

**Validierung der neuropsychologischen Testbatterie
CERAD-NP
Eine Multi-Center Studie**

Dissertation
zur Erlangung der Würde einer Doktorin der Philosophie

vorgelegt der Philosophisch-Historischen Fakultät
der Universität Basel

von
Chantal Aebi
aus Rüderswil / Bern

Basel 2002

Genehmigt von der Philosophisch-Historischen Fakultät der Universität Basel, auf
Antrag von

Prof. Dr. Klaus Opwis
PD Dr. Andreas U. Monsch

Basel, den 14. Oktober 2002

Der Dekan
Prof. Dr. Andreas Guski

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Klaus Opwis für seine Bereitschaft, meine Dissertation als Referent zu betreuen, und für seine Unterstützung, die er mir dabei zukommen liess.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn PD Dr. phil. Andreas U. Monsch, der meine Begeisterung für die Neuropsychologie und die Demenzforschung geweckt hat. Er hatte immer ein offenes Ohr für meine Probleme und Unsicherheiten und hat mir mit seinen inhaltlichen Anregungen und seiner konstruktiven Rückmeldung oft weitergeholfen.

Herrn Prof. Dr. med. Hannes B. Stähelin und Frau Doris Ermini-Fünfschilling danke ich für ihr Interesse an meiner Arbeit und dafür, dass sie mir die Mitarbeit am Projekt BASEL (Basel Study on the Elderly) und die Durchführung der vorliegenden Validierungsstudie ermöglicht haben.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. habil. Manfred Berres für seinen Rat und die wertvollen Anregungen in statistischen Fragen.

Ganz herzlich danke ich auch all meinen Kolleginnen und Kollegen des Projekts BASEL und der Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel für ihre Unterstützung und Mitarbeit, ganz besonders Frau Dr. Zdenka Čamachová Davet, die mich als Kollegin und Freundin auch in schwierigen Momenten motivieren konnte.

Zu grossem Dank verpflichtet bin ich auch den vielen Kolleginnen und Kollegen aus den folgenden Institutionen, die sich an der Datenerhebung der vorliegenden Studie beteiligt haben: Allgemeines Öffentliches Krankenhaus des Landes Kärnten in Klagenfurt, Neurologische Abteilung; Bürgerspital St. Gallen, Geriatrische Tagesklinik mit Memory Clinic; Evangelisches Geriatriezentrum Berlin; Georg-August-Universität Göttingen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum; Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I; Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie - Innenstadt; Neurologische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg; Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin; Psychiatrische Klinik Münsterlingen, Memory Clinic; Psychiatrische Universitätsklinik Basel; Psychiatrische Universitätsklinik Heidelberg, Gedächtnisambulanz; Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Abteilung für Psychiatrische Forschung; Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck, Abteilung für Biologische Psychiatrie; Zentrum für Akutgeriatrie und Frührehabilitation München, Geriatrische Tagesklinik mit Memory Clinic.

Vielen Dank auch den Probandinnen und Probanden sowie den Patientinnen und Patienten, die ihre Daten für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Meinem Lebenspartner und meiner Familie möchte ich von ganzem Herzen dafür danken, dass sie mich in meinem Vorhaben stets vorbehaltlos unterstützt und gefördert haben.

Vielen Dank schliesslich auch der Firma VELUX AG in Trimbach, der Novartis Foundation Basel und dem Schweizerischen Nationalfonds (Projekt Nr. 3200-049107), die durch ihre finanzielle Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bin nur ein Nachtwächter auf dunklen Strassen.
Ich kenne die Häuser, an denen ich vorübergehe,
aber ich weiss nicht, was in ihnen vorgeht.

Lieutand, Leibarzt von König Ludwig XIV

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Kognitive Veränderungen im Alter	4
2.1 Gedächtnis	4
2.2 Aufmerksamkeit	6
2.3 Sprache	8
2.4 Exekutive Funktionen	8
2.5 Visuospatiale Fähigkeiten	9
2.6 Intelligenz	9
2.7 Erklärungsmodelle für altersbedingte kognitive Veränderungen	10
3. Demenzerkrankungen	13
3.1 Epidemiologie	13
3.2 Demenz vom Alzheimer Typ	15
3.2.1 Diagnosekriterien	15
3.2.2 Neuropsychologie der Demenz vom Alzheimer Typ	19
3.2.2.1 Gedächtnis	19
3.2.2.2 Aufmerksamkeit	22
3.2.2.3 Sprache	23
3.2.2.4 Exekutive Funktionen	25
3.2.2.5 Visuospatiale Fähigkeiten	25
3.2.2.6 Ideomotorische und ideatorische Praxis	26
3.2.2.7 Präklinische Marker der Demenz vom Alzheimer Typ	26
3.2.3 Psychopathologie	28
3.3 Vaskuläre Demenz	29
3.4 Demenz gemischter Ätiologie	33
3.5 Frontotemporale Degenerationen	34
3.6 Demenz mit Lewy Körpern	36
3.7 Leichte kognitive Störung	38
3.8 Depression im Alter	41
3.9 Behandlung von Demenzerkrankungen	43

4. Demenzdiagnostik	45
4.1 Früherkennung durch den Hausarzt	45
4.2 Demenzabklärung	45
4.3 Neuropsychologische Demenzdiagnostik	47
4.3.1 Aufgaben und Ziele der neuropsychologischen Demenzdiagnostik	47
4.3.2 Testtheoretische Grundlagen neuropsychologischer Diagnostik	49
4.3.3 Die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP	52
5. Fragestellung	57
6. Methode	60
6.1 Stichprobe	62
6.1.1 Kontrollgruppe	62
6.1.2 Patientengruppe	64
6.2 Untersuchungsinstrumente	69
6.2.1 Neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP	69
6.2.2 Zur Diagnosestellung eingesetzte Verfahren	70
6.3 Datenerhebung	71
6.4 Statistische Verfahren	72
7. Ergebnisse	76
7.1 Deskriptive Analyse der CERAD-NP Daten	76
7.2 Bestimmung empirischer Schwellenwerte	84
7.2.1 Trennung zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten	84
7.2.2 Trennung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten	87
7.3 Multivariate Analysen der Leistungen in der CERAD-NP Testbatterie	92
7.3.1 Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten	92
7.3.2 Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten	94
7.3.3 Unterscheidung zwischen Patienten mit einer Alzheimer, vaskulären oder gemischten Demenz	96
7.3.3.1 Binäre logistische Regression	96

7.3.3.2	Kanonische Diskriminanzanalyse	99
7.3.3.3	Zusammenfassung	102
7.3.4	Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen, depressiven Patienten, Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und Alzheimerpatienten	104
7.3.4.1	Binäre logistische Regression	104
7.3.4.2	Kanonische Diskriminanzanalyse	109
7.3.4.3	Zusammenfassung	112
7.4	Einfluss des multizentrischen Untersuchungsdesigns auf die Zusammensetzung der Stichprobe	114
8.	Diskussion	117
8.1	Die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP als Instrument zur Früherkennung von Demenzerkrankungen	117
8.2	Differentialdiagnostischer Beitrag der CERAD-NP	122
8.3	Ausblick	126
	Literaturverzeichnis	128
	Anhang A	151
	Anhang B	177
	Anhang C	184
	Anhang D	191

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	NINCDS-ADRDA Kriterien für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ	18
Tabelle 3.2	Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenz nach ADDTC und NINDS-AIREN	31
Tabelle 3.3	Konsensuskriterien für die klinische Diagnose einer Demenz mit Lewy Körpern	37
Tabelle 4.1	Differentialdiagnose dementieller Syndrome	46
Tabelle 6.1	Verteilung von Alter, Ausbildung und Geschlecht in der deutschsprachigen CERAD-NP Normpopulation	63
Tabelle 6.2	Anzahl Patienten nach Zentren	64
Tabelle 6.3	Verteilung der Patientendaten auf die gebildeten Diagnosegruppen	65
Tabelle 6.4	Verteilung von Alter, Ausbildung und MMSE Werten bei den Patientendaten, getrennt nach Geschlecht	67
Tabelle 6.5	Verteilung von Alter, Ausbildung und MMSE Werten bei den Patientendaten, getrennt nach Diagnosegruppen	68
Tabelle 6.6	Geschlechterverhältnis in den Diagnosegruppen	69
Tabelle 7.1	Deskriptive Masszahlen der CERAD-NP z-Werte, unterteilt nach Diagnosegruppen	76
Tabelle 7.2	ANOVA Tabelle der Mittelwertsvergleiche zwischen den Gruppen NC, DAT, VAD, MIX, DEP und LKS in den CERAD-NP Skalen	80
Tabelle 7.3	Signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Diagnosegruppen, unterteilt nach CERAD-NP Skalen	81
Tabelle 7.4	Durch die ROC Kurven errechnete Flächen unter der Kurve bei der Gegenüberstellung Kontrollpersonen vs. DAT-Patienten	85
Tabelle 7.5	Empirische Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und DAT-Patienten in den einzelnen CERAD-NP Skalen	86
Tabelle 7.6	Verteilung von Geschlecht, Alter, Ausbildung und MMSE Werte bei Kontrollpersonen und Demenzpatienten	87
Tabelle 7.7	Durch die ROC Kurven errechnete Flächen unter der Kurve bei der Gegenüberstellung Kontrollpersonen vs. Demenzpatienten	88
Tabelle 7.8	Empirische Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten in den einzelnen CERAD-NP Skalen	89
Tabelle 7.9	Veränderung von Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Schwellenwerten zur Trennung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten	90
Tabelle 7.10	Klassifizierung der Kontrollpersonen und der DAT-Patienten anhand des Regressionsmodells sowie nach der Kreuzvalidierung des Modells	93

Tabelle 7.11	Klassifizierung der Kontrollpersonen und der Demenzpatienten anhand des Regressionsmodells sowie nach der Kreuzvalidierung des Modells	95
Tabelle 7.12	Klassifizierung der DAT- und VAD-Patienten anhand des Regressionsmodells	97
Tabelle 7.13	Klassifizierung der DAT- und der MIX-Patienten anhand des Regressionsmodells	98
Tabelle 7.14	Klassifizierung der VAD- und der MIX-Patienten anhand des Regressionsmodells	99
Tabelle 7.15	Mittelwerte der drei Demenzgruppen DAT, VAD und MIX für die (unstandardisierten) Diskriminanzfunktionen	101
Tabelle 7.16	Klassifizierung der DAT-, VAD- und MIX-Patienten aufgrund der ermittelten Diskriminanzfunktionen und nach der Kreuzvalidierung	102
Tabelle 7.17	Klassifizierung der Kontrollpersonen und der DEP-Patienten anhand des Regressionsmodells	105
Tabelle 7.18	Klassifizierung der Kontrollpersonen und der LKS-Patienten anhand des Regressionsmodells	106
Tabelle 7.19	Klassifizierung der DEP- und der LKS-Patienten anhand des Regressionsmodells	107
Tabelle 7.20	Klassifizierung der DAT- und der LKS-Patienten anhand des Regressionsmodells	108
Tabelle 7.21	Klassifizierung der DAT- und der DEP-Patienten anhand des Regressionsmodells	109
Tabelle 7.22	Mittelwerte der Gruppen NC, DEP, LKS und DAT für die (unstandardisierten) Diskriminanzfunktionen	110
Tabelle 7.23	Klassifizierung der Gruppen NC, DEP, LKS und DAT anhand der ermittelten Diskriminanzfunktionen und nach der Kreuzvalidierung	112
Tabelle C.1	Medizinische Ausschlusskriterien für die Normpopulation der deutschsprachigen neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP	184
Tabelle C.2	Diagnosen der in der Diagnosegruppe ANDERE zusammengefassten Patienten	185
Tabelle C.3	Von den Zentren zur Diagnosestellung eingesetzte Untersuchungen und Testverfahren	186
Tabelle D.1	Deskriptive Angaben zu den CERAD-NP Rohwerten	191
Tabelle D.2	Pearson Interkorrelationen zwischen den CERAD-NP Skalen in der Normpopulation	194
Tabelle D.3	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' und 'DAT-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD Skalen	195

Tabelle D.4	Mittelwerte in den CERAD-NP Variablen und Mittelwertsvergleiche der richtig vs. falsch klassifizierten Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten (Klassifizierung aufgrund des logistischen Regressionsmodells)	197
Tabelle D.5	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' und 'Demenzpatienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	198
Tabelle D.6	Mittelwerte in den CERAD-NP Variablen und Mittelwertsvergleiche der richtig vs. falsch klassifizierten Kontrollpersonen und Demenzpatienten (Klassifizierung aufgrund des logistischen Regressionsmodells)	200
Tabelle D.7	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' und 'VAD-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	201
Tabelle D.8	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' und 'MIX-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	203
Tabelle D.9	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'VAD-Patienten' und 'MIX-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	205
Tabelle D.10	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' und 'DEP-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	206
Tabelle D.11	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' und 'LKS-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	208
Tabelle D.12	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DEP-Patienten' und 'LKS-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	209
Tabelle D.13	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' und 'LKS-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	211
Tabelle D.14	Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' und 'DEP-Patienten' anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen	212

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Wohnbevölkerung der Schweiz nach Altersgruppen, 1950 bis 2040	1
Abbildung 4.1 Standardnormalverteilung mit dem 2.5%-, dem 5%- und dem 10%-Perzentil	52
Abbildung 7.1 z-Wert Mittelwertsprofile der Patientengruppen DAT, VAD, MIX, DEP und LKS für die zehn CERAD-NP Skalen	83
Abbildung 7.2 ROC Kurven der einzelnen CERAD-NP Skalen zur Unterscheidung Kontrollpersonen vs. DAT-Patienten	85
Abbildung 7.3 ROC Kurven der einzelnen CERAD-NP Skalen zur Unterscheidung Kontrollpersonen vs. Demenzpatienten	88
Abbildung 7.4 Diskriminanzfunktionswerte der DAT-, VAD- und MIX-Patienten	100
Abbildung 7.5 z-Wert Mittelwerte der DAT-, VAD- und MIX-Patienten in den vier CERAD-NP Skalen, in denen sich die drei Gruppen am meisten unterscheiden	103
Abbildung 7.6 Diskriminanzfunktionswerte der Gruppen NC, DEP, LKS und DAT	111
Abbildung 7.7 z-Wert Mittelwerte der DEP-, LKS- und DAT-Patienten in den zehn CERAD-NP Skalen	113
Abbildung 7.8 Prozentuale Verteilung der Patienten auf die neun Diagnosegruppen, unterteilt nach Zentrum	116

Abkürzungsverzeichnis

ADDS	'State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers'
AUC	Area Under the Curve
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CERAD-NP	Neuropsychologische Testbatterie des 'Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease'
CT	Computertomogramm
DAT	Demenz vom Alzheimer Typ
DEP	Depression
DLB	Demenz mit Lewy Körpern
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Mentaler Störungen
EEG	Elektroenzephalogramm
FTD	Frontotemporale Degenerationen
ICD-10	Internationale Klassifikation Psychischer Störungen
KKB	Keine kognitiven Beeinträchtigungen
LKS	Leichte kognitive Störung
Min - Max	Minimum - Maximum
MIX	Demenz gemischter Ätiologie, mit einer degenerativen Komponente vom Alzheimer Typ und einer vaskulären Komponente
MMSE	Mini Mental State Examination
MRI	Magnetresonanztomogramm (magnet resonance imaging)
n	Stichprobengrösse
NC	Kontrollpersonen (normal controls)
NINCDS-ADRDA	'National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke' und 'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association'
NINDS-AIREN	'National Institute of Neurological Disorders and Stroke' in Zusammenarbeit mit der 'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences'
PET	Positronen-Emissions-Tomogramm
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomogramm
VAD	Vaskuläre Demenz

Zusammenfassung

Die Neuropsychologische Testbatterie des amerikanischen *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD-NP) erfasst Hirnleistungen derjenigen Bereiche, in denen bei dementiellen Erkrankungen ausgeprägte kognitive Defizite beobachtet werden können. Sie erlangte in den letzten zehn Jahren internationale Verbreitung als Untersuchungsinstrument im Rahmen der Demenzabklärung. Mit der vorliegenden Studie wurde die empirische Validität der 1997/98 auf deutsch übersetzten und normierten Version der CERAD-NP für die Früherkennung von dementiellen Erkrankungen überprüft.

Die Validierung der CERAD-NP wurde in Form einer Multi-Center Studie durchgeführt. Siebzehn Memory Clinics aus dem deutschsprachigen Europa (10 aus Deutschland, 2 aus Österreich, 5 aus der Schweiz) sammelten Daten von Patienten, die unabhängig von ihren CERAD-NP Resultaten diagnostiziert worden waren. 368 Patienten (150 mit Alzheimer Demenz, 25 mit vaskulärer Demenz, 25 mit gemischter Demenz, 9 mit frontotemporaler Degeneration, 5 mit Lewy Körper-Demenz, 120 mit leichten kognitiven Störungen, 34 mit einer Depression; alle mit einem $MMSE \geq 18$) konnten in die Auswertungen eingeschlossen werden. Als Kontrollgruppe diente die Normpopulation der deutschsprachigen CERAD-NP ($n=614$). Alle statistischen Analysen wurden mit alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierten z-Werten durchgeführt.

