdruck einer objektiv nachweisbaren Hirnerkrankung als auch um ein reaktives psychopathologisches Symptom handeln. Nach diesen Überlegungen sind Konzepte wie das AACD, die sowohl auf psychometrische Defizite als auch subjektive Klagen rekurren, sinnvoll.

Von der leichten kognitiven Beeinträchtigung abzugrenzen ist die „*leichte kognitive Störung*“ nach ICD-10 (51). Letztere bezieht sich auf Defizite, die zwar analog den verschiedenen Operationalisierungen der leichten kognitiven Beeinträchtigung das Ausmaß einer manifesten Demenz noch nicht erreichen, aber auf eine ▶▶ fassbare körperliche Erkrankung – etwa Tumor- oder schwere Herz-/Kreislaufleiden – zu beziehen sind.

In Abhängigkeit von dem eingesetzten Kriterienkatalog und der untersuchten Stichprobe werden die Prävalenzraten für die leichte kognitive Beeinträchtigung in der Literatur unterschiedlich angegeben (13,5 bis 98%) (3, 20, 41). Sinnvoll sind diese Angaben daher nur unter Berücksichtigung der jeweiligen diagnostischen Konzepte und methodischen Besonderheiten der Studien zu interpretieren. Hinsichtlich möglicher Stichprobeneffekte ist grundsätzlich zwischen Untersuchungsgruppen aus Inanspruchnahmepopulationen und der Allgemeinbevölkerung zu unterscheiden. Tatsächlich erbrachte eine Metaanalyse höhere Konversionsraten von der leichten kognitiven Beeinträchtigung zur manifesten AD bei Inanspruchnahmepopulationen (10).

Prävalenz und Verlauf der leichten kognitiven Beeinträchtigung

Wir haben Prävalenz und Verlauf der leichten kognitiven Beeinträchtigung bei den 500 Teilnehmern der Interdisziplinären Langzeitstudie des Erwachsenenalters (ILSE) der Geburtsjahrgänge von 1930 bis 1932

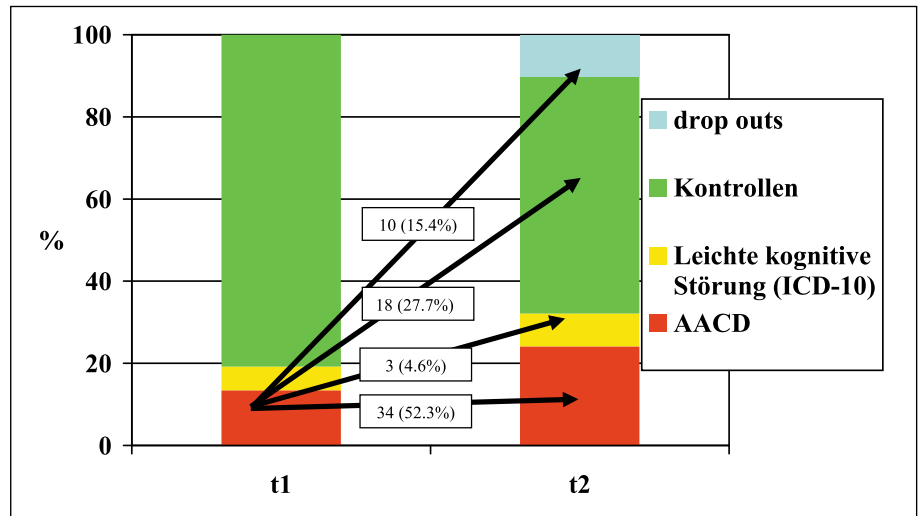


Abb. 1 Verlauf der leichten kognitiven Beeinträchtigung (AACD-Konzept) in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe (> 60 Jahre) im Verlauf von 4 Jahren (t1: n=485; t2: n=449)

aus den Zentren Leipzig (Sachsen) und Heidelberg/Mannheim (Baden-Württemberg) untersucht. Zum ersten Untersuchungszeitpunkt (t1) betrug das Durchschnittsalter $62,4 \pm 2,4$ Jahre, im Vier-Jahresverlauf zum Zeitpunkt t2 waren die Teilnehmer im Durchschnitt $66,7 \pm 1,1$ Jahre alt. AACD war mit einer Prävalenz von 13,4% schon in der Gruppe der „jungen Alten“ ein häufiges Zustandsbild (Abb. 1). Im Verlauf nahm die Häufigkeit von AACD weiter zu, um nach vier Jahren eine Prävalenz von 23,6% zu erreichen. Demgegenüber blieb die Prävalenz der leichten kognitiven Störung mit 5,8% bzw. 7,8% relativ stabil, ein Befund, der auf Inzidenz und Prognose der jeweiligen körperlichen Grunderkrankungen verweist.

