

B. Romero
M. Wenz

Konzept und Wirksamkeit eines Behandlungsprogrammes für Demenzkranke und deren Angehörige

Ergebnisse aus dem Alzheimer Therapiezentrum Bad Aibling

Results of a multimodal treatment programme for persons with dementia and family caregivers in the Alzheimer Therapy Centre Bad Aibling

■ **Zusammenfassung** Das Alzheimer Therapiezentrum der Neurologischen Klinik Bad Aibling (ATZ) führt ein multimodales, zeitlich auf 4 Wochen limitiertes Behandlungsprogramm für Demenzkranke und deren Angehörige durch.

Das Konzept der Selbst-Erhaltungs-Therapie begründet dabei die Erwartung, dass Erfahrungen, die im Einklang mit den Selbst-Strukturen und Prozessen des Patienten bleiben, diese stabilisieren und bestätigen, zum Wohlbefinden der Kranken und zur Reduktion von psychopathologischen Symptomen beitragen. In diesem Beitrag wurde in einem Prä-Post-Design die unmittelbare Wirkung der Behandlung bei zwei Patientengruppen: FTLD und AD und deren Angehörigen erfasst. Die Ergebnisse weisen auf eine klinisch relevante Abnahme der Depressivität und anderer psychopathologischer Symptome in den beiden Patientengruppen hin. Darüber hinaus zeigte sich eine deutlich positive Wirkung der Behandlung auf das psychische Wohlbefinden (Depressivität, innere Unruhe, chronische Müdigkeit) der begleitenden Angehörigen. Diese Ergebnisse, bestätigen Ergebnisse unserer früheren Studie, die ebenfalls zeigte, dass ein großer Teil der Demenzkranken und ihrer Angehörigen unter psychiatrischen und psychologischen Beschwerden leidet, die wirksam behandelt werden können (24). Eine kontrollierte Verlaufsstudie wird derzeit mit einer Unterstützung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft durchgeführt, die ersten Ergebnisse sind 2002 zu erwarten.

■ **Schlüsselwörter** Dementia – Alzheimer – Frontotemporale Demenz – Frontotemporale Lobär Degeneration – Therapie – Selbst-Erhaltungs-Therapie

■ **Summary** A short-term residential treatment programme designed to prepare patients with dementia and caregivers for life with a progressive disease was evaluated in a pre-treatment post-treatment design. The multicomponent programme included: 1) intensive rehabilitation for patients, based on the concept of Self-Maintenance Therapy, and 2) an intervention programme for caregivers. Based on the concept of Self-Maintenance Therapy, it was hypothesised that experiences which are in accordance with patients' self-system would support patients' well-being, reduce psychopathological symptoms and facilitate social participation. In this study treatment effects in FTLD are analysed and compared with treatment effects in AD. The results for both groups show a consistent improvement in patients' depression and in other psychopathological symptoms, which can be seen as directly beneficial for patients. Following treatment, caregivers also felt less depressed, less mentally fatigued and restless, and more relaxed. It

Eingegangen: 18. Januar 2002
Akzeptiert: 11. Februar 2002

B. Romero (✉) · M. Wenz
Alzheimer Therapiezentrum
der Neurologischen Klinik
Bad Aibling
Kolbermoorenstraße 72
83043 Bad Aibling, Germany
Tel.: 08061/38790

was predicted that FTLD patients challenge caregivers in a different way compared to patients with AD due to the particular profile of cognitive and psychiatric prob-

lems but there are no significant differences between groups. Further controlled follow-up studies are needed to evaluate the effects of the intervention as de-

mentia progresses and to address hypotheses about factors responsible for benefits as well as for treatment resistance.

Bei multiplen und fortschreitenden dementiellen Erkrankungen bieten sich Rehabilitationskonzepte an, die in einem interdisziplinären Ansatz somatische, psychiatrische, neurologische, funktionelle und psychosoziale Aspekte der Erkrankung ausreichend berücksichtigen (2).

Das Alzheimer Therapiezentrum der Neurologischen Klinik Bad Aibling (ATZ) führt in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München ein multimodales, zeitlich auf 4 Wochen limitiertes Behandlungsprogramm für Demenzkranke und deren Angehörige durch (23, 26). Erste Analysen zeigten eine positive Wirkung der Behandlung bei einer Gruppe von Alzheimer-Kranken und Kranken mit einer gemischten Demenz (N = 43) (25). Dabei wurde eine klinisch relevante Abnahme der Depressivität und anderer psychopathologischer Symptome bei den Kranken in einem Vergleich vor und unmittelbar nach der Behandlung erfasst. Darüber hinaus zeigte sich eine deutliche positive Wirkung der Behandlung auf das psychische Wohlbefinden (Depressivität, innere Unruhe, chronische Müdigkeit) der begleitenden Angehörigen (25). In die hier dargestellte Studie wurden zwei neue Patientengruppen aufgenommen: eine Gruppe mit Alzheimer-Demenz (ohne gemischte Demenz) und eine Gruppe mit Frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD). Damit kann die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Demenzform und der Behandlungswirkung erweitert werden. Weiterhin können Ergebnisse der ersten Studie an einer neuen Stichprobe der Alzheimer-Kranken überprüft werden.

Eine Degeneration der Nervenzellen vorwiegend im frontotemporalen Bereich gehört, besonders bei präsenil Erkrankten, zu den häufigen und gleichzeitig oft diagnostisch nicht erkannten Demenzursachen (15). Unterschiedliche Formen einer Degeneration der frontotemporalen Lappen (FTLD) wurden nach den umgearbeiteten Manchester-Lund-Konsensuskriterien (18) drei Gruppen zugeordnet: Frontotemporale Demenz (FTD), Progressive Aphasie (PA) und Semantische Demenz (SD). Im Vergleich mit einer Alzheimer-Demenz stehen bei einer FTD neuropsychiatrische Symptome, vor allem Affektstörungen und Störungen des Sozialverhaltens im Vordergrund. Bei einer PA und einer SD sind Sprachfunktionen herausragend stark beeinträchtigt, wobei die SD

durch eine flüssige und die PA durch eine nicht-flüssige, mit Anstrengung und im Telegrammstil vorgebraachte Spontansprache gekennzeichnet ist (34). Im Alltag sind Patienten mit einer FTLD oft länger als Alzheimer-Kranke relativ selbstständig, können sich alleine in der Umgebung räumlich orientieren und besser praktische Probleme lösen. Für die betreuenden Angehörigen sind die Veränderungen des Affektes und des Sozialverhaltens, die vor allem bei der FTD aber auch bei SD und AP auftreten, besonders belastend. Die Auffälligkeiten reichen vom nachlassenden Feingefühl für die Bedürfnisse des Partners bis zu grobem, aggressivem oder anderem sozial unakzeptablem Verhalten (8).