Mittels Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven wurden für zehn CERAD-NP Skalen empirisch hergeleitete optimale Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Alzheimerpatienten und Kontrollpersonen ermittelt. Als optimaler Schwellenwert wurde derjenige Punkt definiert, an welchem die Summe von Spezifität (Rate richtig Negativer) und Sensitivität (Rate richtig Positiver) einen maximalen Wert erreicht. Ausser 'Intrusionen', 'Konstruktive Praxis' und 'mod. Boston Naming Test' trennten alle CERAD-NP Skalen sehr gut zwischen Alzheimerpatienten und Kontrollpersonen und wiesen eine diagnostische Genauigkeit (arithmetisches Mittel von Sensitivität und Spezifität) über 80% auf. Die Schwellenwerte der sehr gut diskriminierenden Skalen lagen zwischen z-Werten von -0.97 ('Verbale Flüssigkeit') und -1.43 ('Wortliste Savings').

Um die Frage zu untersuchen, welche CERAD-NP Skalen am meisten zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten beitrugen, wurde eine schrittweise logistische Regression durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Kombination der CERAD-NP Skalen 'Verbale Flüssigkeit', 'Wortliste Gedächtnis', 'Wortliste Abrufen', 'Diskriminabilität' und 'Konstruktive Praxis Abrufen' die beiden Gruppen am besten trennte. Die Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit anhand des Regressionsmodells führte zu einer Spezifität von 98% und einer Sensitivität von 87%, was einer diagnosti-

schen Genauigkeit von 93% entspricht. Bei der Überprüfung der Stabilität des Regressionsmodells mittels einer Kreuzvalidierung nach der "leaving one out" - Methode ergab sich im Vergleich zur ursprünglichen Klassifizierung lediglich eine Verminderung der diagnostischen Genauigkeit von 93% auf 92%.

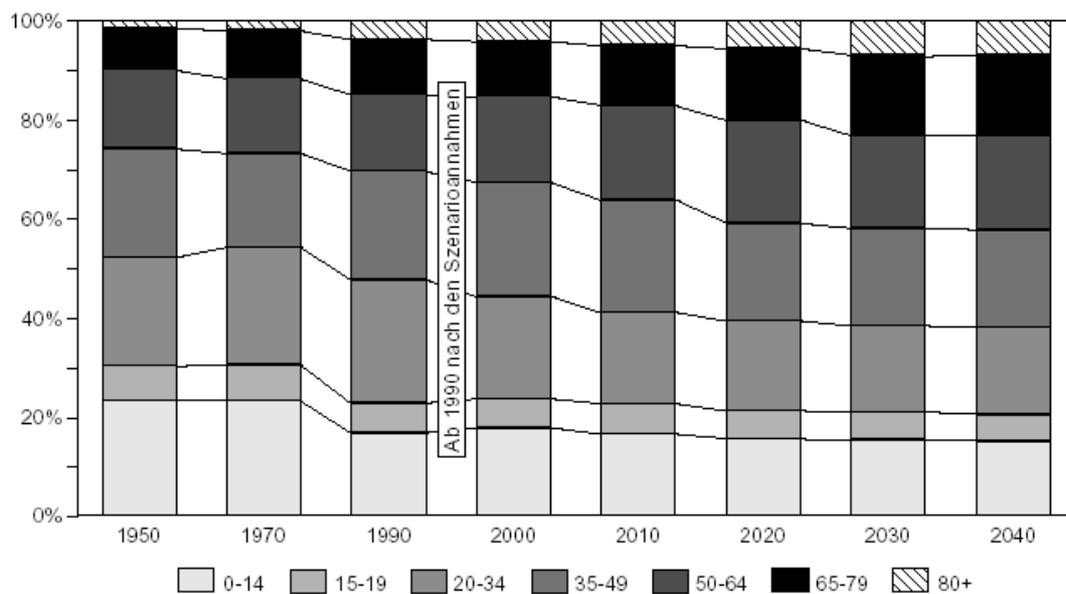
In einem weiteren Schritt wurden die oben dargestellten Analysen auf alle Demenzpatienten (Alzheimer Demenz, vaskuläre Demenz, gemischte Demenz, frontotemporale Degeneration, Lewy Körper-Demenz) erweitert. Die optimalen Schwellenwerte, ihre diagnostische Genauigkeit und die Ergebnisse der logistischen Regression waren vergleichbar mit denen zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten.

In weiteren multivariaten Analysen wurde untersucht, welchen differentialdiagnostischen Beitrag die CERAD-NP leisten kann. Es erwies sich, dass sich Patienten mit einer Alzheimer Demenz, einer vaskulären Demenz oder einer gemischten Demenz anhand ihrer Leistungen in der CERAD-NP nicht zuverlässig voneinander differenzieren liessen. Des weiteren waren Patienten mit leichten kognitiven Störungen und depressive Patienten nicht verlässlich von Kontrollpersonen zu unterscheiden. Die multivariaten Modelle zur Unterscheidung zwischen Alzheimerpatienten und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung sowie zwischen Alzheimerpatienten und depressiven Patienten wiesen eine diagnostische Genauigkeit an der unteren Grenze des akzeptablen Bereichs auf und ermöglichten keine zuverlässige Trennung zwischen den Gruppen.

Die Validierungsstudie belegte, dass mit der deutschsprachigen CERAD-NP in der klinischen Praxis die Frage nach dem Vorliegen einer Demenz bereits in frühen Stadien mit hoher Zuverlässigkeit beantwortet werden kann. Die CERAD-NP ist damit ein geeignetes minimales Untersuchungsinstrument für die Demenzabklärung im deutschen Sprachraum. Damit die neuropsychologische Untersuchung ihren Beitrag zur Differentialdiagnose leisten kann, sind jedoch zusätzliche Tests notwendig.

1. Einleitung

In den vergangenen 100 Jahren ist die Lebenserwartung in der industrialisierten Welt beträchtlich gestiegen. Noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts erreichten die Menschen in der Schweiz nur ein Alter von knapp 50 Jahren, 1998 dagegen betrug die Lebenserwartung in der Schweiz für Männer 76.5 Jahre, für Frauen sogar 82.5 Jahre (Bundesamt für Statistik BFS, <http://www.statistik.admin.ch>). Dies ist vor allem auf die mit dem gestiegenen Lebensstandard verbundenen Verbesserungen in der Ernährung, der Hygiene und der medizinischen Versorgung zurückzuführen, was insbesondere einen Rückgang der Säuglings- und Kindersterblichkeit zur Folge hatte. Im selben Zeitraum ist die durchschnittliche Familiengrösse stark gesunken, d.h. es kam zu einem erheblichen Geburtenrückgang. Diese beiden Faktoren haben zu einer Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung geführt. Wie aus Abbildung 1.1 ersichtlich, hat sich in den letzten 50 Jahren der Anteil der unter 19jährigen verringert, währenddessen der Anteil der Personen im mittleren und hohen Lebensalter zugenommen hat. Die Zahl der über 64jährigen hat sich mehr als verdoppelt, die Zahl der über 79jährigen sogar mehr als vervierfacht.



© Bundesamt für Statistik

Quelle: BFS

Abbildung 1.1 Wohnbevölkerung der Schweiz nach Altersgruppen, 1950 bis 2040. (Bundesamt für Statistik BFS, <http://www.statistik.admin.ch>)

Mit der Zunahme der älteren Bevölkerung ist leider auch die Zahl der Alterskrankheiten angestiegen. Zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des höheren Alters zählen

heute die degenerativen Demenzerkrankungen, insbesondere die Demenz vom Alzheimer Typ. Die steigende Zahl von Demenzpatienten ist mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden, zum einen bedingt durch die Ausgaben für die Pflege und medizinische Versorgung der Patienten, zum anderen jedoch auch durch das Leid der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen (Max, 1996; Wimo, Winblad & Grafstrom, 1999).

Erfreulicherweise wurden in der Alzheimerforschung in den letzten zehn Jahren beachtliche Fortschritte erzielt, so dass heute wirksame symptomorientierte Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen. Diese können das Fortschreiten der Erkrankung und damit die Institutionalisierung der Patienten hinauszögern, was wiederum die Behandlungskosten reduziert (Leon, Cheng & Neumann, 1998). Gleichzeitig scheint damit auch eine verbesserte Lebensqualität der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen verbunden zu sein (Max, 1996). Entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung ist allerdings, dass sie in einem möglichst frühen Krankheitsstadium begonnen wird. Die Früherkennung der Demenz vom Alzheimer Typ hat deshalb in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen.

Eine wichtige Rolle bei der Frühdiagnose von Demenzerkrankungen spielt die neuropsychologische Erfassung der kognitiven Hirnfunktionen. Dazu sind standardisierte, zuverlässige und valide Untersuchungsinstrumente unerlässlich. In den Vereinigten Staaten wurde aus diesem Grund Ende der 1980er Jahre vom *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP entwickelt. Diese Testreihe ist mittlerweile in mehrere Sprachen übersetzt worden und hat weltweite Verbreitung erreicht. An der Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel wurde sie 1997-1998 auf deutsch übersetzt und normiert. In der vorliegenden Studie soll nun die empirische Validität der deutschsprachigen neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP überprüft werden. Die Hoffnung ist, damit einen Beitrag an die Qualitätssteigerung in der Frühdiagnose von degenerativen Demenzerkrankungen leisten zu können.

In den nächsten drei Kapiteln wird vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes in die Thematik der vorliegenden Arbeit eingeführt. Dabei wird in Kapitel 2 zunächst ein kurzer Überblick über die mit dem Alter verbundenen kognitiven Veränderungen gegeben. Kapitel 3 behandelt die häufigsten degenerativen Demenzerkrankungen, wobei der Schwerpunkt auf der Beschreibung der Demenz vom Alzheimer Typ liegt. Die Demenzdiagnostik im allgemeinen und die neuropsychologische Abklärung im speziellen werden in Kapitel 4 dargestellt. Anschliessend werden in Kapitel 5 und 6 die Fragestellung der vorliegenden Forschungsarbeit und das methodische Vorgehen beschrieben. In Kapitel 7 werden die Ergebnisse der Datenanalysen

berichtet. Zum Schluss werden in Kapitel 8 die zentralen Ergebnisse zusammengefasst und daraus Implikationen für die klinische Praxis abgeleitet.

Der besseren Lesbarkeit wegen wird in dieser Arbeit die männliche Schreibweise, z.B. von Patient, Proband etc., benutzt. Es sind aber ausdrücklich immer beide Geschlechter gemeint.

2. Kognitive Veränderungen im Alter

Mit dem Alter sind verschiedene, kulturell geprägte, stereotype Vorstellungen verbunden. Die häufigsten sind wohl die, dass das Gedächtnis nachlässt, dass man langsamer wird - sowohl motorisch als auch kognitiv - und dass man gebrechlicher und anfälliger für Krankheiten verschiedenster Art wird. Als Gegensatz dazu werden jedoch auch Erfahrungsreichtum und Weisheit in erster Linie mit dem Alter assoziiert (Hummer, Garstka, Shaner & Strahm, 1994).

Im folgenden Kapitel soll ein Überblick darüber gegeben werden, welche empirischen Erkenntnisse bisher aus der kognitionspsychologischen Forschung über altersassoziierte Veränderungen in verschiedenen kognitiven Bereichen gewonnen wurden.

2.1 Gedächtnis

Das Gedächtnis wird in neueren Gedächtnismodellen (z.B. Baddeley, 1986; Schacter & Tulving, 1994; Squire, Knowlton & Musen, 1993; Tulving, 1985) in verschiedene Gedächtnissysteme unterteilt. Chronologisch wird das Gedächtnis in ein *Arbeitsgedächtnis* (auch Kurzzeit- oder Primärgedächtnis genannt) und ein Langzeitgedächtnis gegliedert. Das Arbeitsgedächtnis stellt einen im Sekundenbereich liegenden Informationsspeicher mit begrenzter Kapazität dar, der für das kurzfristige Halten und Manipulieren von Informationen benötigt wird. Es ist also beispielsweise für das Verstehen eines Satzes, das Kopfrechnen oder das kurzfristige Behalten einer Telefonnummer erforderlich.

Das *Langzeitgedächtnis* speichert Informationen über einen Zeitraum von Minuten bis zu mehreren Jahrzehnten, und seine Kapazität ist praktisch unbegrenzt (Schuri, 2000). Die schon während längerer Zeit repräsentierte Information wird auch als Altgedächtnis bezeichnet. Inhaltlich wird das Langzeitgedächtnis in ein *deklaratives (oder explizites) Gedächtnis* und ein nicht-deklaratives (oder implizites, resp. prozedurales) Gedächtnis unterteilt. Deklarative Gedächtnisleistungen ermöglichen die willentliche, bewusste Erinnerung an repräsentierte Informationen, wobei zwischen dem episodischen und dem semantischen Gedächtnis unterschieden wird. Das *episodische Gedächtnis* umfasst die Erinnerung an persönliche Erlebnisse, die in einem räumlich-zeitlichen Kontext stehen. Das *semantische Gedächtnis* beinhaltet die Repräsentationen kontextunabhängiger Wissensinhalte, wie z.B. den Wortschatz und bereichsspezifisches Wissen. Im Gegensatz dazu werden unter dem *nicht-deklarativen (oder impliziten/prozeduralen) Gedächtnis* all jene Gedächtnisleistungen subsumiert, die sich anhand erfahrungsbedingter Verhaltensänderungen messen lassen, ohne dass dabei eine bewusste Erinnerung an die Lernepisode vorhanden sein muss (Calabrese, 2000). Darunter

fallen die klassische Konditionierung, einfaches nichtassoziatives Lernen (Habituation, Sensitivierung), der Erwerb und die Repräsentation von kognitiven und motorischen Fertigkeiten und Gewohnheiten sowie das Priming.

Das Arbeitsgedächtnis ist in sich ein sehr komplexes Konstrukt, und bei der Durchsicht der Forschungsbefunde über altersbedingte Veränderungen des Arbeitsgedächtnisses muss berücksichtigt werden, mit welcher Art von Aufgaben es getestet wurde. Wird die einfache Gedächtnisspanne erfasst, d.h. müssen die Probanden nur eine geringe Menge von Informationen behalten wie beim unmittelbaren Wiederholen einer Buchstaben- oder Ziffernfolge, dann zeigen sich keine oder nur geringe Altersdifferenzen (Baddeley & Warrington, 1970; Craik, 1977; Parkinson, Lindholm & Inman, 1982). Erfordert die Aufgabe dagegen ein aktives Manipulieren gespeicherter Informationen oder einen raschen Wechsel zwischen dem Aufrechterhalten von Informationen und der Verarbeitung neuer Informationen, dann wird eine Abnahme der Leistungen mit zunehmendem Lebensalter festgestellt (Craik, 1999; Dobbs & Rule, 1989; Wingfield, Stine, Lahar & Aberdeen, 1988).

Die Leistungsfähigkeit des episodischen Gedächtnisses wird gewöhnlich durch das Lernen und anschließende freie Abrufen zuvor gelernter Wortlisten, Geschichten, Figuren oder Bilder erfasst. Verglichen mit jüngeren Personen werden bei älteren Personen deutlich schlechtere Leistungen in solchen Aufgaben beobachtet (Craik & Jennings, 1992; Jelacic, Craik & Moscovitch, 1996; Korten et al., 1997; Park et al., 1996). Diese Abnahme des episodischen Gedächtnisses zählt zu den typischsten kognitiven Veränderungen im Alter. Sie spiegelt sich auch in vielen Berichten von älteren Personen wider, die sich darüber beklagen, dass sie sich Dinge nicht mehr so gut merken können wie früher (Craik, 1999). Allerdings konnte auch festgestellt werden, dass sich die episodischen Gedächtnisleistungen von älteren Personen verbessern, wenn beim Lernen und Erinnern Hilfestellungen gegeben werden. Diese können beispielsweise aus zusätzlichen Kontextinformationen, einer klaren Strukturierung des Lernmaterials oder erleichterten Abrufbedingungen wie beim Erinnern mit Hinweisreizen (cued recall) oder beim Wiedererkennen bestehen (Craik, 1999; Craik, Byrd & Swanson, 1987; La Rue, 1992; Light, 1991). Beim Wiedererkennen erbringen ältere Personen gar gleich gute oder nur leicht schlechtere Leistungen als jüngere Erwachsene (Craik & McDowd, 1987; Park, Puglisi & Smith, 1986). Solche Ergebnisse deuten darauf hin, dass ältere Menschen neue Informationen weniger effizient enkodieren als jüngere und zudem auch mehr Probleme haben, die gelernten Informationen wieder abzurufen (Craik & Jennings, 1992; Woodruff-Pak, 1997).

Das semantische Gedächtnis kann auf verschiedene Weise getestet werden. Oft werden Skalen aus Intelligenztests zur Erfassung des allgemeinen Wissens oder des Wortschatzes benützt, um auf das semantische Gedächtnis zu schliessen. Dabei zeigt sich, dass sich die Leistungen älterer Personen nicht von denen jüngerer Personen unterscheiden oder sie teilweise sogar übertreffen (Light, 1992; Salthouse, 1991).