Die beschriebenen Prävalenzen stehen im Einklang mit anderen Untersuchungen von repräsentativen Stichproben, die ▶ Raten zwischen 19,3% und 29,0% ergaben (11, 37). Wie in der Studie von Ritchie et al. (37) zeigte auch in der eigenen Untersuchung das AACD-Konzept eine hohe zeitliche Stabilität. Dieses Ergebnis stützt die Annahme, dass die leichte kognitive Beeinträchtigung eine eigenständige diagnostische Entität bildet. In unserer Studie wurden 52,3% der Probanden über einen Zeitraum von vier Jahren unverändert als AACD diagnostiziert. Weitere 6,2% hatten anhaltende Defizite in der neuropsychologischen Testuntersuchung, konnten aber aus anderen Gründen

▶▶ Alter, Bildungsgrad und subjektive Beeinträchtigung müssen bei der diagnostischen Zuordnung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung berücksichtigt werden

▶▶ Bei der „leichten kognitiven Störung“ nach ICD-10 müssen die kognitiven Defizite auf eine andere schwerwiegende Grunderkrankung bezogen werden

▶ Die Prävalenz der leichten kognitiven Beeinträchtigung bei über 65-jährigen bewegt sich zwischen 20 und 30% und nimmt mit dem Alter zu



► ► Die frühesten morphologischen Veränderungen manifestieren sich bei der Alzheimer-Demenz bereits viele Jahre vor Erreichen der klinischen Demenzschwelle in der Area transentorhinalis

► Neurobiologische Marker zur Verbesserung der Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz stehen heute bereits in der Routinediagnostik zur Verfügung

► ► Mithilfe der MRT lassen sich bei einem Teil der Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung atrophische Veränderungen im medialen Temporallappen nachweisen

bei der Verlaufsuntersuchung nicht mehr als AACD diagnostiziert werden (keine subjektiven Beschwerden oder schweren medizinischen Begleiterkrankungen). Nur 23,1% der ursprünglich als AACD diagnostizierten Probanden verbesserten sich in der neuropsychologischen Testuntersuchung. Allerdings war das AACD-Konzept in unserer Verlaufsuntersuchung „junger Alter“ im Rahmen der ILSE – im Gegensatz zu anderen prospektiven Studien – nicht prädikativ für das Auftreten einer Demenz. Studien zu kognitiven Störungen im Vorfeld der AD belegen aber, dass kognitive Defizite nicht nur Jahre, sondern sogar Jahrzehnte vor der Diagnose einer Demenz auftreten können (14, 52). Bei der Mehrzahl der Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung können diese Defizite über einen langen Zeitraum bis unmittelbar vor Manifestation der Demenz relativ stabil bleiben (45). Folglich nimmt die Progredienz kognitiver Defizite von ihrem ersten Auftreten bis zur manifesten Demenz vermutlich keinen linearen Verlauf, sondern dürfte sich mit Verschlechterung der Symptomatik hin zur klinischen Manifestation noch beschleunigen.

Neurobiologische Marker in der Frühdiagnostik

Neuroanatomische Befunde in der strukturellen Bildgebung

► Nach dem vom Braak und Braak (9) vorgeschlagenen Stadienmodell der AD ist zu

erwarten, dass die frühesten morphologischen Veränderungen bei der AD die transentorhinale Region (einschließlich Anteilen des parahippokampalen Gyrus) betreffen (Abb. 2). Mit klinischer Manifestation der Symptomatik werden auch Hippocampus und Amygdala erfasst; andere neokorticale Areale, wie die frontalen und temporalen Kortex sind erst in späteren Verlaufsstadien beteiligt. Diese Veränderungen können mit bildgebenden Verfahren wie der MRT differenziert erfasst werden. Typischerweise sind damit schon bei Manifestation der demenziellen Symptomatik atrophische Veränderungen von Amygdala und Hippocampus mit Volumenabnahmen um 20% mit bildgebenden Verfahren darstellbar (44).

In einer eigenen Untersuchung (31) haben wir daher die ► ► frühdiagnostische Wertigkeit einer Volumenreduktion des Gyrus parahippokampalis und des Hippocampus als entorhinale bzw. limbische Prädelektionsstellen atrophischer Veränderungen mithilfe der volumetrischen MRT untersucht (Abb. 3). Insgesamt wurden 21 gesunde Probanden bzw. 22 mit leichter kognitiver Beeinträchtigung aus der Heidelberger ILSE-Stichprobe sowie 12 Patienten mit leichtgradiger AD als zusätzliche Kontrollgruppe eingeschlossen. Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung zeigten rechtshemisphärisch gegenüber Gesunden signifikant geringere Volumina des Gyrus parahippokampalis, so wie sie auch bei Patienten mit manifester AD – allerdings in signifikant stärkerer Ausprägung – nachweisbar waren. Hier nahmen Probanden mit leichter kognitiver Beeinträchtigung eine Mittelposition ein. Demgegenüber waren hippocampale Veränderungen erst bei manifester AD nachweisbar. Diese Feststellung galt auch für das das Ganzhirnvolumen sowie für die Volumina von Frontal- und Temporallappen. Darüberhinaus waren die Volumina des Gyrus parahippokampalis und des Hippocampus mit der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit sowie mit den mnестischen Leistungen signifikant korreliert.