Die Bedeutung der Hilfe für Angehörige der Demenzkranken hängt mit den psychosomatischen, sozialen und nicht zu letzt wirtschaftlichen Folgen einer Überforderung der betreuenden Angehörigen zusammen. Die Überforderung durch die Betreuung führt zu stressbedingten Immunreaktionen mit erhöhter Vulnerabilität für infektiöse und andere Krankheiten (11, 19) und zur vorzeitigen Heimverlegung der Kranken mit Demenz (17). Gezielte Interventionsprogramme können den Angehörigen helfen, zum gesundheitlichen Gleichgewicht zu finden und auch eine Heimverlegung verzögern oder verhindern (4, 17). Das Alzheimer Therapiezentrum Bad Aibling gehört zu den ersten Einrichtungen, die Forschungsergebnisse zu Möglichkeiten einer (Sekundär)prävention bei dementiellen Erkrankungen in der klinischen Praxis umsetzt. Im Unterschied zu den vielenorts bereits etablierten Angehörigengruppen und -beratungsstellen ist das Angehörigenprogramm im ATZ intensiver und durch den interdisziplinären Ansatz vielseitiger. Besonders bedeutend ist weiterhin die Integration sowohl der Kranken, als auch der betreuenden Angehörigen, in das Programm, was eine individuelle Vorbereitung jeder Familie auf das bevorstehende Leben mit der Erkrankung ermöglicht.

Im Folgenden wird zuerst kurz das Behandlungskonzept und -programm und dann die Analyse der Wirkung der Behandlung in den zwei ausgewählten diagnostischen Gruppen AD und FTLD geschildert. Eine umfassende Darstellung des psychologischen Behandlungskonzeptes (Selbst-Erhaltungs-Therapie) und des multimodalen Behandlungsprogramms im ATZ ist an anderen Stellen publiziert (22–25, 32).

Selbst-Erhaltungs-Therapie (SET)

Einen zentralen Teil des Behandlungsprogramms stellt die psychologisch fundierte Selbst-Erhaltungs-Therapie dar, die auf das bestmögliche Aktivieren von (noch) erhaltenen geistigen und sozialen Fähigkeiten der Kranken hinzielt. Diese (noch) erhaltenen psychischen Reserven sind jeweils zu einem System (dem Selbst-System) von Erinnerungen, Überzeugungen, Vorstellungen, Gewohnheiten und Erwartungen organisiert und stellen eine Grundlage für das Handeln und Erleben dar. Ein stabiles Selbst-System stellt eine Voraussetzung dafür dar, dass die vorhandenen psychischen Reserven einer Person optimal eingesetzt werden können. Bei Demenzkranken bedeutet dies die Erhaltung einer jeweils bestmöglichen Kompetenz und die Reduktion vermeidbarer psychopathologischer Störungen im Sinne einer Sekundärprävention (22, 24, 25). Personen, die die Kranken im Alltag begleiten, können darauf vorbereitet werden, im alltäglichen Umgang und durch Planung geeigneter Aktivitäten zur Stabilisierung von Selbst-Systemen beizutragen. Zu den wichtigen Vorgehensweisen gehört dabei eine bestätigende Rückmeldung (die Sichtweise der Kranken bestätigen statt kritisieren) und die Vermittlung von Möglichkeiten, sich in Aktivitäten ohne Misserfolg engagieren zu können (geeignete Beschäftigungen, geeignete Hilfestellung, individuell geplante Teilnahme am sozialen Leben etc.). Stabilisierend wirkt sich weiterhin das systematische Erinnern von für die Person aktuell bedeutenden Lebenserfahrungen aus. Im Rahmen des ATZ-Behandlungsprogramms wird im ersten Schritt untersucht und beobachtet, über welche Interessen, Erinnerungen, kognitiven, affektiven und sozialen Möglichkeiten der jeweilige Kranke verfügt (Diagnose des Selbst-Systems) um in weiteren Schritten die geeigneten Beschäftigungen, geeigneten sozialen Aktivitäten und Hilfen zur Alltagsplanung an die Familie zu vermitteln (Empfehlungen im Sinne der SET). Bei der Planung werden auch körperliche Belastbarkeitsgrenzen der Kranken, Möglichkeiten medikamentöser Behandlung und allgemeiner Ressourcen der Familie (z.B. weitere Unterstützung im Familien- und Bekanntenkreis, Gesundheitszustand des betreuenden Angehörigen, Verfügbarkeit professioneller Hilfsangebote vor Ort) berücksichtigt.

ATZ-Behandlungsprogramm

Das multimodale Programm wird interdisziplinär umgesetzt und umfasst neben der medizinischen Diagnostik und Therapie vor allem psychosozial fun-

dierte Ansätze zur Vorbereitung der betroffenen Familien auf das bevorstehende Leben mit der schweren, vorschreitenden Erkrankung. Therapeutische Einzel- und Gruppensitzungen werden zum Teil nur mit Patienten bzw. nur mit Angehörigen, zum Teil im Familiensetting (Kranke und Angehörige) durchgeführt. Behandlungsziele können bei zunehmend hilfsbedürftigen Betroffenen dauerhaft nur mit Unterstützung von betreuenden Personen erreicht werden.

Das Programm für Patienten umfasst in der Regel vier Stunden pro Arbeitstag.

Zu den Inhalten des Patientenprogramms gehören: Erinnerungsarbeit, stützende psychotherapeutische Interventionen, lebenspraktische Tätigkeiten, erlebnisorientierte soziale Aktivitäten, Körper- und Körperwahrnehmungsübungen, Entspannungsübungen und Kunsttherapie. Angehörige nehmen an Entspannungsübungen und Kunsttherapie wie auch an stützenden psychotherapeutischen Gesprächen, sozialpädagogischen, pflegerischen und medizinischen Beratungen und psychoedukativen Angehörigengruppen teil. Sie können ihre Kompetenz im Umgang mit den Kranken erweitern und selbst eine Entlastung finden.

Erwartungen zur unmittelbaren Wirkung der Behandlung

Bei den Patienten (AD und FTLD) wurde von der Behandlung kurzfristig eine Besserung des psychischen Befindens, insbesondere eine Reduktion der Depressivität und anderer psychopathologischer Symptome, wie Aggressivität, vermehrte Unruhe, unkooperatives Verhalten, Antriebsmangel, Wahnvorstellungen erwartet. Auch bei den Angehörigen war in beiden Gruppen eine Besserung des psychischen Befindens, insbesondere der Stimmung, zu erwarten. Es gibt keine veröffentlichten Studien zur Belastung betreuender Angehörigen von Kranken mit einer FTLD. Bei stärker ausgeprägten Störungen des Sozialverhaltens und des Affektes bei FTLD im Vergleich mit AD, wurde ein stärkerer Leidensdruck (niedrigere Stimmung und Befinden) bei den FTLD-Angehörigen erwartet.