Das nicht-deklarative Gedächtnis wird in der Forschung oft mit Primingparadigmen, Wortstammerngänzungsaufgaben oder prozeduralen Aufgaben wie Spiegelschriftlesen, Spiegelzeichnen oder Pursuit-Rotor-Tests erfasst. Es hat sich gezeigt, dass ältere Personen bei solchen Aufgaben in der Regel die gleichen Leistungen erzielen wie jüngere Probanden (z.B. Durkin, Prescott, Furchtgott, Cantor & Powell, 1993; Hashtroudi, Chrosniak & Schwartz, 1991; Jelcic et al., 1996; Light & LaVoie, 1993; Light & Singh, 1987).

2.2 Aufmerksamkeit

Die Aufmerksamkeit ist ein vielschichtiges kognitives System und setzt sich sicherlich aus verschiedenen Subsystemen zusammen, die einzelne Teilleistungen ermöglichen. Ein Blick in die Literatur verdeutlicht durch die Vielfalt der entwickelten Aufmerksamkeitskonzepte (z.B. Baddeley, 1986; Norman & Shallice, 1986; Posner & Rafal, 1987; Posner & Peterson, 1990) die Komplexität des Konstrukts. Um die Darstellung der vorhandenen Forschungsbefunde strukturieren zu können, werden im folgenden die verschiedenen Ansätze in Anlehnung an Perry und Hodges (1999) in die Bereiche selektive Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit eingeteilt.

Die *selektive Aufmerksamkeit* umfasst die Fähigkeit, auf relevante Reize zu reagieren und sich nicht durch irrelevante Reize ablenken zu lassen. Dies beinhaltet zum einen, aus einer Fülle von Informationen die wichtigen Reize zu erkennen und auszuwählen, und zum anderen, Störreize oder Distraktoren herauszufiltern und zu unterdrücken (Sturm & Zimmermann, 2000; Perry & Hodges, 1999). Erfasst wird die selektive Aufmerksamkeit in der Regel mit Wahl-Reaktions-Aufgaben. Als Papier- und Bleistifttests haben sich Durchstreichtests bewährt: Dabei müssen in Störreize eingebettete Buchstaben oder Zeichen erkannt und markiert werden, meist während einer befristeten Zeitdauer.

Die Fähigkeit zur selektiven Aufmerksamkeit ist bei älteren Personen vergleichbar mit derjenigen von jüngeren, wenn der Ort des Zielreizes bekannt ist oder der Zielreiz gut

von den Distraktoren unterscheidbar ist (Rogers, 1999). Die Leistungen älterer Personen sind jedoch gegenüber jüngeren Probanden reduziert, wenn die Position des Zielreizes unbekannt ist, wenn die Zielreize schlecht von den Störreizen unterscheidbar sind oder wenn gleichzeitig auf mehrere Merkmale eines Stimulus geachtet werden muss (Plude & Doussard-Roosevelt, 1989; Rogers, 1999).

Unter *Daueraufmerksamkeit* versteht man die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit bewusst und willentlich über längere Zeit aufrechtzuerhalten und dabei auf eine bestimmte Aufgabe zu fokussieren (Sturm & Zimmermann, 2000). Die Daueraufmerksamkeit wird meist mit computergestützten Verfahren untersucht. Verlangt wird in diesen die längerfristige Beobachtung von Reizkonfigurationen, wobei auf bestimmte Reizkonfigurationen eine Reaktion verlangt wird.

Die Forschungsbefunde weisen darauf hin, dass die Fähigkeit zur Daueraufmerksamkeit auch im Alter erhalten bleibt (McDowd & Birren, 1990). In den Testleistungen können jedoch Alterseffekte beobachtet werden, wenn der Zielreiz von den Störreizen schlecht unterscheidbar ist, wenn die Stimuli zu kurz dargeboten werden oder wenn die Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis zu hoch sind (Rogers, 1999).

Die *geteilte Aufmerksamkeit* ist die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf mehrere Dinge gleichzeitig zu richten. Dabei können zwei Hauptformen unterschieden werden (Perry & Hodges, 1999): Bei der ersten Form müssen mehrere Merkmale eines Reizes oder mehrere Reize gleichzeitig beachtet werden, was entweder zu geringerer Genauigkeit oder höherer Reaktionszeit führt. Bei der zweiten Form, den sogenannten Dual-Task-Aufgaben, müssen zwei Aufgaben zunächst einzeln nacheinander und anschliessend simultan ausgeführt werden. Im Vergleich zur Leistung beim Bearbeiten der einzelnen Aufgaben zeigen Probanden beim gleichzeitigen Ausführen der zwei Aufgaben eine Leistungsminderung.

Bei einfacheren Aufgaben oder bei ausreichender Erfahrung mit der simultanen Durchführung von zwei bestimmten Aufgaben zeigen sich kaum Altersunterschiede in der geteilten Aufmerksamkeit (Rogers, Bertus & Gilbert, 1994; Somberg & Salthouse, 1982). Mit steigender Aufgabenkomplexität nehmen jedoch die Leistungen älterer Personen verglichen mit denjenigen jüngerer Personen ab (McDowd & Craik, 1988; Salthouse, Rogan & Prill, 1984).

2.3 Sprache

Die sprachlichen Fähigkeiten werden meist unterteilt in Sprachverständnis und Sprachproduktion. Beide Fähigkeiten bleiben vom frühen bis zum höheren Erwachsenenalter ziemlich konstant. Dies rührt daher, dass der sprachlichen Kommunikation zugrundeliegende Voraussetzungen wie das Vokabular, das lexikalische Wissen, das semantische Netzwerk und das prozedurale Wissen über den Gebrauch linguistischer Regeln auch im höheren Lebensalter erhalten bleiben (Kempler & Zelinski, 1994; Light, 1993; Schaie, 1994). In der Regel ist deshalb das Sprachverständnis bei älteren gegenüber jüngeren Personen nicht beeinträchtigt. Stellen jedoch die Satzlänge oder die syntaktische Komplexität eines Satzes übermässige Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis, zeigen ältere Personen grössere Verständnisschwierigkeiten als jüngere (Kemper, 1992; Norman, Kemper, Kynette, Cheung & Anagnopoulos, 1991). Bei der Sprachproduktion stellen Wortfindungsstörungen, d.h. Schwierigkeiten beim Wortabruf, die typischen altersbedingten Veränderungen dar (Albert, Heller & Milberg, 1988; Bowles & Poon, 1985). Sie können in der Spontansprache auffallen und werden mit Aufgaben zum konfrontativen Benennen neuropsychologisch erfasst. Dabei zeigt man den Probanden Gegenstände oder Abbildungen von Gegenständen und fordert sie auf, diese zu benennen. Auch mit Aufgaben der verbalen Flüssigkeit können die Schwierigkeiten beim Abrufen von Wörtern aus den lexikalisch-semantischen Wissensstrukturen festgestellt werden. Bei diesen Aufgaben müssen innerhalb eines beschränkten Zeitraums, meist während einer oder drei Minuten, Wörter nach einem bestimmten Kriterium aufgezählt werden. Bei der semantischen Flüssigkeit sollen Wörter genannt werden, die zu einer festgelegten Kategorie (z.B. Tiere) gehören. Bei der phonematischen Flüssigkeit müssen Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben aufgezählt werden. Verschiedene Studien zeigten, dass ältere Personen weniger Wörter generieren als jüngere, wobei der Effekt bei der semantischen Flüssigkeit grösser ist als bei der phonematischen (Albert et al., 1988; Borod, Goodglass & Kaplan, 1980; Gladsjo, Miller & Heaton, 1999; Tomer & Levin, 1993; Troyer, 2000).

Bekannterweise können im Alter auch Hör- und Sehverluste zu Beeinträchtigungen der verbalen Kommunikation sowie des Lesens und Schreibens führen. Dank Hör- und Sehhilfen kann dem jedoch heutzutage oft entgegengewirkt werden.

2.4 Exekutive Funktionen

Die exekutiven Funktionen sind ein Sammelbegriff für alle mentalen Prozesse höherer Ordnung, die einem Individuum planmässiges, zielgerichtetes und effektives Handeln ermöglichen. Dies umfasst Funktionen wie Antizipation, Planung, Handlungsinitiierung,

Sequenzierung und Zielüberwachung, Koordinierung von Informationen und Prozessen sowie kognitive Flexibilität resp. Umstellungsfähigkeit (Kessler & Kalbe, 2000; Matthes-von Cramon & von Cramon, 2000). Die exekutiven Funktionen sind auch an inhibitorischen Mechanismen beteiligt, d.h. sie helfen, auf handlungsrelevante Informationen zu fokussieren, und hemmen für eine bestimmte Handlungssituation unangemessene Reaktionen.

Die verbreitetsten neuropsychologischen Testverfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen sind der Wisconsin Card Sorting Test (Grant & Berg, 1948; Nelson, 1976), der Trail Making Test (Reitan, 1958), das Turm-von-Hanoi-Problem, Tests zur Konzeptbildung und verbale Flüssigkeitsaufgaben. In solchen Tests erbringen ältere Personen konsistent schlechtere Leistungen als jüngere (Brennan, Welsh & Fisher, 1997; Fristoe, Salthouse & Woodard, 1997; Levine, Stuss & Milberg, 1995; Wang, 1987). Altersbedingte Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen können sich in verstärkt routinemässigem Handeln, Widerwillen gegen Veränderungen, reduzierter kognitiver Flexibilität und mangelnder Initiative und Aktivität äussern (Grigsby, Kaye & Robbins, 1995).

2.5 Visuospatiale Fähigkeiten

Visuospatiale Fähigkeiten ermöglichen uns unter anderem, Objekte anhand einer Vorlage oder aus dem Gedächtnis zu zeichnen, die räumlichen Proportionen zwischen verschiedenen Objekten abzuschätzen und Stadtpläne oder Strassenkarten zu lesen und zu benutzen (Woodruff-Pak, 1997). Diese Fähigkeiten werden gewöhnlich mit visuellen Perzeptionsaufgaben wie dem Erkennen fragmentierter oder eingebetteter Bilder und mit visuokonstruktiven Aufgaben wie dem Abzeichnen von Figuren getestet. In mehreren Studien wurden in solchen Aufgaben altersassoziierte Leistungsbeeinträchtigungen nachgewiesen (Capitani, Sala, Lucchelli, Soave & Spinnler, 1988; La Rue, 1992; Woodruff-Pak, 1997). Deutliche Leistungsabnahmen wurden im Mosaiktest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene HAWIE-R (Tewes, 1991; Wechsler, 1981) beobachtet, einem Test, der zugleich visuoperzeptuelle und visuokonstruktive Fähigkeiten verlangt (La Rue, 1992).

2.6 Intelligenz

Auf einer bereichsübergreifenden Ebene können die altersbedingten Veränderungen der allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten mit dem von Cattell und Horn (Cattell, 1963; Horn & Cattell, 1967) entwickelten Intelligenzkonzept gut beschrieben werden. Sie

unterscheiden zwischen fluider und kristalliner Intelligenz. Zur fluiden Intelligenz zählen grundlegende Prozesse der Informationsverarbeitung sowie die Geschwindigkeit und Genauigkeit, mit der diese Operationen ausgeführt werden können. Die kristalline Intelligenz hingegen ist ein Ausdruck der Bestände an Handlungs- und Faktenwissen, die sich ein Individuum im Laufe des Lebens aneignet. Wiederholt konnte festgestellt werden, dass Leistungen der kristallinen Intelligenz bis ins hohe Alter erhalten bleiben und teilweise sogar noch gesteigert werden können, Leistungen der fluiden Intelligenz hingegen bereits ab dem frühen Erwachsenenalter allmählich abnehmen (für einen Überblick siehe La Rue, 1992). Deshalb können ältere Personen ihr Wissen behalten, resp. erweitern und Routinehandlungen ohne Schwierigkeiten durchführen (kristalline Intelligenz), währenddessen sie neue Umweltreize langsamer verarbeiten und bei der flexiblen Adaption an neue Situationen zunehmend mehr Mühe haben (fluide Intelligenz).

2.7 Erklärungsmodelle für altersbedingte kognitive Veränderungen

Es sind verschiedene Erklärungsansätze entwickelt worden, um die oben beschriebenen kognitiven Veränderungen im Alter zu erklären. Craik und Byrd (1982) zum Beispiel postulieren, dass im Alter die kognitiven Verarbeitungsressourcen abnehmen, beziehungsweise - in der Terminology von Baddeley (1986) - dass eine verringerte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses für die altersassoziierten Leistungseinbußen verantwortlich sei. Das bekannteste und am meisten akzeptierte Erklärungsmodell ist jedoch die Theorie der Abnahme der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Birren, 1974; Salthouse, 1991, 1996). Salthouse (1996) geht davon aus, dass sich die Geschwindigkeit, mit der mentale Operationen ausgeführt werden, im Alter zunehmend verringert. Dies führt zum einen dazu, dass die kognitiven Operationen in der verfügbaren Zeit nicht erfolgreich ausgeführt werden können. Zum anderen hat es zur Folge, dass die Produkte früherer Schritte des Verarbeitungsprozesses nicht mehr verfügbar sind, wenn sie bei der Ausführung späterer Schritte benötigt werden. Salthouse (1996) konnte zeigen, dass ein grosser Teil der alterskorrelierten Varianz bei verschiedenen kognitiven Aufgaben durch einfache Masse der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (schnelle perzeptuelle identisch-vs.-verschieden Vergleiche bei Paaren von Ziffern, Buchstabenketten oder Symbolen) erklärt werden kann. Dieses Erklärungsmodell erweitert dasjenige von Craik und Byrd (1982), da auch eine verminderte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses auf eine verlangsamte kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zurückgeführt werden kann (Salthouse, 1992).

Weshalb die Verarbeitungsgeschwindigkeit im Alter abnimmt, ist bis heute nicht geklärt. Salthouse (1996) nimmt an, dass neurophysiologische Mechanismen die Effizienz des zentralen Nervensystems reduzieren. Beispielsweise könnte eine Geschwindigkeitsabnahme bei der Signalübertragung auf neuronalen Bahnen oder eine verzögerte Signalübertragung bei Verbindungen zwischen Neuronen der Verlangsamung zugrunde liegen. Woodruff-Pak (1997) kommt in ihrer Übersicht über den aktuellen Forschungsstand zum Schluss, dass die Abnahme der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit durch eine Veränderung der Funktionsweise des zentralen Nervensystems bedingt ist. Wahrscheinlich summieren sich Verzögerungen bei der synaptischen Signalübertragung. Dabei könnten auch altersbedingte Veränderungen in den Neurotransmittersystemen eine Rolle spielen.

Im Rahmen der Berliner Altersstudie fanden Lindenberger und Baltes (1994) eine starke Beziehung zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der sensorischen Funktionsfähigkeit. Sie konnten sogar zeigen, dass ein Grossteil der alterskorrelierten Varianz in verschiedenen kognitiven Tests (z.B. Verarbeitungsgeschwindigkeit, allgemeines Abstraktionsvermögen, Gedächtnis, allgemeines Wissen, verbale Flüssigkeit) durch Unterschiede in sensorischen Funktionen (Sehschärfe, Gehör) erklärt wurde. Da die sensorischen Funktionen einen allgemeinen Index der neurobiologischen Architektur darstellen, schliessen sie, dass sowohl die sensorische als auch die kognitive Funktionsfähigkeit durch das biologische Altern des Gehirns bestimmt wird.

Die beschriebenen kognitiven Veränderungen im Alter und die dazu entwickelten Erklärungsansätze mögen ein vorwiegend negatives Bild auf die kognitive Leistungsfähigkeit im Alter werfen. Es ist jedoch bekannt, dass trotz eines allgemeinen Leistungsverlusts eine grosse interindividuelle Varianz hinsichtlich der beobachteten Leistungen besteht (Smith & Baltes, 1996), was auch unter dem Konzept des "differentiellen Alterns" beschrieben wird (Filipp & Schmidt, 1995). Zudem bewältigt die Mehrheit älterer Personen ihren Alltag selbständig und kompetent, und viele erbringen noch kognitive Leistungen auf hohem Niveau. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass das im Verlauf des Lebens erworbene Fakten- und Handlungswissen lange erhalten bleibt und insbesondere automatisierte prozedurale Fertigkeiten die Bewältigung des Alltags unterstützen.

Des Weiteren haben Längsschnittstudien nachgewiesen, dass gesunde ältere Menschen über mehrere Jahre hinweg stabile kognitive Leistungen zeigen können (Rubin et al., 1998; Small, Stern, Tang & Mayeux, 1999). Ältere Probanden können sich also auf die ungewohnte Testsituation einstellen und ihr Leistungsniveau aufrechterhalten. Small et al. (1999) interpretieren diesen Lerneffekt als implizites Lernen der Fertigkeit,

an neuropsychologischen Tests teilzunehmen (test-taking skills). Diese Interpretation steht auch im Einklang mit den Befunden erhaltener nicht-deklarativer Gedächtnisleistungen.