► ► Diese Befunde bestätigen die Hypothese, dass erste zerebrale Veränderungen bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung akzentuiert die Area entorhinalis einschließlich dem Gyrus parahippokampalis betreffen. Gerade die Integrität des Hippo-

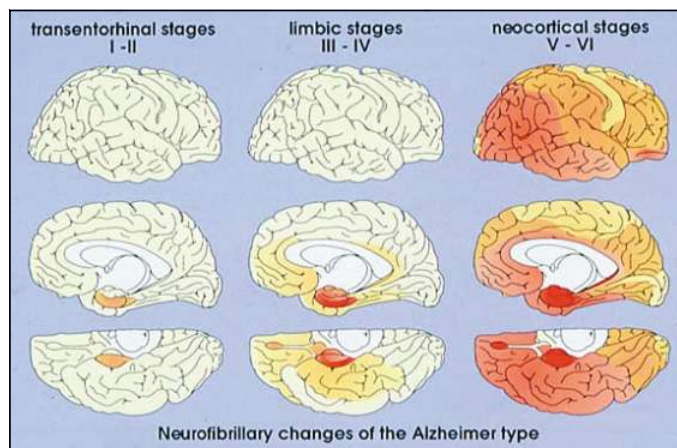


Abb. 2
Stadieneinteilung der neuropathologischen Veränderungen bei der Alzheimer-Demenz nach Braak und Braak (9)

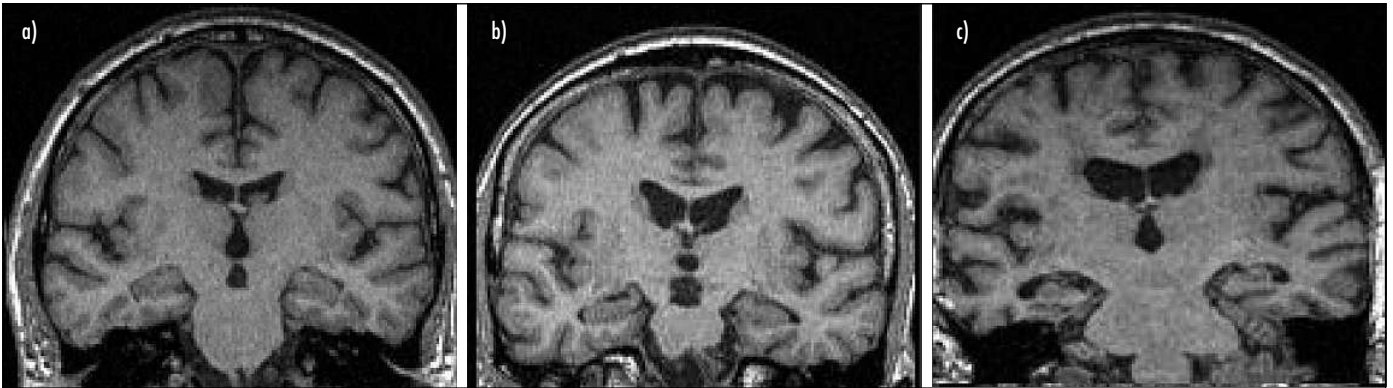


Abb. 3 Typische koronare MRT-Aufnahmen. (a) Gesunder 70-jähriger (MMSE: 30 Punkte), (b) 77-jähriger Proband mit AACD (MMSE: 24 Punkte) sowie (c) 75-jähriger Patient mit ausgeprägter Alzheimer-Demenz (MMSE: 13 Punkte). Schon beim Probanden mit AACD wird eine diskrete Verschmächtigung des Hippocampus mit beginnender Erweiterung des Temporalhornes sichtbar; Veränderungen, die bei ausgeprägter AD akzentuiert den gesamten Kortex betreffen (32)

campus ist mit dieser Interpretation gut vereinbar, da hier Veränderungen erst zu einem späteren Zeitpunkt – nämlich im limbischen Stadium (Stadium III-IV) der AD – zu erwarten sind. Im Gegensatz zum Gyrus parahippokampalis wurde der Hippocampus bei leicht kognitiv Beeinträchtigten *in vivo* häufiger untersucht. Die bisherigen Studien kamen jedoch zu inkonsistenten Befunden. Ähnlich wie die eigene Untersuchung fanden auch andere Arbeitsgruppen keine signifikante Volumenreduktion des Hippocampus bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (46, 22, 48). Aufgrund der bereits diskutierten Unterschiede bei der Auswahl der Index-Probanden ist ein direkter Vergleich dieser Studien mit unserer Untersuchung nicht ohne Weiteres möglich. Andererseits wurde eine hippokampale Atrophie bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung erst bei schwerer betroffenen, näher an der manifesten Demenz stehenden Probanden beschrieben (12, 17, 19).