Diese Studie erfasst vor allem die gesamte Wirkung der multimodalen Behandlung und erlaubt nur beschränkt eine Analyse der einzelnen Einflussfaktoren. Von einer besonderen Bedeutung ist die Annahme, dass die Gesamtwirkung nicht alleine auf die medikamentöse Behandlung sondern viel mehr auf eine Integration von medikamentösen und psychosozialen Ansätzen zurückzuführen ist.

Im Folgenden wird die unmittelbare Wirkung der Behandlung, bezogen auf die zwei Patientengruppen und deren Angehörige, analysiert.

Methode

Design

Die unmittelbare Wirkung der Behandlung wurde in einem Prä-Post-Vergleich für Patienten und Angehörige getrennt beurteilt. Eine Kontrollgruppe konnte zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie nicht rekrutiert werden. Dies hängt damit zusammen, dass das Alzheimer Therapiezentrum als Einrichtung der klinischen Versorgung relativ wenig personelle und zeitliche Kapazitäten für Forschungszwecke zur Verfügung hat. Eine kontrollierte Studie wird dennoch zur Zeit durchgeführt und voraussichtlich im Laufe dieses Jahres beendet sein.

Patienten

In die Auswertung mit einbezogen wurden alle Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz (AD), die am Behandlungsprogramm im ATZ von Mai bis Dezember 2000 partizipierten, sowie Patienten mit einer Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD), die von Mai 1999 bis Dezember 2000 teilgenommen haben. Patienten mit anderen Demenzformen, Kranke, mit einem Aufenthalt kürzer als 3 Wochen und Kranke, die zum wiederholten Mal am Programm teilnahmen, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Diagnosen wurden nach ICD-10-Kriterien gestellt, wobei bei FTLD zusätzlich die von Neary und anderen (18) umgearbeiteten Manchester-Lund-Konsensuskriterien (31) berücksichtigt wurden. 28 Kranke mit der Diagnose Alzheimer-Demenz und 13 Kranke mit der FTLD-Diagnose wurden in die Studie aufgenommen. Für einige Personen/Verfahren liegen keine Daten vor, was in unterschiedlichen Zahlen der untersuchten Personen in den jeweiligen Verfahren resultierte. Klinische und demographische Daten sind in der Tabelle 1 dargestellt. Die behandelten Patienten waren im Durchschnitt relativ jung: der Mittelwert betrug bei AD 69, bei FTLD 66 Jahre (Gruppenunterschiede nicht signifikant). Ein relativ hoher Anteil der Patienten, 57% der AD-Gruppe und 77% der FTLD-Gruppe war präsenil erkrankt. Der Frauenanteil war mit 57% in der AD-Gruppe höher als in der FTLD-Gruppe (31%).

Der Demenzschweregrad wurde mit dem Mini-Mental-State-Test (6) erfasst. Bei den meisten der AD-Kranken lag ein mittelgradig ausgeprägtes Demenzsyndrom vor, bei den Frontalhirnpatienten war

Tab. 1 Alter und MMST-Werte bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und Fronto-temporalen Lobärdegeneration (FTLD)

	AD (n=28)	FTLD (n=13)	P*
Alter			
Median (Min.-Max.)	70 (52–81)	67 (57–79)	n.s.
Mittelwert (SD)	68,7 (7,4)	66,2 (7,3)	
MMST			
Median (Min.-Max.)	16 (4–25)	7,5 (1–25)	n.s.
Mittelwert (SD)	14,6 (7,0)	11 (8,9)	

* Wilcoxon-Test

die Mehrzahl der Patienten bereits in einem fortgeschritteneren Stadium (Median AD: 16, FTLP: 7,5) wobei auch leicht und schwer demente Kranke aus den beiden diagnostischen Gruppen am Behandlungsprogramm teilgenommen haben. Bei der großen Varianz der Werte, insbesondere in der FTLD-Gruppe, waren die Schweregrad-Gruppenunterschiede nicht signifikant (Tabelle 1).

Eine medikamentöse Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern (AChE-Hemmer) gehört zur Standardbehandlung bei Alzheimer-Demenz und 25 (89%) Kranke wurden zum Entlassungszeitpunkt mit Donepezil bzw. mit Rivastigmin behandelt. Drei Kranke haben wegen Nebenwirkungen andere Antidementiva bekommen. Anders als bei AD, sind Defizite des cholinergen Neurotransmittersystems bei FTLD weniger ausgeprägt (27). Bei fehlenden systematischen Studien zeigen klinische Erfahrungen, dass einige Patienten mit FTLD von der Behandlung mit AChE-Hemmern profitieren. Im Bezug auf diese klinischen Erfahrungen wurden 54% der untersuchten FTLD-Gruppe mit Donepezil bzw. mit Rivastigmin behandelt, die restlichen Kranken mit anderen Antidementiva.

Die Vorgehensweise bei der Behandlung mit AChE-Hemmern war individuell unterschiedlich und entsprach – was die Dosis und die Substanz betrifft – den jeweiligen Indikationen. Nach Bedarf wurden zusätzlich zu den Antidementiva auch Antidepressiva und Neuroleptika eingesetzt: 54% der AD-Gruppe und 100% der FTLD wurden in dieser Weise psychopharmakologisch behandelt. Bei FTLD wurden Aggression, Unruhe und Ängstlichkeit häufig mit Trazodon behandelt. Die therapeutische Wirkung dieses Antidepressivums bei frontotemporaler Demenz wurde empirisch belegt (12). Weiterhin wurden bei allen Patienten begleitende somatische Krankheiten, z.B. des Herz-Kreislauf-Systems, bei Bedarf behandelt.

Angehörige

Bei den begleitenden Angehörigen handelte es sich in den meisten Fällen um einen Ehepartner (AD:

39% Ehefrauen und 46% Ehemänner; FTD: 69% Ehefrauen und 31% Ehemänner). 3 Kranke waren von ihren Kindern, einer von der Lebensgefährtin begleitet. Alle Patienten wohnten im eigenen Haushalt, mit 3 Ausnahmen (AD), mit dem begleitenden Angehörigen zusammen.

■ Messinstrumente

Patienten

Das Befinden von Patienten wurde mit Hilfe von Fremdbeurteilungsskalen, die den betreuenden Angehörigen vorgelegt wurden, ermittelt.