Baltes und Baltes (1990) schliesslich zeigten mit ihrem Modell der "selektiven Optimierung durch Kompensation", dass ältere Menschen potentielle oder faktische Verluste in gewissen Bereichen ausgleichen können, indem sie in anderen, individuell jeweils spezifischen Bereichen ihre Kompetenzen vertiefen oder zusätzliche erwerben und dadurch ihre Handlungsmöglichkeiten optimieren können.

3. Demenzerkrankungen

Demenzerkrankungen werden definiert als Beeinträchtigungen höherer kognitiver Funktionen (Gedächtnis, Lernfähigkeit, Denken, Urteilsvermögen, Sprache etc.), die durch organisch bedingte Ursachen erworben werden und häufig progredient und irreversibel sind (Zaudig, 1995). Schon in der Antike war dieses Krankheitsbild bekannt, es wurde jedoch erst gegen Ende des 18. Jahrhunderts neu entdeckt und als eine Minderung der intellektuellen Kräfte und der Fähigkeit zu logischem Denken beschrieben. Heute werden Demenzerkrankungen in eine Reihe unterschiedlicher dementieller Syndrome unterteilt. Deren Ursachen können sehr vielfältig sein und reichen von fortschreitenden Hirnabbauprozessen über chronische toxische Einwirkungen auf das Gehirn bis zu einmaligen schweren Hirnerkrankungen (Möller, Laux & Deister, 1996).

In diesem Kapitel wird zuerst ein kurzer Überblick über die Epidemiologie der Demenzerkrankungen gegeben. Als nächstes werden die wichtigsten dementiellen Syndrome vorgestellt. Dabei wird die Demenz vom Alzheimer Typ am ausführlichsten dargestellt, einerseits weil es die häufigste Demenzform ist und andererseits weil sie für die vorliegende Arbeit eine grosse Bedeutung hat. Zuletzt wird schliesslich noch kurz über die therapeutischen Möglichkeiten bei Demenzerkrankungen berichtet.

3.1 Epidemiologie

Demenzerkrankungen zählen heute zu den häufigsten chronischen Krankheiten der älteren Bevölkerung. Es wird geschätzt, dass in der Schweiz etwa 80'000 Personen an einer Demenz leiden (Gutzwiller, 1999; Wettstein, 1999). Bei 60-64jährigen Personen beträgt die Prävalenz 0.3% - 1%, und sie erhöht sich bis auf 42.3% - 68.3% bei über 95jährigen (Fratiglioni, De Ronchi & Agüero-Torres, 1999; Gutzwiller, 1999). Die Prävalenzraten lassen sich mit einer exponentiellen Funktion darstellen: Als Schätzwert gilt, dass sich die Prävalenz von Demenzerkrankungen vom 60. bis zum 95. Lebensjahr etwa alle 5 Jahre verdoppelt (Jorm, Korten & Henderson, 1987; Ritchie, Kildea & Robine, 1992). Die Jahresinzidenzraten schwanken zwischen 0.8‰ und 4.0‰ für die 60-64jährigen und steigen auf 49.8‰ bis 135.7‰ bei den über 95jährigen (Fratiglioni et al., 1999; Jorm & Jolley, 1998; Kawas, Gray, Brookmeyer, Fozard & Zonderman, 2000).

Die häufigste Demenzform ist die Demenz vom Alzheimer Typ. Sie macht etwa 50-70% aller Demenzerkrankungen aus (Bachman et al., 1992; Jorm et al., 1987; Ott et al., 1995; Ritchie et al., 1992). Für die übrigen Demenzformen ist es schwierig, epidemiologische Zahlen zu erhalten. Der Hauptgrund dafür ist wohl, dass die Mehrheit der entsprechenden Diagnosekriterien erst in den letzten zehn Jahren entwickelt wurde,

respektive in dieser Zeit einen starken Wandel erfuhr, und die Datenlage daher noch keine verlässlichen epidemiologischen Aussagen erlaubt.

Die vaskuläre Demenz gilt als zweithäufigste Ursache einer Demenz. Ihr Anteil wird auf 20-30% aller Demenzerkrankungen geschätzt (Fratiglioni et al., 1999). Die Häufigkeit der Demenz gemischter Ätiologie, d.h. die sowohl durch die Alzheimer Krankheit als auch vaskulär bedingt ist, wird mit 10-23% aller dementiellen Syndrome angegeben (Katzman, Lasker & Bernstein, 1988; O'Brien, 1988). Es ist jedoch wahrscheinlich, dass sich mit verbesserten diagnostischen Möglichkeiten der Anteil der reinen vaskulären Demenz zugunsten der gemischten Form verringern wird.

Eine weitere grosse Gruppe ist die frontotemporale Demenz mit einem Anteil von etwa 10% aller Demenzerkrankungen (Clark et al., 1986; Gustafson, 1993). Für die Demenz mit Lewy Körpern sind bisher erst Daten aus Autopsiestudien erhältlich. In diesen wird die Häufigkeit der Demenz mit Lewy Körpern auf 13-25% aller Demenzfälle angegeben (Campbell, Stephens & Ballard, 2001; Drach, Steinmetz, Wach & Bohl, 1997; McKeith et al., 1996). Allerdings muss berücksichtigt werden, dass es sich dabei nicht ausschliesslich um reine Formen der Demenz mit Lewy Körpern handelt, sondern dass gemischte Formen mit zusätzlichen Alzheimer-typischen pathologischen Veränderungen häufig vorkommen. Die übrigen Demenzerkrankungen verteilen sich auf seltenere Formen wie die semantische Demenz, die primär progressive Aphasie, die Demenz mit Silberkörnern, Chorea Huntington, etc.

Wie epidemiologische Studien zeigen, ist das Alter der grösste Risikofaktor für eine Demenzerkrankung. Zudem haben nach heutigem Wissensstand Frauen ein leicht höheres Risiko, an einer Demenz vom Alzheimer Typ zu erkranken, während bei Männern das Risiko für eine vaskuläre Demenz erhöht ist (Katzman & Kawas, 1994). Ferner scheint eine sehr geringe Schulbildung (weniger als sechs Jahre) das Risiko für eine Demenzerkrankung zu verdoppeln (Katzman & Kawas, 1994).

Bei der Demenz vom Alzheimer Typ konnte ein familiär gehäuftes Auftreten festgestellt werden: Verwandte ersten Grades eines Alzheimerpatienten haben ein etwa vierfach erhöhtes Erkrankungsrisiko (Launer et al., 1999; Mendez et al., 1992; Mortimer, 1990). Dies weist auf eine genetische Komponente der Alzheimer Demenz hin. Bis heute sind drei autosomal dominante Mutationen (des Amyloid Vorläufer Proteins APP auf Chromosom 21, des Präsenilins 1 auf Chromosom 14, des Präsenilins 2 auf Chromosom 1) bekannt, die familiäre Formen der Alzheimer Demenz mit frühem Beginn verursachen (Levy-Lahad et al., 1995; Murrell, Farlow, Ghetti & Benson, 1991; Schellenberg et al., 1992). Die familiären Formen machen bei der Alzheimer Krankheit jedoch nur einen kleinen Teil der Fälle aus, denn die Mehrheit der Erkrankungen tritt sporadisch auf. Bei diesen stellt der Apolipoprotein E Status ein Risikofaktor dar. Apolipoprotein E (Apo-E)

ist ein wichtiges Protein, welches die zelluläre Aufnahme und den Abbau der Lipoproteine reguliert und von einem Einzelgen auf Chromosom 19 produziert wird. Der Apo-E Status wird durch die Allelen $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$ bestimmt. Die Allelen-Konstellationen $\epsilon 3/\epsilon 4$ und $\epsilon 4/\epsilon 4$ sind mit einem 2.5-fach, resp. 8-fach erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden (Corder et al., 1993; van Duijn et al., 1994). Nach bisherigen Ergebnissen scheinen des weiteren Schädel-Hirn-Traumen das Risiko, an einer Demenz vom Alzheimer Typ zu erkranken, ungefähr zu verdoppeln (Mortimer et al., 1991).

3.2 Demenz vom Alzheimer Typ

Die Demenz vom Alzheimer Typ wurde 1906 von Alois Alzheimer erstmals klinisch und histopathologisch beschrieben (Alzheimer, 1906) und daher von Kraepelin in der Folge als "Alzheimer'sche Krankheit" benannt (Kraepelin, 1913). Sie zählt zu den primären neurodegenerativen Erkrankungen und fällt klinisch durch einen progressiven Abbau höherer kognitiver Funktionen sowie durch Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen auf (Kessler & Kalbe, 2000). Makroskopisch ist die Alzheimer Demenz durch eine ausgeprägte Hirnatrophie charakterisiert, wobei der temporo-parietale und frontale Kortex sowie die Hippokampusformation besonders betroffen sind (Kretzschmar & Neumann, 2000; Zaudig, 1995). Histopathologisch finden sich extrazellulär neuritische Plaques, die sich aus abnormen β -Amyloidablagerungen zusammensetzen, und intrazellulär neurofibrilläre Tangles, denen hauptsächlich abnorme Tau-Proteinablagerungen zugrunde liegen. Die neurofibrillären Tangles breiten sich im Krankheitsverlauf vom entorhinalen Kortex über das limbische System bis in den Neokortex aus (Kretzschmar & Neumann, 2000). Die neuritischen Plaques und die neurofibrillären Tangles lassen sich bis heute nur neuropathologisch durch eine Autopsie des Gehirns feststellen. Dies bedeutet, dass die definitive Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ erst post-mortem gestellt werden kann (Kessler & Kalbe, 2000). Dementsprechend kann im klinischen Alltag die Diagnose nie mit hundertprozentiger Sicherheit bestimmt werden. Die international verbreitetsten klinischen Diagnosekriterien werden im folgenden Abschnitt vorgestellt.

3.2.1 Diagnosekriterien

Zu den weltweit verbreitetsten diagnostischen Kriterien der Demenz vom Alzheimer Typ zählen diejenigen des *Diagnostischen und Statistischen Manuals Mentaler Störungen*

DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Das *DSM-IV* verlangt folgende Kriterien für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ:

- A) Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich in folgenden Punkten manifestieren:
 - (1) Gedächtnisstörung (beeinträchtigte Fähigkeit, Neues zu lernen oder früher Gelerntes abzurufen)
 - (2) zusätzlich eine (oder mehrere) der folgenden kognitiven Beeinträchtigungen:
 - (a) Aphasie (Sprachstörung)
 - (b) Apraxie (Beeinträchtigung, motorische Handlungen durchzuführen, obwohl die motorischen Fähigkeiten intakt sind)
 - (c) Agnosie (Unfähigkeit, Dinge zu erkennen oder zu identifizieren, obwohl die sensorischen Fähigkeiten intakt sind)
 - (d) Störung der exekutiven Funktionen (d.h. Planen, Organisieren, Abstraktionsvermögen)
- B) Die kognitiven Defizite der Kriterien A1 und A2 verursachen signifikante Beeinträchtigungen der sozialen und/oder beruflichen Tätigkeiten und stellen einen deutlichen Verlust prämorbidier Fähigkeiten dar.
- C) Der Verlauf ist charakterisiert durch einen schleichenden Beginn und eine kontinuierliche kognitive Verschlechterung.
- D) Die kognitiven Defizite sind nicht verursacht durch:
 - (1) andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die fortschreitende Defizite des Gedächtnisses und der Kognition verursachen (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankungen, M. Parkinson, Chorea Huntington, subdurales Hämatom, Normaldruck-Hydrocephalus, Gehirntumor)
 - (2) systemische Erkrankungen, die zu einer Demenz führen können (z.B. Hypothyreose, Vitamin-B12-Mangel, Folsäuremangel, Niazinmangel, Neurosyphilis, HIV-Infektion)
 - (3) substanzinduzierte Erkrankungen
- E) Die Defizite treten nicht nur im Rahmen eines Delirs auf.
- F) Die Beeinträchtigungen werden nicht erklärt durch eine Störung der Achse I (z.B. Major Depression, Schizophrenie).

Sehr ähnlich, aber bezüglich der kognitiven Defizite weniger klar lauten die Kriterien der *Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen ICD-10* (Weltgesundheitsorganisation WHO, 1991). Die klinisch-diagnostischen Kriterien der ICD-10 beinhalten eine "Abnahme des Gedächtnisses und des Denkvermögens mit beträchtlicher Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens". Auch sie verlangen einen schleichenden

Beginn mit langsamer Verschlechterung und nennen mit den Punkten D), E) und F) des DSM-IV vergleichbare Ausschlusskriterien.

Weitere international, v.a. im Forschungsbereich häufig verwendete Diagnosekriterien sind diejenigen des *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke NINCDS* und der *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association ADRDA* (McKhann et al., 1984). Sie sind sehr umfassend und präzise operationalisiert und werden in Tabelle 3.1 in abgekürzter Form dargestellt. Im Gegensatz zu DSM-IV und ICD-10 unterscheiden die NINCDS-ADRDA Kriterien nach dem Grad der diagnostischen Sicherheit zwischen einer möglichen, einer wahrscheinlichen und einer definitiven Demenz vom Alzheimer Typ. Die wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer Typ entspricht den Kriterien für die Alzheimer Krankheit von DSM-IV und ICD-10, und die definitive Diagnose erfolgt erst post-mortem durch den Nachweis eines Alzheimer-typischen histopathologischen Befundes.

Zusammenfassend wird folgendes festgehalten: Sowohl NINCDS-ADRDA, als auch DSM-IV und ICD-10 verlangen in ihren Kriterien für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ den Nachweis einer Verschlechterung im Bereich des Gedächtnisses sowie zusätzlich in mindestens einer weiteren höheren kognitiven Funktion. Diese Defizite beginnen schleichend, verschlechtern sich kontinuierlich und führen zu Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens. Ausserdem muss in allen drei Diagnosekriterien ausgeschlossen werden, dass diese Symptome durch eine andere systemische oder zerebrale Erkrankung verursacht sind.

Ergänzend werden nachfolgend noch die klinisch sehr sinnvollen Kriterien für die Schweregradeinteilung der Demenz nach dem DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987) aufgeführt. Sie richten sich nach dem Grad der Pflegebedürftigkeit eines Patienten.

- Leicht: Obwohl Arbeit und soziale Aktivitäten deutlich beeinträchtigt sind, bleibt die Fähigkeit, unabhängig zu leben - mit entsprechender persönlicher Hygiene und intaktem Urteilsvermögen - erhalten.
- Mittel: Eine selbständige Lebensführung ist mit Schwierigkeiten möglich, ein gewisses Ausmass an Aufsicht ist erforderlich.
- Schwer: Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind derart beeinträchtigt, dass eine kontinuierliche Aufsicht benötigt wird, z.B. kann minimale persönliche Hygiene nicht aufrechterhalten werden. Es besteht weitgehende Inkohärenz oder Mutismus.

Tabelle 3.1

NINCDS-ADRDA Kriterien für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ (McKhann et al., 1984) (abgekürzt).

- I. Die klinischen Diagnosekriterien einer *wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer Typ* beinhalten:
 - klinisch festgestellte Demenz, die durch die Mini Mental State Examination (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) oder vergleichbare Verfahren gestützt und durch neuropsychologische Tests bestätigt wird;
 - Defizite in zwei oder mehr kognitiven Bereichen;
 - progressive Verschlechterung von Gedächtnisfunktionen und anderen kognitiven Funktionen;
 - keine Bewusstseinsstrübung;
 - Krankheitsbeginn zwischen 40. und 90. Lebensjahr, meistens nach dem 65. Lebensjahr;
 - fehlende systemische oder zerebrale Erkrankungen, die direkt oder indirekt für die fortschreitenden Defizite von Gedächtnis und anderen kognitiven Funktionen verantwortlich sein könnten.
 - II. Die Diagnose wird erhärtet durch:
 - progressive Verschlechterung von spezifischen kognitiven Funktionen, z.B. Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie);
 - Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten und Veränderungen des Verhaltens;
 - ähnliche Erkrankungen in der Familienanamnese, v.a. wenn sie durch eine neuropathologische Untersuchung bestätigt wurden;
 - Laboruntersuchungen: normaler Liquor; normales oder unspezifisch verändertes EEG; mit bildgebenden Untersuchungen dokumentierte progressive zerebrale Atrophie.
 - III. Mit der Diagnose vereinbare klinische Symptome (nach Ausschluss anderer Demenzursachen):
 - Phasen von Stillstand im Krankheitsverlauf
 - Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Halluzinationen, plötzliche verbale, emotionale oder physische Ausbrüche, Störungen von Sexualfunktionen, Gewichtsverlust;
 - andere neurologische Störungen, besonders in fortgeschrittenen Krankheitsstadien
 - epileptische Anfälle in fortgeschrittenen Krankheitsstadien
 - altersentsprechend normale Bildgebung.
 - IV. Symptome, die die Diagnose unwahrscheinlich machen:
 - plötzlicher Krankheitsbeginn;
 - fokale neurologische Zeichen im Frühstadium der Erkrankung;
 - epileptische Anfälle oder Gangstörung im Frühstadium der Erkrankung.
 - V. Klinische Diagnose einer *möglichen Demenz vom Alzheimer Typ*:
 - feststellbare Demenz, aber keine anderen neurologischen, psychiatrischen oder systemischen Erkrankungen, die eine Demenz verursachen könnten; Vorliegen atypischer Formen bzgl. Krankheitsbeginn, klinischem Erscheinungsbild oder Verlauf;
 - Vorliegen einer weiteren systemischen oder zerebralen Erkrankung, die nicht als Ursache der Demenz betrachtet wird;
 - Verwendung in Forschungsuntersuchungen bei Auftreten eines einzelnen, progressiven, schweren kognitiven Defizits, für das keine andere Ursache festgestellt werden kann.
 - VI. Diagnosekriterien einer *definitiven Demenz vom Alzheimer Typ*:
 - klinische Kriterien für eine wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer Typ sind erfüllt und
 - histopathologischer Befund von Biopsie oder Autopsie des Gehirns typisch für Demenz vom Alzheimer Typ.
-

3.2.2 Neuropsychologie der Demenz vom Alzheimer Typ

Die Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen spielen - wie oben beschrieben - bei der klinischen Manifestation der Demenz vom Alzheimer Typ und dementsprechend auch bei der Diagnosestellung eine wesentliche Rolle. In den folgenden Abschnitten werden daher neuropsychologische Forschungsbefunde zu Veränderungen der kognitiven Funktionen bei der Alzheimer Krankheit ausführlich dargestellt. Der Reihe nach werden die Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, exekutive Funktionen, visuospatiale Fähigkeiten und Praxis behandelt.