Neurochemische Befunde in der präklinischen Diagnostik

Die histopathologische Trias der AD besteht in einem Verlust vorwiegend kortikaler Neurone, einer ebenfalls vorwiegend kortikalen extrazellulären Ablagerung von neuritischen Plaques („Amyloid-Plaques“, „Drusen“) und intrazellulär lokalisierten Neurofibrillenbündeln („paired helical filaments“) wie sie bereits von Alois Alzheimer 1907 beschrieben wurde (1). Die Kombina-

tion von neuritischen Plaques und Neurofibrillenbündeln ist für die AD typisch, jedoch nicht spezifisch. Wesentlicher Bestandteil der neuritischen Plaques ist das $\text{A}\beta$ -Protein, ein aus 40 bis 43 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid. Nach der Amyloidkaskadenhypothese (7) wird das $\text{A}\beta$ -Protein proteolytisch aus dem ca. 700 Aminosäuren umfassenden Amyloid-Precursor-Protein (APP) freigesetzt und ist unter anderem im Liquor cerebrospinalis nachweisbar. Weil $\text{A}\beta$ bzw. die aus dem $\text{A}\beta$ zusammengesetzten Amyloidfibrillen unter bestimmten Bedingungen zytotoxisch wirken, wird angenommen, dass Bildung und Ablagerung dieser Proteine zum Untergang von Neuronen wesentlich beitragen. Die Bedeutung der Amyloidkaskadenhypothese für unser Verständnis der AD und die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien ist kaum zu überschätzen. Insbesondere wird daraus der lange klinische Verlauf verständlich. Die pathoanatomisch ermittelte Amyloidbelastung ließ auf einen Gesamtverlauf der Erkrankung von 20–30 Jahren schließen, von denen 7–10 auf die Zeit nach Manifestation der demenziellen Symptomatik entfallen. Entsprechend wurden insbesondere \blacksquare erhöhte „lange“ $\text{A}\beta$ -Spiegel im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und beginnender AD von der eigenen (18), aber auch anderen Gruppen (29) beschrieben. Mit Fortschreiten der Demenz nehmen die $\text{A}\beta$ -Konzentrationen konsistent über alle Studien ab, ein Befund, der weniger durch Verdünnungseffekte bei erweiter-

► Die Konzentration von $\text{A}\beta$ - und τ -Protein kann im Liquor cerebrospinalis bestimmt werden und liefert bereits bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung wichtige frühdiagnostische Hinweise



► ► Klagen über das Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit sollten in der ärztlichen Praxis immer als potenzielles Frühsymptom einer beginnenden neurodegenerativen Erkrankung ernst genommen werden

► ► Sowohl im primär- als auch im fachärztlichen Bereich kommt der Ausschlussdiagnostik bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung eine große Bedeutung zu

ten Liquorräumen denn durch eine zunehmende Akkumulation dieses Proteins im zerebralen Gewebe zu erklären ist (30, 42).

Ähnlich wie die neuritischen Plaques sind die Neurofibrillenbündel aus einem wesentlich kleineren Vorläuferprotein – dem τ -Protein – zusammengesetzt. Das τ -Protein kann bei der AD seine Funktion, die am axonalen Transport beteiligten Mikrotubulstrukturen zu stabilisieren, infolge einer pathologischen Hyperphosphorylierung nicht mehr suffizient erfüllen. Über Destabilisierung der axonalen Zytoskelettstruktur mit konsekutiver Beeinträchtigung des axonalen Transportes und zunehmender metabolischer Beeinträchtigung tragen die Folgen der Hyperphosphorylierung wahrscheinlich mittelbar zum Neuronenuntergang bei (2). Dabei wird jedoch das τ -Protein freigesetzt (8). Grundsätzlich kann es deshalb sowohl bei der AD, als auch anderen mit einer Nervenzelldegeneration einhergehenden Krankheiten zu erhöhten Konzentrationen des τ -Proteins im CSF (cerebrospinal fluid) kommen. Unabhängig von diesen Einschränkungen sind erhöhte τ -Spiegel bei AD-Patienten gegenüber gesunden Probanden regelmäßig nachweisbar.

Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung nehmen meist eine Mittelstellung ein mit Werten zwischen denen der erstgenannten Gruppen. Dagegen zeigen Patienten mit Spätdepression – trotz häufiger Komorbidität mit kognitiven Störungen – in der Regel keine erhöhten τ -Spiegel. Diese Befunde gelten sowohl für die Gesamtfraktion als auch die verschiedenen hyperphosphorylierten Unterformen des τ -Proteins (39, 40) und sind in Längsschnittstudien für die Konversion der leichten kognitiven Beeinträchtigung zur AD prädiktiv (8). Zusammengefasst unterstützen die genannten neurobiologischen Veränderungen bei klinisch manifester leichter kognitiver Beeinträchtigung die Abgrenzung einer präklinischen AD vom physiologischen Altern.