Cornell Depressions-Skala (CDS): Die Stimmung der Kranken wurde mit der Cornell-Depressions-Skala (1), einem speziell für Demenzzranke entwickelten Verfahren, erfasst. Die Autoren geben als Interrater-Reliabilität einen Wert von $k=0.67$ an. Der interne Konsistenzkoeffizient Alpha liegt bei 0.84. In einer weiteren Übersichtsarbeit (33) werden für die Interrater-Reliabilität Werte von $k=0.64-0.99$ angegeben. Die Inhalts-, Konstrukt- und konvergente Validität sind ebenfalls zufriedenstellend. Es bestehen signifikante positive Korrelationen zum Depressionsschweregrad gemessen nach den Research Diagnostic Criteria und der Hamilton-Depressions-Skala (33).

Die CERAD-Verhaltensbeurteilungsskala (30), ein halbstandardisiertes Interview mit dem Angehörigen, wurde eingesetzt, um Verhaltensstörungen und andere psychopathologische Symptome bei den Patienten zu erfassen. Beurteilt wurden u.a. vermehrte Unruhe, Aggressivität, unkooperatives Verhalten, Antriebsmangel und Wahnvorstellungen. Die Interrater-Reliabilität wird mit $k=0.77-1.0$ angegeben. Die Inhalts- und Konstruktvalidität sind zufriedenstellend, in Bezug auf die konvergente Validität bestehen positive Korrelationen mit dem Cohen-Mansfield-Agitation-Inventary (33).

Angehörige

Allgemeine Depressions-Skala (ADS), Langform (9): Die ADS wurde zur Selbstbeurteilung der Depressivität eingesetzt. Die interne Konsistenz liegt bei $\alpha=0.89$, die Testhalbierungs-Reliabilität ist 0.81. Die ADS korreliert mit anderen konstruktverwandten Selbst- bzw. Fremdbeurteilungsinstrumenten wie dem Beck-Depressions-Inventar, der Hamilton-Depressions-Skala, dem Inventar Depressiver Symptome, der Befindlichkeitsskala und der Beschwerdenliste hoch und positiv. Die Koeffizienten für die Korrelation mit diesen Skalen bewegen sich zwischen $r=0.49$ und $r=0.94$.

Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (29): Mit diesem gut validierten Selbstbeurteilungsinstrument wurde das aktuelle Befinden auf drei Subskalen (Stimmung, chronische Müdigkeit und innere Unruhe) erfasst. Die internen Konsistenzkoeffizienten für die 3 Subskalen bewegen sich zwischen 0.86 und 0.94, die Reliabilitätsschätzung nach der Spearman-Brown-Formel ergibt ebenfalls sehr hohe Werte zwischen $r=0.85$ und $r=0.94$. Die Validität des Verfahrens ist durch hohe Interitem-Korrelationen innerhalb der Subskalen, Faktorenanalysen und hohe Korrelationen mit anderen Befindlichkeitsskalen hinreichend belegt.

■ Statistische Analyse

Bei allen statistischen Analysen wurden nicht-parametrische Verfahren eingesetzt. Um die verschiedenen Variablen innerhalb einer Gruppe bei Aufnahme und Entlassung zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Signed-Rank-Test verwendet. Zum Vergleich der beiden Gruppen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Zusätzlich wurden für die jeweiligen Variablen Effektgrößen berechnet, indem der Mittelwert bei Entlassung vom Mittelwert bei Aufnahme subtrahiert wurde und das Ergebnis durch die Standardabweichung bei Aufnahme dividiert wurde (16). Korrelationen wurden mittels der Rangkorrelation von Spearman ermittelt.

Ergebnisse

■ Besserung des Befindens bei Kranken mit AD

Ein Vergleich des Patientenbefindens vor und nach der Behandlung ergab die erwarteten signifikanten Unterschiede (Tabelle 2). Die Depressivität, mit der Cornell-Skala erfasst, konnte in der Gruppe reduziert werden, die mit der CERAD-Skala beurteilten psychopathologischen Symptome haben bedeutend abgenommen. Eine zusätzliche Analyse zeigte die klinische Relevanz sowohl der Depressivitätsausprägung vor der Behandlung als auch der Depressivitätsreduktion. 44% der Kranken wiesen vor der Behandlung einen Cornell-Skala-Wert von mehr als 11 Punkten (cut-off Wert für moderate Depressivität) auf. Nach der Behandlung wurden moderat auffällige Werte bei nur 12% erfasst.

Die Beurteilung der Effektgrößen (Tabelle 2) ergab eine moderat ausgeprägte Wirkung der Behandlung auf die Depressivität der Kranken (Cornell-Skala) und eine stark ausgeprägte Wirkung auf die mit CERAD erfassten psychopathologischen Symptome.

Tab. 2 AD: Vergleich der Symptomausprägung vor und nach der Behandlung

	Aufnahme	Entlassung	P*	Effektgröße
Cornell-Depressions-Skala (n=25)				
Median (Min.–Max.)	10 (2–28)	5 (0–21)	<0,001	–0,52
Mittelwert (SD)	11 (5,6)	5,8 (5,1)		
CERAD Behavior Rating Scale (n=15)				
Median (Min.–Max.)	37 (7–59)	19 (1–44)	0,001	–1,08
Mittelwert (SD)	36,1 (14,9)	20,1 (12,3)		

* Wilcoxon-Test. Höhere Werte auf der Cornell-Depressions-Skala (Maximum 38) bedeuten mehr depressive Symptome. Höhere Werte auf der CERAD-Skala (Maximum 160) bedeuten mehr psychopathologische Symptome

■ **Ausprägung der psychopathologischen Symptome: Zusammenhang mit dem Alter, und dem Demenzschweregrad**

Um den Zusammenhang zwischen den untersuchten Krankheitssymptomen und sowohl dem Alter als auch dem Demenzschweregrad zu analysieren, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Cornell-Depressions-Skala und die CERAD-Skala korrelierten nur bei der Entlassung mit dem MMST (R=–0.65 und R=–0.85, respektive). Dabei waren die psychopathologischen Symptome bei leichter Demenz eher weniger ausgeprägt. Kein Zusammenhang wurde zwischen dem Patientenalter und der Ausprägung von psychopathologischen Symptomen (CERAD, Cornell-Skala) festgestellt.

■ **Psychopharmakologische Behandlung und die gesamte Behandlungswirkung**

Um den Einfluss einer psychopharmakologischen Behandlung mit Neuroleptika und Antidepressiva auf die gesamte Behandlungswirkung zu beurteilen, wurden zwei Subgruppen verglichen: Patienten mit einer psychopharmakologischen Behandlung (PP, n=13) und ohne psychopharmakologische Behandlung (nPP, n=15). Die zu erwartenden Gruppenunterschiede in der Ausprägung psychopathologischer Symptome fanden sich weder vor- noch nach der Behandlung. Auch im Hinblick auf die MMST-Werte haben sich die Gruppen nicht unterschieden. In beiden Subgruppen konnte eine Besserung des Befindens erfasst werden (signifikante Unterschiede in Prä-Post-Vergleichen in der PP-Gruppe: Cornell-Skala: z=–2,091, p=0,036; in der nPP-Gruppe: Cornell-Skala: z=–2,94, p=0,003, CERAD-Skala: z=–2,668, p=0,008).