3.2.2.1 Gedächtnis

Gedächtnisdefizite stellen bei der Demenz vom Alzheimer Typ das Kernsymptom dar und sind daher auch Bestandteil in allen diagnostischen Kriterien (Kertesz & Mohs, 1999). Hauptsächlich betroffen ist das deklarative Gedächtnis, und zwar sowohl das episodische als auch das semantische Gedächtnis. Der Beginn der Gedächtnisstörungen ist schleichend, der Verlauf progredient (Zec, 1993).

Das episodische Gedächtnis ist bei der Demenz vom Alzheimer Typ als erstes beeinträchtigt (Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen & Tangalos, 1994; Welsh, Butters, Hughes, Mohs & Heyman, 1992; Welsh, Butters, Hughes, Mohs & Heyman, 1991), wobei in der Regel das verbale und das nonverbale Gedächtnis betroffen sind (Kertesz & Mohs, 1999). Besonders bezeichnend sind deutlich reduzierte mittel- und längerfristige Behaltensleistungen. In neuropsychologischen Tests zum episodischen Gedächtnis, z.B. beim Lernen einer Liste von Wörtern (verbales Gedächtnis) oder von Figuren (nonverbales Gedächtnis) zeigen Alzheimerpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen schon in sehr frühen Erkrankungsstadien unterdurchschnittliche Leistungen. Als besonders sensitiv erwiesen haben sich Tests zum verzögerten Abruf zuvor gelernter Informationen (Welsh et al., 1991; Zec, 1993). Die Fähigkeit, neue Informationen zu lernen und über einen längeren Zeitraum zu behalten, ist zunehmend reduziert, und schon in einem mittleren Schweregrad sind in entsprechenden Gedächtnistests floor-Effekte beobachtbar (Welsh et al., 1992). In frühen Erkrankungsstadien können sich die Patienten nicht mehr an kürzlich gelernte oder erlebte Dinge erinnern, während Erinnerungen aus dem Kindes- und Jugendalter erhalten bleiben. Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung können sich die Patienten jedoch auch daran nicht mehr erinnern.

Es gibt viele Befunde, die zeigen, dass auch Hinweisreize die Erinnerungsleistung von Alzheimerpatienten im Gegensatz zu gesunden älteren Personen nicht wesentlich verbessern und dass auch beim Wiedererkennen verminderte Leistungen feststellbar sind. Dies weist darauf hin, dass die beeinträchtigten Gedächtnisleistungen nicht in erster

Linie durch Schwierigkeiten beim Abrufen gelernter Informationen verursacht sind, sondern auf ein Speicherdefizit zurückzuführen sind, d.h. dass die Informationen ungenügend enkodiert werden.

Bei der Analyse der verbalen Lernkurve, insbesondere der seriellen Positionseffekte, wurde festgestellt, dass Alzheimerpatienten gewöhnlich einen normalen oder nur leicht verminderten recency-Effekt zeigen, währenddessen der primacy-Effekt deutlich reduziert ist (Gainotti & Marra, 1994; Miller, 1971; Monsch, 2001; Morris & Baddeley, 1988; Spinnler, Della Sala, Bandera & Baddeley, 1988; Wilson, Bacon, Fox & Kaszniak, 1983). Das heisst, dass sie sich oft an die zuletzt präsentierten Begriffe einer Wortliste erinnern, im Vergleich zu Kontrollpersonen jedoch die zuerst präsentierten Wörter schlechter behalten können. Calabrese (2000) deutet den erhaltenen recency-Effekt als Hinweis auf die Intaktheit der Gedächtnisspanne und den fehlenden primacy-Effekt als Zeichen einer reduzierten Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die unmittelbare Gedächtnisspanne für Zahlen, Wörter oder Buchstaben im Gegensatz zum episodischen Gedächtnis im Frühstadium der Demenz vom Alzheimer Typ erhalten (Martin, Brouwers, Cox & Fedio, 1985; Perry, Watson & Hodges, 2000; Weingartner, Grafman, Boutelle, Kaye & Martin, 1983) oder nur wenig beeinträchtigt (Corkin, 1982; Spinnler et al., 1988) zu sein scheint. Sind die Aufgaben jedoch komplexer und stellen somit höhere Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis, können bei Alzheimerpatienten deutliche Leistungsbeeinträchtigungen festgestellt werden (vgl. Morris, 1994).

Bereits zu Beginn ihrer Erkrankung, jedoch in der Regel erst nach dem Auftreten der ersten episodischen Gedächtnisstörungen, werden bei Alzheimerpatienten auch Defizite im semantischen Gedächtnis beobachtet. Im Alltag fallen die Einbussen meist in Form von zunehmenden Wortfindungsstörungen auf.

Neuropsychologisch erfasst werden diese Beeinträchtigungen mit Aufgaben zum Benennen, zum Generieren von Wortdefinitionen, zur verbalen Flüssigkeit sowie mit Bild-Bild-Matching-Aufgaben (Hodges & Patterson, 1995). Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ weisen beim Benennen im Vergleich zu Kontrollpersonen unterdurchschnittliche Leistungen auf. Sie machen dabei vor allem sprachliche, selten perzeptuelle Fehler (Martin & Fedio, 1983), und es werden mehr semantisch-übergeordnete (z.B. Musikinstrument statt Flöte) und semantisch-assoziative Fehler (z.B. Ägypten statt Pyramide) beobachtet als bei Kontrollpersonen (Hodges, Salmon & Butters, 1991). Des Weiteren zeigen Alzheimerpatienten beim Benennen weniger typischer Exemplare grössere Schwierigkeiten als bei typischen Exemplaren (Hodges, Salmon & Butters, 1992; Shuttleworth & Huber, 1988).

Bei Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit produzieren Patienten weniger Wörter als Kontrollpersonen. Zudem ist die semantische im Vergleich zur phonematischen Flüssigkeit in früheren Stadien meist überproportional beeinträchtigt (z.B. Barr & Brandt, 1996; Monsch et al., 1992; Monsch et al., 1994).

Die Art der Defizite des semantischen Gedächtnisses bei Alzheimerpatienten führte zur Hypothese, dass das semantische Gedächtnis im Verlauf der Alzheimer Krankheit zunehmend geschädigt wird und es letztlich zu einem Zusammenbruch der semantischen Wissensstrukturen kommt (z.B. Chertkow & Bub, 1990; Hodges et al., 1992; Martin & Fedio, 1983; Salmon, Butters & Chan, 1999). Diese Ansicht ist allerdings nicht unbestritten. Es gibt auch Forscher, die der Meinung sind, dass die Beeinträchtigungen durch einen erschwerten Zugang zum semantischen Gedächtnis verursacht sind (Nebes & Brady, 1990; Ober & Shenaut, 1988).

Im Alltag äussern sich die Gedächtnisprobleme von Alzheimerpatienten auf verschiedene Weise. Häufig berichtet wird, dass sie immer wieder die gleichen Fragen stellen und dieselben Geschichten erzählen. Sie vergessen Namen von Personen, den Inhalt von Gesprächen, Ereignisse des vergangenen Tages, halten vereinbarte Termine nicht ein, vergessen, ihre Medikamente einzunehmen. Oft lassen sie auch begonnene Aufgaben unbeendet liegen, da sie nach einer Unterbrechung nicht mehr wissen, was sie zuvor gerade gemacht hatten. Dies kann zuweilen gefährliche Folgen haben, z.B. wenn ein Patient sich etwas kochen möchte, dabei unterbrochen wird oder sich einer anderen Aufgabe zuwendet, während der Kochherd immer noch angeschaltet ist. Wenn Alzheimerpatienten sich nicht mehr daran erinnern, wo sie bestimmte Gegenstände hingelegt haben, kann dies dazu führen, dass sie überzeugt davon sind, bestohlen worden zu sein.

Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Vergessensrate zu: Zu Beginn werden Ereignisse vor einigen Tagen vergessen, dann diejenigen des Vortages. Mit der Zeit können sich die Patienten auch nicht mehr an einige Stunden zurückliegende Erlebnisse erinnern, und schliesslich auch nicht mehr an einige Minuten zurückliegende. Mit dem Erinnern von Namen verläuft es ähnlich. Zuerst werden Namen von entfernten Bekannten vergessen, dann von Freunden und Bekannten, und schliesslich von nahen Angehörigen wie Ehepartner, Kinder, Geschwister. In späteren Erkrankungsstadien werden auch stark überlernte und weit zurückliegende Ereignisse vergessen wie der eigene Geburtstag, der Beruf, die besuchten Schulen und der eigene Name (Zec, 1993).

Im Gegensatz zu den deklarativen Gedächtnisinhalten bleiben die nicht-deklarativen Gedächtnisleistungen bei der Demenz vom Alzheimer Typ auch in fortgeschrittenen Stadien relativ gut erhalten. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass bei Alzheimer-

patienten die Fähigkeit zu prozeduralem Lernen erhalten war und sie die neu erworbenen Fähigkeiten auch über einen längeren Zeitraum behalten konnten (Deweert et al., 1994; Gabrieli, Corkin, Mickel & Growdon, 1993; Heindel, Salmon, Shults, Walicke & Butters, 1989).

Für das perzeptuelle Priming wurden bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ die gleichen Primingeffekte nachgewiesen wie bei gesunden Kontrollpersonen (Keane, Gabrieli, Growdon & Corkin, 1994). Das semantische Priming hingegen ist bei Alzheimerpatienten gegenüber Kontrollpersonen reduziert (Glosser & Friedman, 1991; Salmon, Shimamura, Butters & Smith, 1988), - ein Befund, der auf eine Schädigung der semantischen Wissensstrukturen hinweist. Uneinheitlich sind die Ergebnisse hinsichtlich des lexikalischen Primings. Manche Autoren berichten von verminderten lexikalischen Primingeffekten bei Alzheimerpatienten (Heindel et al., 1989; Salmon et al., 1988), andere konnten erhaltene Primingeffekte nachweisen (Deweert et al., 1994; Glosser & Friedman, 1991). Es ist zu vermuten, dass beim lexikalischen Priming das gewählte Untersuchungsparadigma einen grossen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Möglich wäre, dass bei Alzheimerpatienten eher lexikalische Primingeffekte nachgewiesen werden können, wenn die gestellte Aufgabe nur geringe Anforderungen an die Struktur des semantischen Gedächtnisses stellt.

3.2.2.2 Aufmerksamkeit

Wie schon in Kapitel 2.2 beschrieben, ist die Aufmerksamkeit ein sehr komplexes Konstrukt, das ein breites Spektrum von Teilleistungen umfasst. Deshalb wird die bereits dort vorgenommene Einteilung der Aufmerksamkeit in die Bereiche selektive Aufmerksamkeit, Daueraufmerksamkeit und geteilte Aufmerksamkeit auch für die Darstellung der Aufmerksamkeitsleistungen von Alzheimerpatienten beibehalten.

Studien, in denen verschiedene Aspekte der selektiven Aufmerksamkeit untersucht wurden, weisen darauf hin, dass diese schon in einem frühen Erkrankungsstadium beeinträchtigt ist. Zwar können Alzheimerpatienten ihre Aufmerksamkeit auf einen bestimmten Stimulus fokussieren (focusing), aber ihre Fähigkeit, die Aufmerksamkeit von einem Reiz loszulösen (disengaging) und auf einen anderen zu verlagern (shifting), ist im Vergleich zu Kontrollpersonen eingeschränkt. Dies konnte sowohl bei Studien beobachtet werden, in denen die Probanden ihre Aufmerksamkeit örtlich verschieben mussten (Parasuraman, Greenwood, Haxby & Grady, 1992), als auch bei solchen, in denen sie sie innerhalb desselben Stimulus einem anderen Merkmal zuwenden mussten (Filoteo et al., 1992).

Zu wenig untersucht wurde im Vergleich zu anderen Aufmerksamkeitsbereichen die Daueraufmerksamkeit. Die vorhandenen Befunde weisen darauf hin, dass bei frühen Alzheimerpatienten die Daueraufmerksamkeit erhalten ist (Nebes & Brady, 1993; Lines et al., 1991), d.h. die Reaktionszeit nimmt mit zunehmender Dauer der Aufgabe in vergleichbarem Umfang zu wie bei Kontrollpersonen.

Bei Untersuchungen zur geteilten Aufmerksamkeit bei Alzheimerpatienten wurden meist Dual-Task-Aufgaben verwendet, d.h. die Probanden mussten gleichzeitig zwei verschiedene Aufgaben ausführen. Solange die zwei Aufgaben einzeln durchgeführt wurden, waren die Leistungen der Patienten in der Mehrheit der Studien vergleichbar mit denjenigen der Kontrollpersonen. Sobald die beiden Aufgaben jedoch gleichzeitig bewältigt werden mussten, zeigte sich bei den Patienten gegenüber den Kontrollpersonen eine überproportionale Leistungsabnahme (Baddeley, Bressi, Della Sala, Logie & Spinnler, 1991; Perry & Hodges, 1999). In einer praktisch orientierten Studie konnten Camicioli, Howieson, Lehman und Kaye (1997) nachweisen, dass Patienten mit einer Alzheimer Demenz im Vergleich zu gesunden älteren Probanden überdurchschnittlich langsamer laufen, wenn sie zugleich eine Wortflüssigkeitsaufgabe ausführen müssen. Zudem fanden Baddeley et al. (1991) in einer Längsschnittstudie, in der sie auch den Schwierigkeitsgrad der einzelnen Aufgaben variierten, keine Interaktion zwischen Leistungsabnahme und Schwierigkeitsgrad. Das bedeutet, dass die überproportionale Leistungsverminderung der Alzheimerpatienten nicht in erster Linie vom Schwierigkeitsgrad abhängt, sondern davon, ob eine Aufgabe alleine oder zwei Aufgaben simultan ausgeführt werden müssen. Unklar geblieben ist allerdings bisher, ab welchem Erkrankungsstadium die geteilte Aufmerksamkeit beeinträchtigt ist. So fanden Greene, Hodges und Baddeley (1995) sowie Perry et al. (2000) in ihren Untersuchungen, dass bei sehr frühen Alzheimerpatienten die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit noch erhalten war. Unbestritten ist jedoch, dass sie bei der Mehrheit der Patienten mit einer Alzheimer Demenz mittleren Grades vermindert ist und dass die Leistungseinbußen mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung grösser werden (Baddeley et al., 1991).

3.2.2.3 Sprache

Je nach Erkrankungsstadium weisen Alzheimerpatienten mittelgradige bis schwere Sprachstörungen auf. Wie schon die oben behandelten Hirnleistungsbereiche muss man bei der Demenz vom Alzheimer Typ jedoch auch die sprachlichen Leistungen differenziert betrachten. So bleiben phonologische und syntaktisch-grammatikalische Aspekte der Sprache im Krankheitsverlauf lange bewahrt (La Rue, 1992; Zec, 1993).

Im frühen Stadium zeigen die Patienten einen intakten Sprechfluss und eine unauffällige Artikulation, und sie können einen vorgedachten Satz nachsprechen. Unauffällig sind in frühen bis mittleren Stadien auch die Prosodie und das laute Vorlesen (Appell, Kertesz & Fisman, 1982; Cummings, Benson, Hill & Read, 1985). Diese lange erhaltenen Sprachbereiche ermöglichen den Patienten oft, eine Fassade aufrechtzuerhalten und somit ihre Erkrankung zu verbergen (Calabrese, 2000).