Diagnostisches Vorgehen

Wie in eigenen Untersuchungen gezeigt werden konnte (43) sind subjektive Klagen

über nachlassende kognitive Leistungsfähigkeit in der älteren Allgemeinbevölkerung sehr häufig. Entsprechend werden diese in der allgemeinärztlichen Praxis auch häufig vorgetragen. Nicht immer persistieren diese kognitiven Beschwerden, sie sollten gleichwohl als potenzielles Frühsymptom einer beginnenden hirnorganischen Erkrankung ernst genommen werden. Für den primärärztlichen Bereich wird daher folgendes Vorgehen empfohlen:

- Durch sorgfältige Anamneseerhebung und entsprechende allgemeinärztliche Basisdiagnostik (körperliche Untersuchung, Laborscreening, Screening auf Depression etc.) sollte eine potenziell behandelbare internistische (z.B. Hypothyreose, Anämie, kardiale Erkrankungen), neurologische (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankung) oder psychiatrische Ursache (z.B. Depression) der vorgetragenen Beeinträchtigungen ausgeschlossen bzw. identifiziert und einer entsprechenden Behandlung zugeführt werden.
- Darüber hinaus können die Patienten über mögliche Risikofaktoren einer (fortschreitenden) Demenzerkrankung aufgeklärt werden. Hierzu zählen insbesondere lebensstilbezogene und diätetische Faktoren (gesunde Ernährung, ausreichende Bewegung, Gewichtsreduktion, geistige und soziale Aktivität, Vermeidung von Genussgiften etc. (24, 26, 28, 38, 47)), die insbesondere auch den Vorteil haben, dass sie von den Patienten selbst beeinflusst werden können.
- Im Rahmen regelmäßiger Verlaufuntersuchungen sollte die Entwicklung der kognitiven Beschwerden sorgfältig verfolgt werden. Bei Persistenz oder Progredienz sollte der Patient unbedingt an eine spezialisierte Einrichtung überwiesen werden (Facharzt für Psychiatrie und Neurologie, „Gedächtnisambulanz“).

Für die fachärztliche Ebene können nach gegenwärtigem Kenntnisstand die folgenden Empfehlungen ausgesprochen werden:

- Auch hier sollte zunächst eine suffiziente Ausschlussdiagnostik im Vordergrund stehen. Diese sollte sich an den diagnostischen Empfehlungen bei Verdacht auf eine Demenzerkrankung orientieren und mindestens auch eine ausführlichere



neuropsychologische Testuntersuchung, eine bildgebende Untersuchung des Gehirns (bevorzugt MRT) sowie die entsprechenden Laborscreening-Untersuchungen umfassen (44, 25).

- Im Rahmen der neuropsychologischen Diagnostik hat sich in Deutschland inzwischen die CERAD-NP Testbatterie als Standard durchgesetzt (4), die zum international gebräuchlich ist und zum anderen darüber hinaus alters- und bildungsadjustierte Normwerte zur Verfügung stellt (Nähere Info unter: www.memoryclinic.ch/tests/index.php).
- Weiterführende Diagnostik (z.B. PET, Lumbalpunktion) sollte indikationsgeleitet erwogen werden. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass insbesondere MRT, Lumbalpunktion und PET nicht nur im Rahmen der erforderlichen Ausschlussdiagnostik aussagefähig sind, sondern auch – im Sinne einer Positivdiagnostik – in Hinsicht auf das Vorliegen einer frühen Alzheimer-Demenz im präklinischen Stadium wertvolle Informationen liefern können (16, 49).
- Hierbei besitzen insbesondere das Vorliegen einer mesiotemporalen Atrophie im ▶▶ MRT, ein parieto-temporal akzentuierter Glukosehypometabolismus im FDG-PET (weniger SPECT) (13, 16), eine Erhöhung des τ -Proteins bzw. des hyperphosphorylierten τ -Proteins sowie Veränderungen der A β -Protein-Fraktionen im Liquor cerebrospinalis (49) nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine positiv prädiktive Wirkung in Hinsicht auf eine Progredienz der leichten kognitiven Beeinträchtigung und Konversion zur Demenz.
- Die Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung ist nach Abschluss der Diagnostik entsprechend den AACD-Kriterien (27) oder den modifizierten MCI-Kriterien (50) zu stellen.
- Ergibt die Ausschlussdiagnostik Hinweise auf das Vorliegen einer anderen (z.B. internistischen) Grunderkrankung, die die kognitiven Defizite ausreichend erklären, so ist entsprechend eine „Leichte kognitive Störung“ im Sinne des ICD 10 (F 06.7) zu klassifizieren (51) und die Grunderkrankung zu behandeln.