Tab. 3 AD-Angehörige: ein Vergleich des Befindens vor und nach der Behandlung

	Aufnahme	Entlassung	P*	Effektgröße
Allgemeine Depressions-Skala (n=20)				
Median (Min.–Max.)	19 (4–46)	10,5 (1–46)	<0,001	–0,57
Mittelwert (SD)	19 (10,2)	13,2 (11,2)		
MDBF-„Stimmung“ (n=20)				
Median (Min.–Max.)	28 (11–40)	33 (5–40)	n.s.	0,19
Mittelwert (SD)	28,4 (7,6)	29,8 (9,6)		
MDBF-„Müdigkeit“ (n=21)				
Median (Min.–Max.)	26 (12–38)	33 (11–40)	0,008	0,56
Mittelwert (SD)	26,1 (8,2)	30,6 (8,9)		
MDBF-„Unruhe“ (n=20)				
Median (Min.–Max.)	25 (8–40)	32 (11–40)	0,002	0,62
Mittelwert (SD)	25,6 (8,2)	30,7 (7,2)		

* Wilcoxon Test. Höhere Werte auf der Allgemeinen-Depressions-Skala (Maximum 63) bedeuten mehr depressive Symptome. Höhere Werte auf den MDBF-Subskalen (Mögliche Streubreite: 8-40) bedeuten bessere Befindlichkeit

■ **Besserung des Befindens bei Angehörigen der Kranken mit AD**

Ein Vergleich der Stimmung und des aktuellen Befindens der betreuenden Angehörigen vor und nach der Behandlung zeigte signifikante Unterschiede in der gewünschten Richtung. Niedrigere Werte in der ADS nach der Behandlung deuten darauf hin, dass die Depressivität in der Angehörigengruppe reduziert werden konnte. Vor der Behandlung wurden bei etwa 35% der Untersuchten auffällig hohe Werte erfasst (über dem kritischen Wert von 23 Punkten), bei der Entlassung nur noch bei 15% (3 Personen).

Die Werte in den drei Unterskalen des MDBF (Tabelle 3) zeigten keine Verbesserung der Stimmung, jedoch eine Abnahme der chronischen Müdigkeit und des Unruhegefühls. Effektgrößen sind für die beiden Subskalen und für die ADS moderat ausgeprägt (Tabelle 3).

■ **Zusammenhänge zwischen dem Befinden der AD – Patienten und dem Befinden ihrer Angehörigen**

Es ist zu erwarten, dass das Befinden von Angehörigen zum Teil von der Ausprägung affektiver und anderer psychopathologischer Symptome bei den Kranken abhängig ist. Gleichzeitig kann das Befinden von Angehörigen einen Einfluss auf die Beurteilung des Patienten in den Fremdbeurteilungsskalen haben und einen Wahrnehmungsbias verursachen.

Tab. 4 FTLD: Vergleich der Symptomausprägung vor und nach der Behandlung

	Aufnahme	Entlassung	P*	Effektgröße
Cornell-Depressions-Skala (n=13)				
Median (Min.–Max.)	8 (2–18)	6 (2–14)	0,004	–0,6
Mittelwert (SD)	9,5 (5,0)	6,5 (3,8)		
CERAD Behavior Rating Scale (n=9)				
Median (Min.–Max.)	55 (20–80)	32 (11–61)	0,015	–0,87
Mittelwert (SD)	50,1 (18,6)	34 (14,1)		

* Wilcoxon-Test. Höhere Werte auf der Cornell-Depressions-Skala (Maximum 38) bedeuten mehr depressive Symptome. Höhere Werte auf der CERAD-Skala (Maximum 160) bedeuten mehr psychopathologische Symptome

Die Patienten-Depressivität (Cornell-Skala) korrelierte moderat mit der Angehörigen-Depressivität (ADS) vor der Behandlung ($R=0.50$) und mit innerer Unruhe bei den Angehörigen (MDBF-Unruhe) nach der Behandlung ($R=0.54$).

■ Besserung des Befindens bei Kranken mit FTLD

Auch in dieser diagnostischen Gruppe ergab ein Vergleich des Patientenbefindens vor und nach der Behandlung vorwiegend die erwarteten signifikanten Unterschiede (Tabelle 4). Depressivität, mit der Cornell-Skala erfasst, konnte reduziert werden, die mit der CERAD-Skala beurteilten psychopathologischen Symptome haben bedeutend abgenommen. 5 Kranke (38,5 %) wiesen vor der Behandlung einen Cornell-Skala-Wert von mehr als 11 Punkten (cut-off Wert für moderate Depressivität) auf. Nach der Behandlung wurden moderat auffällige Werte bei nur 2 Patienten (15%) erfasst. Die Beurteilung der Effektgrößen (Tabelle 4) ergab eine moderate Wirkung der Behandlung auf die Depressivität der Kranken (Cornell-Skala) und eine stark ausgeprägte Wirkung auf die mit CERAD erfassten psychopathologischen Symptome.

■ Ausprägung der psychopathologischen Symptome: Zusammenhang mit dem Alter und dem Demenzschweregrad

Eine Korrelationsanalyse ergab, dass eine leichte Demenz (hohe MMST-Werte) eher mit weniger ausgeprägten psychopathologischen Symptomen (CERAD) einherging ($R=-0.88$). Dieser starke Zusammenhang ließ sich nur nach der Behandlung erfassen. Kein Zusammenhang wurde zwischen dem

Tab. 5 FTLD-Angehörige: ein Vergleich des Befindens vor und nach der Behandlung

	Aufnahme	Entlassung	P*	Effektgröße
Allgemeine Depressions-Skala (n=11)				
Median (Min.–Max.)	22 (10–38)	13 (6–21)	0,01	–1,01
Mittelwert (SD)	22,6 (8,8)	13,8 (5,4)		
MDBF-„Stimmung“ (n=12)				
Median (Min.–Max.)	25,5 (10–40)	33,5 (19–40)	0,04	0,43
Mittelwert (SD)	27,3 (9,2)	31,3 (7,0)		
MDBF-„Müdigkeit“ (n=12)				
Median (Min.–Max.)	25,5 (9–40)	28,5 (13–40)	0,03	0,32
Mittelwert (SD)	25,4 (10,1)	30,6 (8,1)		
MDBF-„Unruhe“ (n=12)				
Median (Min.–Max.)	26 (10–40)	32,5 (14–40)	0,02	0,67
Mittelwert (SD)	25,4 (8,9)	31,4 (7,5)		

* Wilcoxon Test. Höhere Werte auf der Allgemeinen-Depressions-Skala (Maximum 63) bedeuten mehr depressive Symptome. Höhere Werte auf den MDBF-Subskalen (Mögliche Streubreite: 8–40) bedeuten bessere Befindlichkeit

Patientenalter und den erhobenen klinischen Maßen (CERAD, Cornell-Skala) festgestellt.