Im Gegensatz dazu ist der Bereich der Semantik schon in frühen Stadien beeinträchtigt, was sich insbesondere in der Wortwahl und in Wortfindungsstörungen äußert und sich in verminderten Leistungen bei Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit und zum Benennen niederschlägt (vgl. auch Kap. 3.2.2.1). Oft können allerdings häufig gebräuchliche Objekte ohne Mühe benannt werden, und die Benennungsschwierigkeiten fallen erst bei Wörtern mit geringerer Häufigkeit in der Sprache auf (Appell et al., 1982; Cummings et al., 1985). Ein weiteres Zeichen für die Wortfindungsstörungen sind semantische Paraphrasen und Umschreibungen; im weiteren Krankheitsverlauf kann es auch zur Bildung von Neologismen kommen (Appell et al., 1982; Bayles, 1982).

Das Sprachverständnis ist zu Beginn der Demenz vom Alzheimer Typ ziemlich gut erhalten. Beim Verständnis von komplexeren Sätzen und Sprachinhalten (z.B. beim Gebrauch von Inferenzen, beim Verständnis von komparativen oder kausalen Beziehungen) können allerdings auch schon in frühen Stadien Beeinträchtigungen festgestellt werden (Kertesz & Mohs, 1999). Im Verlauf der Erkrankung nehmen die Verständnisprobleme zu.

Zwar ist, wie oben beschrieben, die grammatische Struktur der Sprache von Alzheimerpatienten lange intakt und der Sprechfluss unauffällig, ihre Spontansprache wird jedoch als inhaltsarm und vage beschrieben (Zec, 1993). In späten Stadien der Erkrankung werden immer weniger spontane Sprachäußerungen beobachtet, und es treten vermehrt nicht-sprachliche Äußerungen, Echolalien, Perseverationen und Palilalien auf (Appell et al., 1982; Kertesz & Mohs, 1999).

Was die Sprachpragmatik betrifft, so berichten Kertesz und Mohs (1999), dass Alzheimerpatienten die Sprache nicht mehr in gleichem Masse wie Kontrollpersonen als kognitives Werkzeug einsetzen, d.h. als Mittel zur Kommunikation, um Informationen zu erhalten, Handlungen zu steuern etc.

3.2.2.4 Exekutive Funktionen

Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ sind in einer ganzen Reihe von Aufgaben beeinträchtigt, die als Tests der exekutiven Funktionen gelten (Binetti et al., 1996; Bhutani, Montaldi, Brooks & McCulloch, 1992; Collette, Van der Linden & Salmon, 1999), wie beispielsweise dem Wisconsin Card Sorting Test, dem Trail Making Test und Aufgaben der verbalen Flüssigkeit. Vorwiegend sind diejenigen exekutiven Funktionen reduziert, welche kognitive Flexibilität und die gleichzeitige Manipulation von Informationen verlangen (Lafleche & Albert, 1995). Die Studie von Collette et al. (1999) zeigte anhand einer Faktorenanalyse zudem, dass die bei Alzheimerpatienten gefundenen Defizite auf zwei Bereiche der exekutiven Funktionen zurückgeführt werden können: Alzheimerpatienten bekunden Mühe, vorherrschende Reaktionen zu hemmen und das simultane Speichern und Weiterverarbeiten von Informationen zu koordinieren.

Grady et al. (1988) fanden in einer Längsschnittstudie, dass exekutive Dysfunktionen im Krankheitsverlauf nach den Beeinträchtigungen des episodischen Gedächtnisses auftraten, jedoch vor den sprachlichen und visuospatialen Störungen. In Querschnittstudien kamen Reid et al. (1996), Lafleche und Albert (1995) und Binetti et al. (1996) zu vergleichbaren Ergebnissen.

Im Alltag zeigen sich die exekutiven Dysfunktionen von Alzheimerpatienten auf eindrückliche Weise. Schon in einem frühen Erkrankungsstadium haben sie Mühe beim Auswählen und Anziehen passender Kleidungsstücke, beim Einkaufen, bei der Planung und Zubereitung einer Mahlzeit, beim Planen und Organisieren eines Ausflugs etc. (Perry & Hodges, 1999).

3.2.2.5 Visuospatiale Fähigkeiten

Visuospatiale Defizite, d.h. Beeinträchtigungen der visuoperzeptuellen und visuo-konstruktiven Fähigkeiten, sind im Frühstadium der Alzheimer Demenz nicht immer feststellbar, treten jedoch in der Regel spätestens in den mittleren Stadien der Erkrankung auf (Cummings & Benson, 1992). Alzheimerpatienten fällt es in der Regel schwer, dreidimensionale Figuren abzuzeichnen, und oft bereitet es ihnen auch grosse Mühe, zweidimensionale Objekte zu kopieren (Henderson, Mack & Williams, 1989). Häufig beobachtet wird bei Alzheimerpatienten das sogenannte "Closing-in" Phänomen: Bei Aufgaben zum Abzeichnen haben sie die Tendenz, in die Vorlage hineinzuzichnen, anstatt eine alleinstehende Figur unter oder neben der Vorlage zu zeichnen (Gainotti, Parlato, Monteleone & Carlomagno, 1992). Ab dem mittleren, z.T. auch schon im frühen Erkrankungsstadium, zeigen Alzheimerpatienten auch im Mosaiktest des HAWIE-R unterdurchschnittliche Leistungen (Berg et al., 1984; Storandt, Botwinick, Danziger, Berg & Hughes, 1984).

Beeinträchtigungen im Bereich der visuospatialen Leistungen gehen oft mit Orientierungsstörungen im Raum einher und sind daher von hoher Alltagsrelevanz (Calabrese, 2000). Studien deuten darauf hin, dass räumliche Orientierungsstörungen durch eine kombinierte Beeinträchtigung der visuoperzeptuellen Fähigkeiten und des visuospatialen Gedächtnisses bedingt sind (Flicker, Ferris, Crook, Reisberg & Bartus, 1988; Henderson et al., 1989).

3.2.2.6 Ideomotorische und ideatorische Praxis

Im Frühstadium der Demenz vom Alzheimer Typ werden in der Regel keine ideomotorischen und ideatorischen Apraxien beobachtet. Im Verlauf der Erkrankung zeigen Patienten jedoch in beiden Bereichen zunehmende Störungen.

Bei Aufgaben zur Testung der ideomotorischen Praxis können bei Alzheimerpatienten sogenannte "Body-part-as-object" Fehler häufig beobachtet werden, d.h. die Patienten verwenden einen Körperteil als Objekt, anstatt so zu tun, als ob sie das Objekt benutzen würden (z.B. den Zeigefinger als Zahnbürste verwenden, anstatt so zu tun, als ob man die Zahnbürste in der Hand hielte). Im Gegensatz zu Kontrollpersonen sind Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ nicht in der Lage, ihren Fehler zu korrigieren, wenn sie darauf hingewiesen werden und die Instruktion wiederholt wird (Rapcsak, Crowell & Rubens, 1989; Rapcsak & Ochipa, 1990).

Ideatorische Apraxien sind bei Alzheimerpatienten in mittleren bis späten Erkrankungsstadien besonders typisch und wirken sich im Alltag dahingehend aus, dass die betroffenen Patienten sich z.B. nicht mehr selbständig einen Kaffee zubereiten oder eine kleine Mahlzeit kochen können.

3.2.2.7 Präklinische Marker der Demenz vom Alzheimer Typ

Mit dem Entstehen besserer therapeutischer Möglichkeiten und in der Hoffnung auf zukünftige Erfolge bei der Entwicklung ursachenorientierter Therapien für die Demenz vom Alzheimer Typ gewinnt auch die Früherkennung der Krankheit an Bedeutung. Denn je früher sie erkannt wird, desto besser sind die Aussichten für eine erfolgreiche Behandlung. Neben der Suche nach biologischen Markern der Alzheimer Krankheit spielt insbesondere die Erforschung neuropsychologischer präklinischer Marker eine wichtige Rolle für die Früherkennung. Deshalb wurden und werden noch immer eine Reihe von Längsschnittstudien durchgeführt, die die präklinische Phase der Alzheimer Demenz untersuchen. Unter der präklinischen Phase versteht man dabei einen Zeitraum, in dem der Krankheitsprozess schon eingesetzt hat, die Krankheit jedoch klinisch noch nicht festgestellt, d.h. nicht diagnostiziert werden kann. Dieser Zeitraum kann sich über mehrere Jahre oder gar Jahrzehnte erstrecken.

Eine der grössten dieser Längsschnittstudien ist die Framingham Studie, - sie dauert mittlerweile schon über 22 Jahre. Bisherige Analysen basieren auf einer Stichprobe von über tausend älteren Personen, die bei der Baseline-Untersuchung nicht dement waren. Sie ergaben, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung durch schwächere Leistungen in den Bereichen allgemeines Abstraktionsvermögen, verbales Lernen und Erinnern sowie bei einer älteren Subpopulation in verbaler Flüssigkeit vorher-sagen liess. Tiefe Werte im allgemeinen Abstraktionsvermögen und freien Abrufen konnten die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer Typ sogar über einen erkrankungsfreien Zeitraum von zehn Jahren voraussagen (Elias et al., 2000).

In einer weiteren Längsschnittstudie wurden 82 ältere Personen, die zu Beginn der Studie keine kognitiven und medizinischen Beeinträchtigungen aufwiesen, während 15½ Jahren regelmässig klinisch und psychometrisch untersucht (Rubin et al., 1998). Es zeigte sich, dass Personen, die im Laufe der Studie an einer Demenz vom Alzheimer Typ erkrankten, schon zu Beginn ein tieferes kognitives Leistungsniveau aufwiesen als solche, die gesund blieben. Interessanterweise erbrachten sie meist während Jahren stabile Leistungen, bevor sich ein deutlicher Leistungsabfall erkennen liess. Im verbalen episodischen Gedächtnis zeigten sich allerdings schon früher Leistungsverminderungen, insbesondere auch vor klinisch feststellbaren Veränderungen. Erwäh-nenswert ist zudem, dass sich die Rate der kognitiven Veränderungen zwischen den Personen, die gesund blieben, und denen, die an einer Alzheimer Demenz erkrankten, nicht signifikant unterschied, bevor klinisch feststellbare kognitive Veränderungen eintraten. Nur beim verbalen episodischen Gedächtnis waren die Veränderungs-raten zwischen den beiden Gruppen verschieden.

Kürzlich berichteten Chen et al. (2000, 2001), dass in ihrer prospektiven Längs-schnittstudie die Leistungen im verbalen Lernen und Erinnern und in den exekutiven Funktionen am besten zwischen denjenigen unterscheiden konnten, die 1½ Jahre später an einer Demenz vom Alzheimer Typ erkrankten, und denen, die gesund blieben. Zudem waren bei den später erkrankten Personen bereits während den zwei Jahren vor der Diagnosestellung Leistungsverschlechterungen im verbalen episodi-schen Gedächtnis (Lernen, verzögertes Abrufen, Wiedererkennen) und in den exekuti-ven Funktionen feststellbar.

Albert, Moss, Tanzi und Jones (2001) schlossen in ihre Studie neben gesunden Pro-banden auch solche mit leichten Gedächtnisstörungen mit ein, d.h. solche mit einem erhöhten Risiko, an einer Demenz vom Alzheimer Typ zu erkranken. Es erwies sich, dass die Leistungen im unmittelbaren freien Abrufen und in den exekutiven Funktionen eine Unterscheidung der gesund bleibenden Probanden von denjenigen erlaubten, die im Verlauf von drei Jahren eine Alzheimer Demenz entwickelten.

Weitere Studien deuten darauf hin, dass auch reduzierte Leistungen in der Wortfindung (Benennen) mit einem höheren Risiko verbunden sind, an einer Demenz vom Alzheimer Typ zu erkranken (Howieson et al., 1997; Jacobs et al., 1995).

Zusammengefasst deuten die bisherigen Ergebnisse aus Studien über die präklinische Phase der Alzheimer Krankheit übereinstimmend darauf hin, dass bei Personen, die eine Demenz vom Alzheimer Typ entwickeln, schon Jahre vor der klinischen Manifestation der Krankheit Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis beobachtbar sind, insbesondere beim Lernen und Erinnern von Wörtern und Begriffen. Nicht mehr ganz so konsistent sind die Ergebnisse hinsichtlich präklinischer Marker in den anderen kognitiven Bereichen: Einige Studien zeigen, dass auch in den exekutiven Funktionen, beim allgemeinen Abstraktionsvermögen und bei der Wortfindung schon Jahre vor der Diagnosestellung Beeinträchtigungen feststellbar sein können. Des weiteren gibt es Hinweise darauf, dass zwar schon lange vor der Erkrankung Defizite vorhanden sind, dass die Leistungen aber viele Jahre konstant zu sein scheinen und es erst kurz, d.h. ein bis zwei Jahre vor der Diagnose, zu einer deutlichen weiteren Verschlechterung kommt.

3.2.3 Psychopathologie

Zwar beziehen sich Diagnosekriterien für die Demenz vom Alzheimer Typ hauptsächlich auf die kognitiven Beeinträchtigungen, in der Regel ist sie jedoch auch von diversen nicht-kognitiven, psychopathologischen Störungen begleitet. Diese stellen für die pflegenden Angehörigen eine grosse Belastung dar (Förstl, Sattel & Bahro, 1993). Am häufigsten beobachtet werden emotionale Labilität, Depressivität, Reizbarkeit, Apathie, aggressives Verhalten, Unruhe, aber auch psychotische Symptome.

Die Angaben über die Prävalenz depressiver Störungen bei der Demenz vom Alzheimer Typ sind äusserst uneinheitlich, sie schwanken zwischen 2% und 86% (Schröder, 2000). Auch die Ursachen können unterschiedlich sein. In frühen Demenzstadien, wenn die Einsichtsfähigkeit noch nicht so stark beeinträchtigt ist, kann es bei Patienten, die sich ihrer Erkrankung zumindest in gewissem Umfang bewusst sind, zu einer depressiven Reaktion kommen. Bei Patienten mit einer vorbestehenden Depression oder Vulnerabilität kann auch eine unabhängige Komorbidität von Depression und Demenz beobachtet werden (Schröder, 2000). Es wird jedoch in letzter Zeit auch diskutiert, ob die hirnanorganischen Veränderungen der Demenz vom Alzheimer Typ die Vulnerabilität für eine Depression erhöhen (Stoppe, 2000).

Bei den psychotischen Begleitsymptomen der Alzheimer Demenz werden paranoide Wahnvorstellungen, optische und akustische Halluzinationen sowie illusionäre Verkennungen am häufigsten beobachtet. Bei den illusionären Verkennungen kommt es oft vor, dass ein Patient eine Bezugsperson nicht erkennt, sondern dieser z.B. unterstellt, ein Betrüger zu sein, der sich als die betreffende Bezugsperson verkleidet habe. Auch das Gegenteil kann auftreten, nämlich dass ein Patient bei einer fremden Person denkt, sie sei ein verkleideter Angehöriger (Förstl, Besthorn, Geiger-Kabisch, Sattel & Schreiter-Gasser, 1993).

Für das Auftreten von aggressivem Verhalten fand Ryden (1988) eine Prävalenz von 65%. Aggressivität hat bei der Alzheimer Krankheit weder einen Zusammenhang mit dem Geschlecht des Patienten noch mit dem Schweregrad der Erkrankung (Gormley, Rizwan & Lovestone, 1998).

Hinsichtlich der Unruhe ist das Umherlaufen bei Alzheimerpatienten besonders bezeichnend. Bei manchen Patienten kann eine spezielle Form davon, das sogenannte "Sonnenuntergangsphänomen" ("Sundowning") beobachtet werden (Wenzel & Schröder, 1998). Damit wird eine am Spätnachmittag und Abend vermehrt auftretende Unruhe und Getriebenheit bezeichnet.

Ein Verhalten, das bei der Demenz vom Alzheimer Typ auch häufig festgestellt werden kann, ist die Anosognosie, d.h. eine fehlende Krankheitseinsicht. Laut Schröder (2000) ist jedoch bislang unklar, ob die Anosognosie auf die durch die Demenz beeinträchtigte Urteilsfähigkeit zurückzuführen ist oder ob sie im Sinne einer Verleugnung als Versuch einer Bewältigungsstrategie anzusehen ist. Möglich wäre auch, dass beide Formen getrennt voneinander vorkommen.

3.3 Vaskuläre Demenz

Ischämische, ischämisch-hypoxische oder hämorrhagische Gehirnläsionen können aufgrund ihrer Grösse, ihrer Anzahl oder ihrer Lokalisation zu einem Demenzsyndrom führen. Unter dem Begriff "vaskuläre Demenz" werden verschiedene durch zerebrovaskuläre Erkrankungen bedingte dementielle Syndrome zusammengefasst.