Empfehlungen zur Sekundärprävention und Therapie

Bei gesicherter Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung wird folgendes Vorgehen empfohlen:

- Die Aufklärung des Patienten sollte möglichst behutsam erfolgen und berücksichtigen, dass bei einem Teil der Betroffenen die kognitiven Defizite über viele Jahre stabil bleiben können bzw. sogar spontan remittieren. Gleichwohl sollte dem Patienten möglichst transparent vermittelt werden, dass er einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtem Risiko unterliegt, in den Folgejahren eine manifeste Demenz zu entwickeln.
- Darüber hinaus ist der Patient über aktuelle Ansatzpunkte im Bereich der ▶ Sekundärprävention kognitiver Beeinträchtigung möglichst umfassend zu informieren. Das betrifft insbesondere durch den Patienten selbst beeinflussbare lebensstilbezogenen Faktoren (26, 28), etwa im Bereich der Ernährung (z.B. mediterrane Kost) (38), der körperlichen Bewegung (24), der Gewichtsreduktion sowie der aktiven Freizeit- und Lebensgestaltung (47). Die Berücksichtigung dieser Aspekte hat den Vorteil, dass sie dem Patienten eine aktive Rolle im Umgang mit der potenziell drohenden Demenzerkrankung zuweist und darüber hinaus auch positive Wirkung auf Allgemeinzustand und Lebensqualität entfalten kann. Allerdings wurden bislang keine prospektiven Interventionsstudien an Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung publiziert, die in dieser Population eine Wirkung auf die Konversionsrate zur Demenz sicher belegen.
- Bei beginnenden Einschränkungen alltagspraktischer Fertigkeiten, die trotz in der Regel noch gut ausgeprägten Kompensationsmöglichkeiten bei den meisten Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung bereits vorhanden sind, kann dem Patienten zusätzlich ein verhaltenstherapeutisches Kompetenztraining angeboten werden, das sich insbesondere im Gruppensetting gut durchführen lässt (15).

▶ Aktuelle therapeutische Konzepte bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung umfassen sekundärpräventive, psychoedukative, psychotherapeutische und übende Elemente

▶▶ MRT, Liquoruntersuchung und PET können heute neben der Ausschlussdiagnostik auch zur Positivdiagnostik der Demenzen entscheidend beitragen



► ► Um die individuelle Verlaufsdynamik und der kognitiven Defizite und damit auch die Prognose besser beurteilen zu können wird empfohlen, die Patienten in sechsmonatigen Abständen nachzuuntersuchen

► Im Einzelfall kann auch bereits bei leichter kognitiver Beeinträchtigung der Einsatz eines Antidementivums im Sinne eines „Off label use“ erwogen werden

- Aktuelle Studien berichten auch über positive Effekte kognitiver Trainingsprogramme insbesondere in Hinsicht auf die episodische Gedächtnisleistung (5). Inwieweit die hier erzielten Effekte allerdings Alltagsrelevanz besitzten und darüber hinaus zu einer langfristigen Stabilisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit beitragen, muss in Zukunft weiter untersucht werden.
- Bislang gibt es keine gesicherte Evidenz für positive Langzeiteffekte verfügbarer pharmakologischer Interventionsmöglichkeiten bei klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Beeinträchtigung. Dies gilt insbesondere in Hinsicht auf die entscheidende Frage, ob durch die medikamentöse Intervention die Konversion zur Demenz hinausgezögert oder gar verhindert werden kann. In einer 36-monatigen prospektiven Studie beeinflusste Donepezil das Risiko einer Konversion zur Demenz nur während der ersten 12 Monate der Behandlung, während Vitamin E keine Wirkung auf die Konversionsrate besaß (35). Interessanterweise konnte in der gleichen Studie bei Trägern von mindestens einem Apolipoprotein E Epsilon 4 Allel ein positiver sekundärpräventiver Effekt über den gesamten Behandlungsverlauf von 3 Jahren nachgewiesen werden.
- Auch für den Einsatz anderer Antidementiva (inkl. Acetylcholinesterasehemmer, Memantine und Gingko Biloba) Nahrungsergänzungstoffen (inkl. Vitaminpräparate und Hormonpräparate) sowie für den Einsatz von Statinen (6) gibt es – trotz zum Teil interessanter Hinweise auf eine Wirksamkeit im Rahmen der Primärprävention (26, 28) – bisher keine ausreichende Evidenz einer sekundärpräventiven Wirkung. Entsprechend muss der Einsatz der genannten Pharmaka und Substanzen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung außerhalb klinischer Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt als ► „off-label use“ betrachtet werden. Hierdurch wird es erforderlich, potenzielle Nutzen und Risiken jeweils sehr sorgfältig abzuwägen.
- Insbesondere jedoch, wenn im Einzelfall neben den klinischen Kriterien einer leichten kognitiven Beeinträchtigung

auch die oben erwähnten neurobiologischen Marker (z.B. mesiotemporale Atrophie, A β und τ -Protein im Liquor, Apo E Polymorphismus) auf das Vorliegen einer beginnenden Demenz hinweisen, kann der Einsatz eines Antidementivums erwogen werden. In jedem Fall sollte der Patient dann jedoch darauf hingewiesen werden, dass es sich um einen individuellen Heilungsversuch handelt.