■ Besserung des Befindens bei Angehörigen der Kranken mit FTLD

Ein Vergleich der Stimmung und des aktuellen Befindens der betreuenden Angehörigen vor und nach der Behandlung zeigte signifikante Unterschiede in der gewünschten Richtung (Tabelle 5). Niedrigere Werte in der ADS nach der Behandlung deuten darauf hin, dass die Depressivität in der Angehörigengruppe reduziert werden konnte. Vor der Behandlung wurden bei etwa 50% der Untersuchten auffällig hohe Werte erfasst (über dem kritischen Wert von 23 Punkten), bei der Entlassung nur noch bei 14% (4 Personen).

Höhere Werte in den drei Unterskalen des MDBF zeigten eine Verbesserung der Stimmung wie auch eine Abnahme der chronischen Müdigkeit und des Unruhegefühls (Tabelle 5). Die Prä-Post-Unterschiede waren statistisch signifikant.

Effektgrößen waren stark (ADS) bzw. leicht bis moderat (MDBF) ausgeprägt (Tabelle 5).

■ Zusammenhänge zwischen dem Befinden von Kranken mit FTLD und dem Befinden ihrer Angehörigen

Die Patienten-Depressivität (Cornell-Skala) korrelierte moderat mit der Angehörigen-Depressivität (ADS) vor und nach der Behandlung ($R=0.73$ bzw. $R=0.67$, respektive), sowie mit der inneren Unruhe der Angehörigen (MDBF-Unruhe) vor der Behandlung ($R=-0.60$). Die CERAD-Werte bei der Aufnahme, nicht jedoch bei der Entlassung, korrelierten ebenfalls mit der Depressivität ($R=0.75$) und der inneren Unruhe der Angehörigen ($R=-0.69$).

■ Vergleich der erfassten Krankheitsfolgen bei AD und FTLD

Vor der Behandlung haben sich die beiden diagnostischen Gruppen weder im Hinblick auf das Alter und Demenzschweregrad (Tabelle 1) noch im Hinblick auf die erfassten Krankheitsfolgen (Cornell-Skala, CERAD, NOSGER) unterschieden. Nach der Behandlung waren psychopathologische Symptome (CERAD) in der AD-Gruppe weniger ausgeprägt als bei FTLD ($z=-3,356$, $p=0,02$).

Das Wohlbefinden der betreuenden Angehörigen (ADS, MDBF) unterschied die Gruppen weder vor noch nach der Behandlung.

Diskussion

■ Hinweise auf klinisch relevante Besserung des Befindens bei Kranken mit AD und FTLD

Ein Vergleich des Befindens von Kranken mit zwei Demenzformen, Alzheimer-Demenz und Frontotemporale Lobärdegeneration, vor und nach der Teilnahme an einem multimodalen, stationären Behandlungsprogramm ergab in den beiden diagnostischen Gruppen das Folgende (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 4):

1. Reduktion der mit der Cornell-Skala erfassten Depressionswerte.

2. Reduktion der mit der CERAD-Skala erfassten psychopathologischen Symptome wie Apathie, Unruhe, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Aggressivität.

Effektgrößen waren moderat (Cornell-Skala) bzw. stark (CERAD) ausgeprägt. Bedeutend erhöhte Depressionswerte (>11 Cornell-Skala-Punkte) wiesen vor der Behandlung 44% der AD-Gruppe und 38,5% der FTLD-Gruppe auf. Nach der Behandlung reduzierte sich der Anteil in den beiden Gruppen auf

12% (AD) bzw. 15% (FTLD). Dies zeigt zusätzlich die klinische Relevanz sowohl der Depressivitätsausprägung vor der Behandlung als auch der Depressivitätsreduktion nach der Behandlung.

Die vorliegende Studie erfasst in erster Linie die Gesamtwirkung der Behandlung und erlaubt nur beschränkt eine Analyse der einzelnen Einflussfaktoren. Von den untersuchten Einzelfaktoren ist der medikamentösen Behandlung eine besondere Bedeutung beizumessen.

■ Psychopharmakologische Behandlung und die Gesamtwirkung der Behandlung bei AD und FTLD

Die medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva und Neuroleptika, die angepasst an den jeweiligen individuellen Bedarf durchgeführt wurde, hat mit Sicherheit zum erfassten Behandlungserfolg beigetragen. Allerdings konnte auch in der Subgruppe der Alzheimer-Kranken, in der keine dieser Psychopharmaka angewandt wurden (nPP-Gruppe), eine Besserung der Symptomatik erfasst werden. Dies legt nahe, dass neben der medikamentösen Behandlung auch psychosoziale Einflussfaktoren des Rehabilitationsprogramms zur Gesamtwirkung wesentlich beigetragen haben. Bisherige Studien haben eine allerdings nur beschränkte Wirkung der alleinigen medikamentösen Behandlung auf neuropsychiatrische Symptome bei AD belegt (5). Zusätzliche Möglichkeiten bieten Behandlungsprogramme, die medikamentöse und psychosoziale Ansätze integriert haben (7).

Die häufig bei FTLD auftretenden Symptome, wie Antriebslosigkeit, Unruhe, Aggression, zwanghaftes Verhalten oder Depression werden in Zusammenhang mit Serotonin-Mangel gebracht und mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI) symptomatisch behandelt (14). Atypische Antidepressiva, wie Trazodon, können helfen, Unruhe, Reizbarkeit und Aggression so zu reduzieren, dass auf die Behandlung mit Neuroleptika ganz oder zum Teil verzichtet werden kann (10, 12). Alle in unserer Studie untersuchten Kranken mit einer FTLD (und nur 46% der AD) wurden mit einem Antidepressivum und/oder einem Neuroleptikum behandelt. Nach der Behandlung kam es, wie geschildert, zu einer Reduktion der Psychopathologie in beiden Gruppen, wobei die mit der CERAD-Skala erfassten Symptome bedeutend stärker bei FTLD als bei AD ausgeprägt waren. Dies liefert einen Hinweis auf eine größere Behandlungsresistenz der neuropsychiatrischen Symptomatik bei FTLD.