Im DSM-IV wurden folgende Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenz aufgestellt:

A) Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich in folgenden Punkten manifestieren:

(1) Gedächtnisstörung

- (2) zusätzlich eine (oder mehrere) der folgenden kognitiven Beeinträchtigungen:
 - (a) Aphasie
 - (b) Apraxie
 - (c) Agnosie
 - (d) Störung der exekutiven Funktionen
- B) Die kognitiven Defizite der Kriterien A1 und A2 verursachen signifikante Beeinträchtigungen der sozialen und/oder beruflichen Tätigkeiten und stellen einen deutlichen Verlust prämorbidier Fähigkeiten dar.
- C) Fokale neurologische Zeichen und Symptome oder Laborbefunde, die auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung hinweisen und von denen angenommen wird, dass sie in einer ätiologischen Beziehung zu den kognitiven Störungen stehen.
- D) Die Defizite treten nicht nur im Rahmen eines Delirs auf.

Die Diagnosekriterien der ICD-10 decken sich weitgehend mit denjenigen des DSM-IV. In der ICD-10 wird jedoch zusätzlich festgehalten, dass die kognitiven Beeinträchtigungen bei einer vaskulären Demenz gewöhnlich ungleichmässig ausfallen (d.h. dass gewisse kognitive Funktionen beeinträchtigt sind, während andere relativ verschont sein können) und dass ein plötzlicher Beginn und eine schrittweise Verschlechterung der kognitiven Störungen die Wahrscheinlichkeit der Diagnose erhöhen. Ausserdem werden in der ICD-10 folgende Formen der vaskulären Demenz unterschieden: vaskuläre Demenz mit akutem Beginn, Multiinfarktdemenz, subkortikale vaskuläre Demenz, gemischte (kortikale und subkortikale) vaskuläre Demenz.

Zwei weitere Arbeitsgruppen haben besser operationalisierte Diagnosekriterien für die vaskuläre Demenz erarbeitet, nämlich die *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers ADDTC* (Chui et al., 1992) und das *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* in Zusammenarbeit mit der *Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences NINDS-AIREN* (Román et al., 1993). Sie werden einander in Tabelle 3.2 gegenübergestellt.

Tabelle 3.2

Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenz nach ADDTC (Chui et al., 1992) und NINDS-AIREN (Román et al., 1993), (abgekürzt).

Die ADDTC Kriterien verlangen für die klinische Diagnose einer wahrscheinlichen vaskulären Demenz:	Die NINDS-AIREN Kriterien fordern für die Diagnose einer wahrscheinlichen vaskulären Demenz:
<p>1. Vorliegen einer Demenz: Verschlechterung intellektueller Funktionen von einem bekannten oder angenommenen Ausgangsniveau, die schwer genug ist, um die Alltagsaktivitäten des Patienten zu behindern, die zudem nicht nur einen einzelnen, umschriebenen Bereich intellektueller Fähigkeiten betrifft und die unabhängig von Bewusstseinsveränderungen auftritt.</p> <p>2. Nachweis von zwei oder mehreren Schlaganfällen in Anamnese, klinischer Untersuchung und/oder bildgebenden Verfahren (CT, MRI) oder Autreten eines einzelnen Schlaganfalles in einem klar belegten zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Demenz.</p> <p>3. Nachweis von mindestens einem Infarkt im CT oder MRI ausserhalb des Zerebellums.</p>	<p>1. Vorliegen einer Demenz: Verschlechterung der Gedächtnisleistungen und der Leistungen in mind. zwei weiteren kognitiven Bereichen (Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, visuospatiale Funktionen, exekutive Funktionen, Praxie, Motorik, Rechnen, Urteilsvermögen, Abstraktionsfähigkeit), die zu Beeinträchtigungen in den Alltagsaktivitäten führen. Ausschluss von Delir, Psychose, Zustände, die mit einer psychometrischen Testung interferieren (schwere Aphasie, ausgeprägte sensorische Störungen) und Erkrankungen, die die kognitiven Beeinträchtigungen verursachen können.</p> <p>2. Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung in Anamnese, klinischer Untersuchung (insbesondere Feststellen fokaler neurologischer Zeichen) und Bildgebung (Hinweise in CT oder MRI auf mehrere Infarkte grosser Gefässe, einzelnen strategischen Infarkt, multiple Lakunen im Bereich der Basalganglien oder in der weissen Substanz, ausgedehnte periventriculäre Veränderungen der weissen Substanz oder Kombinationen davon).</p> <p>3. Zusammenhang zwischen 1. und 2.: Demenzbeginn innerhalb von 3 Monaten nach einem Schlaganfall Oder Abrupte oder fluktuierende, schrittweise Verschlechterung der kognitiven Funktionen.</p>
<p>Diese Diagnose wird gestützt durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. den Nachweis multipler Infarkte in Regionen, von denen bekannt ist, dass sie kognitive Funktionen beeinflussen. 2. anamnestisch bekannte multiple transiente ischämische Attacken. 3. anamnestisch bekannte vaskuläre Risikofaktoren (z.B. Hypertonie, Herzkrankheiten, Diabetes mellitus). 4. erhöhte Werte auf der Hachinski Ischämie Skala. 	<p>Die endgültige Diagnose einer vaskulären Demenz verlangt die neuropathologische Bestätigung einer zerebrovaskulären Erkrankung.</p>
<p>Bei einem atypischen klinischen Erscheinungsbild oder wenn die obengenannten Kriterien nicht vollständig erfüllt werden, kann die Diagnose einer möglichen vaskulären Demenz gestellt werden.</p>	<p>Wenn keine bildgebenden Verfahren die in der klinischen Untersuchung festgestellten Anzeichen einer zerebrovaskulären Erkrankung bestätigen, wenn kein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Demenzbeginn und dem Schlaganfall belegt ist oder wenn die kognitiven Defizite schleichend begonnen haben, kann die Diagnose einer möglichen vaskulären Demenz gestellt werden.</p>

Im Gegensatz zu den DSM-IV und ICD-10 Kriterien setzen die ADDTC und die NINDS-AIREN Kriterien den Nachweis von zerebrovaskulären Läsionen mit einem bildgebenden Verfahren voraus. Die ADDTC Kriterien beschränken die Diagnose einer vaskulären Demenz auf Demenzsyndrome infolge ischämischer Läsionen im Gehirn. Die NINDS-AIREN Kriterien wiederum verlangen ausgedehntere Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen für die Diagnose einer Demenz als die anderen drei Diagnosesysteme. Es ist daher anzunehmen, dass Patienten mit einer vaskulären Demenz nicht nur aufgrund der unterschiedlichen zerebrovaskulären Läsionen, sondern auch aufgrund der nicht in allen Punkten übereinstimmenden Diagnosekriterien eine sehr heterogene Gruppe darstellen.

Im Vergleich zu den Alzheimerpatienten wurden die neuropsychologischen Leistungen der Patienten mit einer vaskulären Demenz bisher nicht sehr intensiv erforscht. Looi und Sachdev (1999) fanden in ihrem Übersichtsartikel, dass Patienten mit einer vaskulären Demenz bessere Leistungen im verbalen episodischen Gedächtnis und schlechtere Leistungen in den exekutiven Funktionen zeigen als Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ vergleichbaren Schweregrades. In der Sprache, den semantischen Funktionen, der Gedächtnisspanne, den konstruktiven Fähigkeiten, dem Abstraktionsvermögen und in der Aufmerksamkeit liessen sich in der Regel keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen, oder die Ergebnisse der verschiedenen Studien waren sehr widersprüchlich. Allerdings sind die Ergebnisse zur Sprache und den semantischen Funktionen nur bedingt generalisierbar. Denn wegen Problemen bei der Testbarkeit der Patienten mit zerebrovaskulären Läsionen und der z.T. schwierigen differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen Aphasie und Demenz wurden aphasische Patienten in vielen Studien ausgeschlossen.

In vielen Studien wurden auch nur Patienten mit einer vaskulären Demenz infolge subkortikaler Läsionen untersucht. Dabei erwies sich, dass Patienten mit einer vaskulären Demenz bessere Leistungen im episodischen Gedächtnis (Bernard et al., 1992; Grosse, Gilley, Bernard, Wilson & Bennett, 1991; Lafosse et al., 1997) und im Wiedererkennen (Bernard et al., 1992; Grosse et al., 1991; Lafosse et al., 1997; Tierney et al., 2001; Vanderploeg, Yuspeh & Schinka, 2001) zeigten als Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ. Ein uneinheitliches Bild ergibt sich bei der verbalen Flüssigkeit: Zum Teil wiesen Patienten mit einer subkortikalen vaskulären Demenz schlechtere Leistungen in der phonematischen Flüssigkeit auf als Alzheimerpatienten (Carew, Lamar, Cloud, Grossman & Libon, 1997; Lafosse et al., 1997; Tierney et al., 2001), während sich in der semantischen Flüssigkeit keine Unterschiede zeigten (Carew et al., 1997). Andere Studien fanden aber weder in der semantischen noch in der phonematischen Flüssigkeit Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Vanderploeg et al.,

2001). In exekutiven Funktionen wie Problemlösen, Abstraktionsvermögen und Konzeptbildung zeigten Patienten mit einer subkortikalen vaskulären Demenz oft stark beeinträchtigte Leistungen (Cummings, 1991; McPherson & Cummings, 1996; Wolf, Linn, Babikian, Knoefel & Albert, 1990). Dem entspräche, dass bei Patienten mit einer subkortikalen vaskulären Demenz oft schlechtere Leistungen in der phonematischen Flüssigkeit gefunden wurden als bei Alzheimerpatienten. Denn die phonematische Flüssigkeit enthält auch eine starke exekutive Komponente.

Insgesamt zeigt sich also bei den kognitiven Störungen der vaskulären Demenz ein sehr heterogenes Bild. McPherson und Cummings (1996) gehen davon aus, dass sich vor allem bei multiplen kortikalen Infarzierungen ein uneinheitliches Bild ergibt, während bei einzelnen strategischen Infarkten die Defizite stark vom Läsionsort abhängen und bei subkortikalen vaskulären Demenzen die exekutiven Funktionen in besonderem Masse beeinträchtigt sind. Sie fordern deshalb, dass in zukünftigen Studien Patienten je nach Art und Ort der zerebrovaskulären Erkrankung in verschiedene Untergruppen eingeteilt werden.

3.4 Demenz gemischter Ätiologie

Es kommt oft vor, dass Patienten gleichzeitig an einer Alzheimer Demenz und an einer vaskulären Demenz leiden. Diese Komorbidität wird als Demenz gemischter Ätiologie oder auch gemischte Demenz bezeichnet. Spezielle Diagnosekriterien existieren für diese Demenzform nicht; in der ICD-10 wird sie bei der Demenz vom Alzheimer Typ klassifiziert und als "Demenz bei Alzheimer Krankheit, atypische oder gemischte Form" kodiert.

Es finden sich kaum Studien, die sich speziell der klinischen oder neuropsychologischen Beschreibung von Patienten mit einer gemischten Demenz gewidmet haben. Rockwood et al. (2000) berichten, dass bei diesen Patienten nach einer ersten klinischen Untersuchung oft die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ gestellt wird. Nach dem Befund ischämischer Läsionen in einem bildgebenden Verfahren wird die Diagnose dann in eine Demenz gemischter Ätiologie geändert. Patienten mit gemischter Demenz weisen gegenüber Alzheimerpatienten ausserdem häufiger vaskuläre Risikofaktoren, Herzerkrankungen, fokale neurologische Zeichen sowie zerebrovaskuläre Insulte oder transiente ischämische Attacken auf (Corey-Bloom, Galasko, Hofstetter, Jackson & Thal, 1993; Rockwood et al., 2000). Bisher gibt es keine Anzeichen dafür, dass Patienten mit einer Demenz gemischter Ätiologie durch spezifi-

sche kognitive Defizite von Alzheimerpatienten oder von Patienten mit vaskulärer Demenz unterscheidbar sind.

Fachleute sind der Meinung, dass Patienten mit einer gemischten Demenz noch oft die Diagnose einer reinen vaskulären Demenz erhalten (Rockwood, Bowler, Erkinjuntti, Hachinski & Wallin, 1999). Dem entsprechen auch neuropathologische Studien, die bei vielen Patienten mit der klinischen Diagnose einer vaskulären Demenz zusätzlich Alzheimer-typische histopathologische Veränderungen fanden (Kosunen et al., 1996).

3.5 Frontotemporale Degenerationen

Die Demenzgruppe der frontotemporalen Degenerationen hat bislang noch keinen Einzug in die internationalen Diagnosesysteme DSM-IV und ICD-10 gefunden. Die heute angewendeten Diagnosekriterien wurden vor allem unter der Federführung von zwei Forschergruppen aus Lund und Manchester erarbeitet (Neary et al., 1998; The Lund and Manchester Groups, 1994), die sich schon seit einigen Jahren der klinischen und neuropathologischen Beschreibung dieser Demenzformen widmen.

Die frontotemporalen Degenerationen werden in drei Syndrome unterteilt: die frontotemporale Demenz, die semantische Demenz und die primär progressive Aphasie. Sie sind charakterisiert durch eine umschriebene, fortschreitende Degeneration im Bereich des frontotemporalen Kortex. Ihre Ätiologie ist noch nicht geklärt, aufgrund einer hohen familiären Häufung wird von einer starken genetischen Komponente ausgegangen (Neary et al., 1998).

Nachfolgend werden die von Neary und Kollegen (1998) beschriebenen klinischen Merkmale der frontotemporalen Degenerationen verkürzt dargestellt. Alle drei Syndrome beginnen schleichend, meist vor dem 65. Altersjahr, und der Verlauf ist durch eine kontinuierliche Verschlechterung der Symptome gekennzeichnet.

- Frontotemporale Demenz

Hauptmerkmale sind Veränderungen der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens. Die Patienten sind enthemmt, zwanghaft, zeigen eine mentale Rigidität, perseveratives und stereotypes Verhalten, und haben keine Krankheitseinsicht.

Neuropsychologisch sind ausgeprägte Störungen der exekutiven Funktionen beobachtbar, während die Wahrnehmung, das Gedächtnis, die räumlichen Fähigkeiten und die Praxie zumindest in den früheren Erkrankungsstadien nicht oder nur leicht beeinträchtigt sind. Allerdings können sich in diesen Bereichen sekundäre, durch die exekutiven Dysfunktionen bedingte Leistungsdefizite zeigen. Die Orien-

tierung bleibt lange erhalten. In der Spontansprache fallen Stereotypien, Perseverationen und Echolalien auf.

In der Regel ist eine bilaterale, symmetrische Atrophie der Frontallappen und/oder des anterioren Temporallappen beobachtbar.

- Primär progressive Aphasie

Hauptsächlich handelt es sich um eine Störung der expressiven Sprache. Charakteristisch ist eine nichtflüssige Spontansprache mit Agrammatismus und/oder phonematischen Paraphasien und/oder Anomie. Entsprechend kann auch das Lesen und Schreiben beeinträchtigt sein. Zu Beginn der Erkrankung ist das Sprachverständnis relativ gut erhalten und es zeigen sich keine Veränderungen des Sozialverhaltens. Ebenfalls lange erhalten sind die Aktivitäten des täglichen Lebens.

In der neuropsychologischen Untersuchung fallen vor allem die Störungen der expressiven Sprache auf. Diese können auch verminderte verbale Gedächtnisleistungen zur Folge haben, primär ist das Gedächtnis jedoch nicht stark beeinträchtigt, was sich an unauffälligen Vergessensraten und mittels nonverbalen Gedächtnistests erkennen lässt. In den Bereichen der Wahrnehmung und der räumlichen Fertigkeiten sind ebenfalls keine schweren Defizite feststellbar.

Mit bildgebenden Verfahren und neuropathologisch ist eine asymmetrische Atrophie vor allem des linken frontotemporalen Kortex erkennbar.

- Semantische Demenz

Hauptmerkmal ist eine Störung der Sprachsemantik, was sich sowohl in Verständnis- als auch in Benennstörungen äussert. Auch semantische Paraphasien, eine assoziative Agnosie und/oder eine Prosopagnosie können vorkommen. Die Spontansprache ist flüssig, aber inhaltsarm. Ferner kann bei den Patienten ein Verlust von Zuneigung und Empathie, übermässige Sparsamkeit und eine Einschränkung ihrer Interessen und alltäglichen Beschäftigungen beobachtet werden.

Neuropsychologisch zeigen sich Beeinträchtigungen im Wortverständnis und im Benennen sowie oft auch bei der Gesichts- oder Objekterkennung. Die Phonologie, die Syntax und das Nachsprechen von einzelnen Worten und kurzen Sätzen sind erhalten. Auch in den elementaren Wahrnehmungsfunktionen und den räumlichen Fähigkeiten zeigen die Patienten unauffällige Leistungen. Infolge ihrer semantischen Defizite sind ihre Leistungen in formalen Gedächtnistests beeinträchtigt. Ihre Fähigkeit, sich an Ereignisse ihres täglichen Lebens zu erinnern, ist jedoch erhalten.

Meist lässt sich eine bilaterale, seltener eine asymmetrische Atrophie des anterioren temporalen Kortex feststellen, insbesondere im Bereich des inferioren und mittleren temporalen Gyrus.