- Um die individuelle Verlaufsdynamik der kognitiven Defizite und damit auch die Prognose besser beurteilen zu können wird empfohlen, die Patienten in ► ► sechsmonatigen Abständen nachzuuntersuchen. Gerade aufgrund der für den Patienten mit erheblichen psychischen Belastungen einhergehenden Unsicherheit bezüglich der Prognose und ihrer Konsequenzen für die weitere Lebensplanung sollte dem Patienten darüber hinaus eine engmaschige Führung und psychosoziale Betreuung und Beratung angeboten werden.

Literatur

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 1907; 64: 146–8.
2. Arendt T, Holzer M, Gertz HJ, Bruckner MK. Cortical load of PHF-tau in Alzheimer's disease is correlated to cholinergic dysfunction. *J Neural Transm* 1999; 106(5–6): 513–23.
3. Barker A, Jones R, Jennison C. A prevalence study of age-associated memory impairment. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 642–648.
4. Barth S, Pantel J, Schönknecht P, Schröder J. Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschr Neurol Psych* 2005; 73: 1–9.
5. Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Menard E, Gauthier S. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment in a healthy older adults: Evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 486–99.
6. Bernick C, Katz R, Smith NL, Rapp S, Bhadelia R, Carlson M, Kuller L. Statins and cognitive function in the elderly. The cardiovascular health study. *Neurology* 2005; 65: 1388–1394.
7. Beyreuther K. Molekularbiologie der Alzheimer-Demenz. In Förstl H (Hrsg), *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie* 1997. Stuttgart: Enke, 41–3.
8. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet neurol* 2003; 2: 605–13.
9. Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol* 1993; 33: 403–8.



10. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr* 2004; 16(2): 129–40.
11. Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 449–54.
12. Convit A, de Leon MJ, Tarshish C, de Santi S, Tsui W, Rusinek H, George A. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 131–8.
13. Döbert N, Pantel J, Frölich L, Hamscho N, Menzel C, Grünwald F. Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with early dementia and MCI: Metabolic index and perfusion index. *Dement Geriatr Cognit Disord* 2005; 20: 63–70.
14. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer disease. A 22-year prospective study of the Framingham cohort. *Arch Neurol* 2000; 57: 808–13.
15. Erhardt T, Hampel H, Hegerl U, Möller HJ. Das Verhaltenstherapeutische Kompetenztraining VKT – eine spezifische Intervention für Patienten mit einer beginnenden Alzheimer-Demenz. *Z Gerontol Geriatr* 1998; 31: 112–9.
16. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holt-hoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbuecke X, Pelati O, An-chisi D, Fazio F, Kerrouche N, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002; 17: 302–16.
17. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397–403.
18. Jensen M, Schröder J, Blomberg M, Engvall B, Pantel J, Ida N, Basun H, Wahlund L-O, Werle E, Jauss M, Beyreuther K, Lannfelt L, Hartmann T: Cerebrospinal fluid β A42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression. *Ann Neurol* 1999; 45: 504–11.
19. Kaye JA, Swihart T, Howieson D, Dame A, Moore MM, Karnos T, Camicioli R, Ball M, Oken B, Sexton G: Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. *Neurology* 1997; 48: 1297–304.
20. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hanninen T, Vanhanen M, Helkala EL, Mykkanen L, Laakso M, Pyorala K, Riekkinen PJ Sr. Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland. *Neurology* 1995; 45: 741–7.
21. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 257–260.
22. Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Lehtovirta M, Hallikainen M, Hanninen T, Helkala EL, Vainio P, Riekkinen PJ Sr. MRI of the hippocampus in Alzheimer's disease: sensitivity, specificity, and analysis of the Incorrectly classified subjects. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 23–31.
23. Larrabee GJ, Crook TH: Estimates prevalence of age-associated memory impairment derived from standardised tests of memory function. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 95–104.
24. Larson EB, Wang L, Bowen JD, MacCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144(2): 73–81.
25. La Rue A. Patterns of performance on the full object memory evaluation in elderly inpatients with depression or dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989 Aug; 11(4): 409–22.
26. Laske C, Morawetz C, Buchkremer G, Wormstall H. Präventive Maßnahmen bei demenziellen Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: 1210–6.
27. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 63–8.
28. Marx J. Preventing Alzheimer's: a lifelong commitment? *Science* 2005; 309: 864–6.
29. Mayeux R, Tang MX, Jacobs DM, Manly J, Bell K, Merchant C, Small SA, Stern Y, Wisniewski HM, Mehta PD. Plasma amyloid β -peptide 1–42 and incipient Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 412–6.
30. Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000; 283: 1571–7.
31. Pantel J, Kratz B, Essig M, Schröder J. Parahippocampal volume deficits in subjects with aging-associated cognitive decline. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 379–82.
32. Pantel J, Schröder J. Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz. Untersuchungen mit der quantitativen Magnetresonanztomographie. 2006; Darmstadt: Steinkopff.
33. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris J, Rabins PV, Ritchie K, Rosser M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12): 1985–92.
34. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; (Suppl) 9: 65–9.
35. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ: Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379–88.
36. Richards M, Touchon J, Ledesert B, Ritchie K. Cognitive decline in ageing: are AAMI and AACD distinct entities? *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 534–40.
37. Ritchie K, Arteron S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment – a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37–42.
38. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA.: Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 912–21.
39. Schönknecht P, Pantel J, Hartmann T, Werle E, Volkman M, Essig M, Amann M, Zanabili N, Bardenheuer H, Hunt A, Schröder J. Cerebrospinal fluid tau levels in Alzheimer's disease are elevated when compared to vascular dementia but do not correlate with measures of cerebral atrophy. *Psychiatry Research* 2003; 120: 231–8.
40. Schönknecht P, Pantel J, Hunt A, Volkman M, Buerger K, Hampel H, Schröder J. Tau protein phosphorylated at threonine 181 is increased in incipient and manifest Alzheimer's disease but not in vascular dementia. *Neuroscience Letters* 2003; 339: 172–4.
41. Schönknecht P, Pantel J, Kruse A, Schröder J. Prevalence and natural course of aging-associated cognitive decline in a population based sample of „young-old“ subjects. *Am J Psychiatry* 2005; 11: 2071–7.
42. Schröder J, Pantel J, Ida N, Essig M, Hartmann T, Knopp MV, Schad LR, Sandbrink R, Sauer H, Masters CL, Beyreuther K. Cerebral changes and cerebrospinal fluid beta-amyloid in Alzheimer's disease: A study with quantitative magnetic resonance imaging. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 505–7.
43. Schröder J, Kratz B, Pantel J, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm* 1998; 54: 51–9.
44. Schröder J, Pantel J, Förstl H. Demenzielle Erkrankungen – Ein Überblick. In: A. Kruse, M. Martin (Hg.) *Enzyklopädie der Gerontologie*. Zürich: Huber 2004, 224–39.
45. Small BJ, Mobly JL, Laukka EJ, Jones S, Backman L. Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 179: 29–33.
46. Soininen HS, Partanen K, Pitkänen A, Vainio P, Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Riekkinen PJ. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subject with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994; 44: 1660–8.
47. Verghese J, LeValley A., Derby C., Kuslansky G., Katz M., Hall C., Buschke H., Lipton R.B: Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology* 2006; 66: 821–7.
48. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FRJ, Schmand B, Launer LJ, Jolles J, Jonker C. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *Journal of Neurology* 1999; 246: 477–85.
49. Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grunbalt E, Hock C, Scheltens P, Hampel H, Vanderstichele H, Iqbal K, Galasko D, Lannfelt L, Otto M, Esselmann H, Henkel AW, Kornhuber J, Blennow K. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers of dementia: the role of CSF and



blodd analysis in the early and differential diagnosis of dementia. World J Biol Psychiatry 2005; 6: 69–84.

50. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobi-ni E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a

consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med 2004; 3: 240–6.

51. World Health Organization: The ICD-10 Classification of mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization 1992.
52. Zonderman AB. Predicting Alzheimer's disease in the Baltimore longitudinal study of aging. J Geriatr Psychiatry Neurol 2005; 18(4): 192–5.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Johannes Pantel
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Heinrich-Hoffmann-Str. 10, 60528 Frankfurt
Tel. 0 69 / 63 01–7094
E-Mail: johannes.pantel@kgu.de

Bestellformular für CME-Fortbildungsmarken

Ausfüllen und senden an:

Schattauer GmbH, CME-Fortbildung, Postfach 10 45 43, 70040 Stuttgart

Tel. 07 11/2 29 87-26, E-Mail: info@schattauer.de

Fax: 07 11/2 29 87-50



Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.

Ja, ich bestelle

- ein Schattauer CME-Fortbildungsmarken 5er-Set, Preis € 50,- inkl. MwSt. und Versand, Artikelnr. 93001
 ein Schattauer CME-Fortbildungsmarken 10er-Set, Preis € 80,- inkl. MwSt. und Versand, Artikelnr. 93002

Name, Titel, Berufsbezeichnung

Straße, Nr.

PLZ/Ort

Ort/Datum

Unterschrift/Stempel