■ Antidementive Behandlung und die Gesamtwirkung der Behandlung bei AD und FTLD

Von einer Behandlung mit AChE-Hemmern kann eine gewünschte Wirkung auf kognitive und nicht kognitive Symptome bei AD erwartet werden, wobei eine *Besserung* nur zu Beginn der Therapie gezeigt werden konnte (13). Zur Wirkung von AChE-Hemmern bei FTLD fehlen systematische Untersuchungen, jedoch zeigen klinische Erfahrungen, dass einige Patienten mit FTLD von einer Behandlung mit AChE-Hemmern profitieren. In unserer Studie wurden beinahe 90% der untersuchten AD-Gruppe und 54% der FTLD-Gruppe mit Donepezil bzw. mit Rivastigmin behandelt, in den meisten Fällen bereits seit mehreren Monaten. Ein Beitrag der AChE-Hemmer zur erfassten Besserung ist besonders bei den Kranken, bei denen eine neue Einstellung dieser medikamentösen Behandlung vorgenommen wurde, zu erwarten.

■ Hinweise auf klinisch relevante Besserung des Befindens bei Angehörigen in den beiden Gruppen

Bedeutend gebessert hat sich auch das Befinden der begleitenden und betreuenden Angehörigen und zwar im Hinblick auf Depressivität (ADS) wie auch auf chronische Müdigkeit und innere Unruhe (MDBF). Effektgrößen waren vorwiegend moderat ausgeprägt. Zusätzlich zu den signifikanten Gruppenunterschieden (Tabelle 3 und Tabelle 5) deutet der reduzierte Anteil der Angehörigen mit relevant erhöhten Depressionswerten (>23 ADS-Punkte) darauf hin, dass die (Mit)betroffenen einen bedeutenden persönlichen Gewinn aus dem Interventionsprogramm ziehen konnten (vor der Behandlung: AD-Angehörige 38%, FTLD-Angehörige: 50%, nach der Behandlung: 15% und 14%, respektive). Auch andere Studien zeigten wiederholt die stark belastenden Folgen einer dementiellen Erkrankung für die mitbetroffenen Angehörigen (3, 35) und begründen die Notwendigkeit einer wirksamen Hilfestellung.

■ Befinden von AD- und FTLD-Angehörigen: ein Vergleich

Die im Hinblick auf das Krankheitsbild bei FTLD erwartete größere Belastung der Angehörigen haben wir in unserer Studie nicht zeigen können. Die erfasste Psychopathologie unterschied sich allerdings in den untersuchten diagnostischen Gruppen nicht deutlich. Aufgrund einer ungleichen Ausprägung der

psychopathologischen Symptome wäre eine unterschiedliche Belastung der Angehörigen in Abhängigkeit von Subformen einer FTLD zu erwarten, mit einer besonders starken Belastung bei Angehörigen der Kranken mit einer frontotemporalen Demenz und eher weniger Belastung durch die Folgen einer semantischen Demenz. Weitere Studien zu den Folgen einer FTLD für die betreuenden Angehörigen und zu Hilfestراتيجien sind in diesem noch nicht ausreichend untersuchten Forschungsbereich notwendig.

In den beiden diagnostischen Gruppen ließ sich der zu erwartende Zusammenhang zwischen dem Befinden der Angehörigen und der Ausprägung affektiver und anderer psychopathologischer Symptome bei den Kranken in Korrelationsanalysen erkennen. So korrelierten die angewandten Maße für Angehörigen-Depressivität (ADS) und für innere Unruhe (MDBF-Subskala) zum Teil mit den Maßen der Patienten-Psychopathologie (Cornell Skala und CERAD). Korrelationsanalysen waren durch fehlende Daten, insbesondere für die CERAD-Skala, erschwert. Eine Beurteilung mittels der CERAD-Skala erwies sich wiederholt als nicht praktikabel wegen des Zeitaufwandes und der Überforderung der Angehörigen, die zum Teil nicht in der Lage waren, die verlangte differenzierte Auskunft zu geben.

■ Bedeutung der Studie

In den hier dargestellten Analysen ließen sich die Ergebnisse der ersten Studie (25) für zwei neue Patienten- und Angehörigen-Gruppen im Wesentlichen replizieren. Dabei wurden Hinweise auf die therapeutische Wirkung der Behandlung bei FTLD – einer Demenzform, die oft mit besonders belastenden Symptomen einhergeht, erbracht. Die Behandlung von so genannten „nichtkognitiven“ psychopathologischen Symptomen wie Depressivität, Reizbarkeit, Wahnvorstellungen u. a. ist besonders wichtig, weil diese häufig bei Demenz auftretenden Krankheitsfolgen mit vermehrtem Leid und hoher Belastung für alle Betroffenen einher gehen und die Hauptursache für eine Heimunterbringung darstellen (20, 28).

■ Methodische Einschränkungen und Ausblick

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe kann nur eingeschränkt beurteilt werden, ob die festgestellte Besserung auf die Wirkung von spezifischen Faktoren (z. B. spezifische therapeutische Interventionen wie Kunsttherapie oder psychologische Coping-Hilfen, Anregung sozialer Aktivitäten, Medikation) oder auf andere Faktoren, wie statistische Re-

gression zur Mitte oder Placeboeffekte zurückzuführen ist (für eine genauere Diskussion der Fehlerquellen siehe: 25). Die erfassten Zusammenhänge lassen sich auf dem Hintergrund des Wissens über die Folgen einer Demenzerkrankung jedoch sinnvoll interpretieren, was wiederum Hinweise liefert, dass die festgestellte Besserung zu einem wesentlichen Teil auf eine spezifische Wirkung der Behandlung zurückgeführt werden kann. So haben Angehörige, wie in der zuvor analysierten Patientengruppe (25), von mehr psychopathologischen Symptomen (CERAD, CDS) bei Kranken mit objektiv (MMST) schwerer ausgeprägter Demenz berichtet. Auch in anderen Studien wurde eine höhere Inzidenzrate von Verhaltensauffälligkeiten in den mittleren und fortgeschrittenen Demenzstadien erfasst (21).

Eine Beurteilung der Wirksamkeit des hier vorgestellten Behandlungsprogramms erfordert weitere, kontrollierte Studien, die auch die Dauerwirkung im

Verlauf erfassen könnten. Bei dem chronisch-fortschreitenden Krankheitsbild einer Demenz ist die angestrebte, dauerhafte Wirkung einer zeitlich limitierten Intervention von einer besonderen Bedeutung. Eine kontrollierte Verlaufsstudie wird derzeit mit Unterstützung der Deutschen Alzheimer-Gesellschaft durchgeführt, die ersten Ergebnisse sind 2002 zu erwarten. Unsere systematischen Erfahrungen, die in zukünftigen Studien erweitert werden sollten, bestätigen die Einsicht, dass ein großer Teil der Demenzkranken und ihrer Angehörigen unter psychiatrischen und psychologischen Beschwerden leidet, die wirksam behandelt werden können. Das Konzept der Selbst-Erhaltungs-Therapie begründet dabei die Erwartung, dass Erfahrungen, die im Einklang mit den Selbst-Strukturen und Prozessen des Patienten bleiben, diese stabilisieren und bestätigen, zum Wohlbefinden der Kranken und zur Reduktion der psychopathologischen Symptome beitragen.

Literatur

1. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian, CA (1988) Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiat* 23:271–284
2. Baier B, Romero B (2000) Rehabilitationsprogramme und psychoedukative Ansätze für Demenzkranke und betreuende Angehörige. In: Förstl H (Hrsg.) *Demenzen in Theorie und Praxis*. Springer, Berlin, S 383–402
3. Baumgarten M, Battista RN, Infante-Rivard C et al (1992) The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. *J Clin Epidemiol* 45: 61–70
4. Brodaty H, Gresham M, Luscombe G (1997) The Prince Henry Hospital dementia caregivers' training programme. *Int J Ger Psychiat* 12:183–192
5. Cummings JL, Knopman D (1999) Advances in the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology* 53:899–901
6. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh (1975) Mini-Mental-State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 12:189–198
7. Forbes DA (1998) Strategies for managing behavioral symptomatology associated with dementia of the Alzheimer type: a systematic overview. *Can J Nurs Res* 30:67–86
8. Gregory CA, Hodges JR (1996) Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer disease. *J Neural Transm* 47:103–123
9. Hautzinger M, Bailer M (1993) *Allgemeine-Depressions-Skala (ADS)* Beltz Test. Weinheim
10. Herrmann N, Lanctôt KL (1997) From transmitters to treatment: the pharmacotherapy of behavioural disturbances in dementia. *Can J Psychiat* 42 Suppl 1:51–64
11. Kiecolt-Glaser JK, Dura JR, Speicher CE et al (1991) Spousal caregivers of dementia victims: longitudinal changes in immunity and health. *Psychosom Med* 53:345–362
12. Lebert F, Pasquier F (1999) Trazodone in the treatment of behavior in frontotemporal dementia. *Hum Psychopharmacol* 14:279–281
13. Levy ML, Cummings JL, Kahn-Rose R (1999) Neuropsychiatric symptoms and cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Gerontology* 45 Suppl 1:15–22
14. Litvan I (2001) Therapy and management of frontal lobe dementia patients. *Neurology* 56, Suppl 4:41–45
15. Litvan I, Agid Y, Sastri N et al (1997) What are the obstacles for an accurate diagnosis of Pick's disease? A clinicopathologic study. *Neurology* 49:62–69
16. Maier-Riehle B, Zwingmann C (2000) Effekstärkevarianten beim Eingruppen-Präe-Post-Design: Eine kritische Betrachtung. *Rehabilitation* 39:189–199
17. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman, E et al (1996) A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomised controlled trial. *JAMA* 276:1725–1731
18. Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al (1998) Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51:1546–1554
19. Pariente CM, Carpiello B, Orru MG et al (1997) Chronic caregiving stress alters peripheral blood immune parameters: the role of age and severity of stress. *Psychother Psychosom* 66:199–207
20. Radebaugh TS, Buckholtz N, Khachaturian Z (1996) Behavioral approaches to the treatment of Alzheimer's disease: Research strategies. *Int Psychogeriatrics* 8 (Suppl 1):7–12
21. Reisberg B, Franssen E, Sclan SG et al (1989) Stage specific incidence of potentially remediable behavioral symptoms in aging and Alzheimer disease. *Bull Clin Neurosciences* 54: 95–112

22. Romero B (1997) Selbst-Erhaltungstherapie (SET): Betreuungsprinzipien, psychotherapeutische Interventionen und Bewahren des Selbstwissens bei Alzheimer-Kranken. In: Weis S, Weber G (Hrsg) Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose und Therapie. Weinheim: Beltz PVU, S 1209–1252
23. Romero B (2001) Integratives Behandlungsprogramm für Demenzkranke und betreuende Angehörige. In: Tagungsreihe der Deutschen Alzheimer Gesellschaft Band 2 (Ed) Brücken in die Zukunft. Referate auf der 10. Jahrestagung von Alzheimer Europe, München 12.–15. Oktober 2000, Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Berlin, S 67–81
24. Romero B, Eder G (1992) Selbst-Erhaltungstherapie (SET): Konzept einer neuropsychologischen Therapie bei Alzheimer-Kranken. Z Gerontopsychol -psychiat 5:267–282
25. Romero B, Wenz M (2001) Self-maintenance therapy in Alzheimer's disease. Neuropsychol Rehab 11:333–355
26. Schicker I (2001) Die ganze Familie behandeln. Arzt & Wirtschaft, EdiMed Geriatrie 5:34
27. Sparks DL, Markesbery WR (1991) Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease. Arch Neurol 48:796–799
28. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M (1990) Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. Am J Psychiat 147:1049–1051
29. Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M (1997) Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Hogrefe, Göttingen
30. Tariot P, Mack J, Patterson M et al and the CERAD Behavioral Pathology Committee (1995) The CERAD Behavior Rating Scale for Dementia (BRSD). Am J Psychiat 152:1349–1357
31. The Lund and Manchester Groups (1994) Consensus statement. Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiat 4:416–418
32. Urbas S (2001) Kunsttherapie – in Kontakt gehen mit sich selbst und der Welt. In: Tagungsreihe der Deutschen Alzheimer Gesellschaft Band 2 (Hrsg) Brücken in die Zukunft. Referate auf der 10. Jahrestagung von Alzheimer Europe, München 12.–15. Oktober 2000, Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Berlin, S 591–600
33. Weiner MF, Koss E, Wild KV et al (1996) Measures of psychiatric symptoms in Alzheimer patients: a review. Alzheimer Dis Assoc Disord 10:20–23
34. Wenz M (2001) Semantische Demenz. In: Tagungsreihe der Deutschen Alzheimer Gesellschaft Band 2 (Hrsg) Brücken in die Zukunft. Referate auf der 10. Jahrestagung von Alzheimer Europe, München 12.–15. Oktober 2000, Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Berlin, S 387–398
35. Wilz G, Adler C, Gunzelmann T, Brähler E (1999) Auswirkungen chronischer Belastungen auf die physische und psychische Befindlichkeit – Eine Prozessanalyse bei pflegenden Angehörigen von Demenzkranken. Z Gerontol Geriat 32:255–265