Es soll betont werden, dass die beschriebenen klinischen Merkmale der frontotemporalen Degenerationen in erster Linie für Patienten in früheren Erkrankungsstadien zutreffen. Mendez et al. (1996) beispielsweise fanden in ihrer Studie, dass sich die kognitiven Leistungen von Alzheimerpatienten und Patienten mit frontotemporaler Demenz (beide mittleren Schweregrades) nur in der konstruktiven Praxis und bei Rechenaufgaben unterschieden, wobei die Patienten mit frontotemporaler Demenz die besseren Leistungen erzielten. In einer weiteren Studie unterschieden sich Patienten mit einer vaskulären Demenz und solche mit einer frontotemporalen Demenz nur in der konstruktiven Praxis und in der Gedächtnisspanne (Cherrier et al., 1997). Wiederum wiesen die Patienten mit frontotemporaler Demenz die besseren Leistungen auf. Für die Diagnose der frontotemporalen Degenerationen haben daher neben der neuropsychologischen Untersuchung die sorgfältige Erfassung des Sozialverhaltens und der Spontansprache sowie bildgebende Verfahren eine grosse Bedeutung.

3.6 Demenz mit Lewy Körpern

Wie schon die frontotemporalen Degenerationen wird auch die Demenz mit Lewy Körpern (noch) nicht in den Diagnosesystemen ICD-10 und DSM-IV aufgeführt. Daher haben sich mehrere Wissenschaftler zum *Consortium of Dementia with Lewy Bodies* zusammengeschlossen und Richtlinien für die klinische und neuropathologische Diagnose dieser Demenzerkrankung ausgearbeitet (McKeith et al., 1996). Die folgende Beschreibung der Demenz mit Lewy Körpern basiert vorwiegend auf diesen Richtlinien. Lewy Körper sind Zytoplasmainschlüsse, die bei Patienten mit Morbus Parkinson in subkortikalen Zellkernen, insbesondere in der Substantia nigra, gefunden werden. Bei der Demenz mit Lewy Körpern kommen diese Einschlüsse im Hirnstamm, in den subkortikalen Zellkörpern, im limbischen System und - im Gegensatz zum Morbus Parkinson (ohne Demenz) - im Kortex vor. Dabei ist vor allem der Temporallappen, in geringerem Umfang auch der Frontal- und der Parietallappen betroffen. Bei einem Teil der Patienten werden zudem β -Amyloidablagerungen und diffuse Plaques-Bildungen beobachtet. Tangles kommen in weit geringerem Ausmass vor als bei der Alzheimer Demenz. Bisher ist nicht geklärt, ob die Demenz mit Lewy Körpern ein eigenständiges Krankheitsbild darstellt oder ob es sich um einen Subtyp der Alzheimer Demenz oder eine Komorbidität von Morbus Parkinson und Alzheimer Demenz handelt (Ransmayr, 2000).

Klinisch fallen Patienten mit einer Demenz mit Lewy Körpern vor allem durch fluktuierende kognitive Störungen, visuelle Halluzinationen und extrapyramidale Symptome

auf. In Tabelle 3.3 sind die Konsensuskriterien für die klinische Diagnose einer Demenz mit Lewy Körpern aufgeführt.

Tabelle 3.3

Konsensuskriterien für die klinische Diagnose einer Demenz mit Lewy Körpern (nach McKeith et al., 1996).

-
1. Progrediente kognitive Verschlechterung, die zu Beeinträchtigungen in den gewohnten sozialen oder beruflichen Tätigkeiten führt.
In den frühen Stadien sind oft keine schweren Gedächtnisstörungen beobachtbar. Dagegen zeigen sich meist starke Defizite in den visuospatialen Fähigkeiten, der Aufmerksamkeit und den exekutiven Funktionen. Im Verlauf der Erkrankung ist in der Regel auch das Gedächtnis stark beeinträchtigt.
 2. Mindestens zwei der folgenden Hauptmerkmale müssen vorhanden sein:
 - a. Fluktuierende kognitive Leistungen mit ausgeprägten Schwankungen der Aufmerksamkeit und der Alertness.
 - b. Wiederkehrende visuelle Halluzinationen.
 - c. Parkinson Symptomatik
 3. Die Diagnose unterstützende Merkmale sind:
 - a. wiederholte Stürze
 - b. Synkopen
 - c. transienter Bewusstseinsverlust
 - d. neuroleptische Sensitivität
 - e. systematischer Wahn
 - f. Halluzinationen in anderen Modalitäten
 4. Die Diagnose ist weniger wahrscheinlich bei Hinweisen auf:
 - a. einen Schlaganfall
 - b. somatische oder Hirnerkrankungen, die das klinische Bild erklären können.
-

Bisher konnten mehrere Studien das in den Richtlinien beschriebene neuropsychologische Ausfallprofil teilweise bestätigen. So zeigten Patienten mit einer Demenz mit Lewy Körpern schlechtere Leistungen als Alzheimerpatienten im visuospatialen und visuoperzeptuellen Bereich (Ala, Hughes, Kyrouac, Ghobrial & Elble, 2001; Ballard et al., 1999; Calderon et al., 2001; Lambon Ralph et al., 2001; Salmon et al., 1996; Walker, Allen, Shergill & Katona, 1997) sowie in der Aufmerksamkeit (Ballard et al., 2001; Calderon et al., 2001). Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einer Demenz mit Lewy Körpern bessere Gedächtnisleistungen auf als Patienten mit einer Alzheimer oder vaskulären Demenz (Ballard et al., 1999; Calderon et al., 2001; Salmon et al., 1996; Walker et al., 1997). Bislang sind diese charakteristischen kognitiven Leistungen jedoch - wie aus Tabelle 3.3 ersichtlich - keine notwendige Bedingung für die Diagnose einer Demenz mit Lewy Körpern.

In den nächsten beiden Abschnitten werden die leichte kognitive Störung und die Depression im Alter beschrieben. Beides sind keine Demenzerkrankungen, werden aber oft in diesem Zusammenhang genannt, weil sie in der klinischen Praxis aus differentialdiagnostischer Sicht eine grosse Bedeutung haben.

3.7 Leichte kognitive Störung

In den letzten Jahren gewann in der gerontologischen Forschung und Klinik der Begriff der leichten kognitiven Störung zunehmend an Bedeutung. In der Regel werden darunter kognitive Defizite subsumiert, die über die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit infolge des physiologischen Alterungsprozesses hinausgehen, jedoch nicht den Schweregrad einer dementiellen Erkrankung aufweisen (Kratz et al., 1998).

Es muss allerdings gleich hinzugefügt werden, dass es sich bei der leichten kognitiven Störung keineswegs um einen einheitlichen Begriff handelt. Grob vereinfacht können die verschiedenen Konzepte in drei Gruppen eingeteilt werden:

- leichte Beeinträchtigungen des Gedächtnisses bei unauffälligen Leistungen in den anderen kognitiven Bereichen
- leichte Beeinträchtigungen in irgendeinem kognitiven Bereich
- leichte Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Bereichen

Diese drei Ansätze sollen im folgenden kurz erläutert werden.

In der aktuellen Forschungsliteratur am verbreitetsten ist der von Petersen et al. (1999) eingeführte Begriff des "*mild cognitive impairment*" (MCI). Petersen und Kollegen stellen folgende Kriterien für die Diagnose eines "mild cognitive impairment" auf:

- subjektive Gedächtnisstörungen (evtl. bestätigt durch Bezugspersonen).
- keine Beeinträchtigungen in den Alltagsaktivitäten.
- normales allgemeines kognitives Funktionsniveau.
- objektivierbare Störungen des episodischen Gedächtnisses (Gedächtnisleistungen, die mindestens 1.5 Standardabweichungen unter der alters- und ausbildungentsprechenden Norm liegen).
- keine Demenz.

Kürzlich wurde mit der Bezeichnung "amnesic mild cognitive impairment" eine begriffliche Präzisierung vorgeschlagen (Petersen et al., 2001).

Da das Konzept des "mild cognitive impairment" nach Petersen et al. (1999) relativ jung ist, sind dazu noch kaum epidemiologische Daten erhältlich. Es gibt vorwiegend Studien, die auf dem älteren Konzept des "age-associated memory impairment" (AAMI, Crook et al., 1986) basieren, bei dem die Gedächtnisleistungen der älteren Personen

an den Normwerten junger Erwachsener gemessen werden. Diese Studien berichten Prävalenzraten zwischen 5% und 34% (Barker, Jones & Jennison, 1995; Coria, Gomez de Caso, Minguez, Rodriguez-Artalejo & Claveria, 1993; Crook et al., 1986; Graham et al., 1997; Kratz et al., 1998; Larrabee & Crook, 1994).

In der Fachwelt herrscht die Meinung vor, dass ein Grossteil der Personen mit solchen selektiven Gedächtnisstörungen mit der Zeit an einer Demenz vom Alzheimer Typ erkranken wird. Diese Ansicht wird durch die Ergebnisse einiger prospektiv angelegter Studien bestätigt. Sie deuten nämlich darauf hin, dass die jährlichen Inzidenzraten 10% bis 15% betragen (Bowen et al., 1997; Petersen et al., 1999; Tierney et al., 1996) und damit um ein vielfaches höher sind als in der Normalbevölkerung (Petersen et al., 2001). Beim heutigen Stand der Forschung ist es jedoch keinesfalls gesichert, dass es sich beim "mild cognitive impairment" zwingend um ein Prodromalstadium der Alzheimer Demenz handelt. Bei einigen Patienten könnte sich auch ein anderer dementieller Prozess entwickeln, oder es könnten sich bei einigen auch keine Verschlechterungen der kognitiven Leistungen zeigen. Es ist zu erwarten, dass die Forschung in den nächsten Jahren einige Antworten auf diese Fragen liefern kann.

Eine Arbeitsgruppe der *International Psychogeriatric Association* und der Weltgesundheitsorganisation führte den Begriff des "*aging-associated cognitive decline*" ein (Levy et al., 1994), bei dem die kognitiven Beeinträchtigungen nicht auf das Gedächtnis beschränkt werden. Das Konzept wird durch folgende Kriterien definiert:

- vom Patienten oder einer verlässlichen Bezugsperson berichtete Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit.
- allmähliche und seit mindestens sechs Monaten bestehende Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit in einem der folgenden Bereiche: Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration, Abstraktionsvermögen und Problemlösen, Sprache, visuospatiale Fähigkeiten.
- psychometrisch erfasste kognitive Leistungen liegen mindestens 1 Standardabweichung unter der alters- und ausbildungsentsprechenden Norm.
- keine Demenz, keine neuropsychiatrischen Erkrankungen

Die in bisherigen Studien gefundenen Prävalenzraten schwanken mit Angaben zwischen 8% und 24% beträchtlich (Di Carlo et al., 2000; Kratz et al., 1998).

Als letztes wird noch das heterogenste und unspezifischste der drei Konzepte erläutert, nämlich die leichten kognitiven Störungen, die in verschiedenen kognitiven Bereichen vorkommen können.

In Zaudigs (1992) Definition der "*leichten kognitiven Beeinträchtigung*" können entweder nur die Gedächtnisfunktionen oder die Gedächtnisfunktionen und zusätzlich weitere

kognitive Funktionen vermindert sein. Die psychosoziale Funktionsfähigkeit muss jedoch erhalten sein. Zaudig (1995) versteht die "leichte kognitive Beeinträchtigung" als rein deskriptive diagnostische Kategorie ohne ätiologische Einschränkungen. Er vertritt die Meinung, dass leichte kognitive Beeinträchtigungen im Sinne einer Altersvergesslichkeit vorkommen können, jedoch auch erste Anzeichen eines dementiellen Prozesses sein können. Zudem leiden ältere Personen oft an verschiedenen körperlichen Erkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen (z.B. schwere Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmien), neurologischen (z.B. Tumor, Carotisstenosen, Basilarisinsuffizienz) und psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression, Angst), die von - zum Teil reversiblen - leichten kognitiven Störungen begleitet sein können. Auch als toxische Effekte einer Pharmakotherapie können leichte kognitive Störungen auftreten.

Im Gegensatz zu Zaudig verlangen die Diagnosesysteme DSM-IV und ICD-10 eine bekannte somatische oder zentralnervöse Ursache für die kognitiven Störungen. So beschreibt das DSM-IV die "*milde neurokognitive Störung*" als Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen, die sich in neuropsychologischen Tests oder klinischen Bewertungsverfahren nachweisen lässt und die von objektiven Befunden einer somatischen Erkrankung oder zentralnervösen Dysfunktion begleitet ist. Zudem dürfen für die Diagnose einer milden neurokognitiven Störung die Kriterien eines Delirs, einer Demenz oder einer amnestischen Störung nicht erfüllt werden. Im DSM-IV wird ausserdem die Kategorie des "age-related cognitive decline" aufgeführt. Sie ist jedoch nur für Personen vorgesehen, bei denen in der Folge des Alterungsprozesses die kognitiven Leistungen abnehmen, wobei sich diese Abnahme im Bereich der normalen altersbedingten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bewegt und nicht durch eine mentale Störung oder neurologische Erkrankung bedingt ist.

Auch die ICD-10 nennt Kriterien für eine "*leichte kognitive Störung*" (F06.7), die in den ICD-10 Forschungskriterien (Weltgesundheitsorganisation WHO, 1994) genauer operationalisiert werden. Folgende Bedingungen müssen erfüllt sein:

- die leichten kognitiven Störungen treten vor, während oder nach einer zerebralen oder systemischen Erkrankung auf.
- Klagen des Betroffenen oder von sicher informierten Dritten über eine Störung kognitiver Funktionen, die sich in folgenden Bereichen äussern kann: Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit/Konzentration, Denken (z.B. Problemlösen, Abstraktionsvermögen), visuell-räumliche Funktionen.
- Die berichteten Störungen lassen sich in psychometrischen Tests objektivieren.
- Die kognitiven Störungen sind nicht so schwerwiegend, dass die Diagnose Demenz, organisches amnestisches Syndrom oder Delir gestellt werden kann.

Es besteht in der ICD-10 zusätzlich die Möglichkeit, diejenigen Patienten, die mit grosser Wahrscheinlichkeit an einer Demenz erkrankt sind, jedoch die formalen Kriterien

einer Demenz noch nicht erfüllen, unter der Rubrik "sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns" mit F07.8(b) zu kodieren.

Kürzlich berichteten Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent und Foster (2001), dass in ihrer retrospektiven Studie Probanden mit einer leichten kognitiven Störung des Gedächtnisses und mindestens eines weiteren kognitiven Bereiches mehr als doppelt so häufig an einer Demenz vom Alzheimer Typ erkrankten als Probanden, die bei Baseline nur eine Gedächtnisstörung aufwiesen.

Die Forschung, die sich mit dem Grenzbereich 'normales Altern - gutartige kognitive Leistungsabnahme - dementielle Entwicklung' befasst, hat in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht. Die neuesten theoretischen Konzepte und empirischen Befunde sind daher in den weltweit verbreiteten und gebräuchlichen Diagnosesystemen DSM-IV und ICD-10 noch nicht vertreten. So gibt es in beiden Systemen keine Kodierung für ältere Personen mit nachweisbaren leichten kognitiven Störungen, für die keine somatische Ursache bekannt ist und die die psychosoziale Funktionsfähigkeit nicht beeinträchtigen. Es ist unklar, wie diese Personen in der klinischen Praxis klassifiziert werden. Zu vermuten ist, dass einige dieser Personen der Gruppe der "milden neurokognitiven Störung" (DSM-IV) oder der "leichten kognitiven Störung" (ICD-10) zugeteilt werden, obwohl das Kriterium der "bekannten medizinischen Ursache" für die kognitiven Beeinträchtigungen (noch) nicht erfüllt ist.

3.8 Depression im Alter

Die Depression zählt zu den häufigsten psychischen Erkrankungen im höheren Lebensalter (Stoppe, 2000). Die Ursache dafür ist bisher nicht geklärt, man kann aber davon ausgehen, dass die mit dem Alter einhergehende Abnahme der physischen Gesundheit und psychosoziale Verlusterlebnisse eine wichtige Rolle spielen (Woodruff-Pak, 1997). Die Diagnosekriterien für eine Depression sind in der ICD-10 und im DSM-IV sehr ähnlich. An dieser Stelle seien daher nur kurz die DSM-IV Kriterien genannt:

Insgesamt fünf der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein, davon mindestens eines der ersten beiden. Die Symptome müssen schon seit mindestens zwei Wochen bestehen:

1. Depressive Stimmung
2. Interessenverlust, Freudlosigkeit
3. Appetitstörungen, Gewichtsabnahme oder -zunahme
4. Schlafstörungen

5. Psychomotorische Hemmung oder Unruhe
6. Müdigkeit, Energieverlust
7. Gefühl von Wertlosigkeit, Schuldgefühle
8. Denkhemmung, Konzentrationsstörungen
9. wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidideen, Suizidversuch

Depressionen können sich im Alter zum Teil anders manifestieren als in jüngeren Jahren. Es wird berichtet, dass ältere depressive Patienten mehr über somatische Beschwerden klagen als jüngere (La Rue, 1992). Im geriatrischen Alltag von besonderer Bedeutung ist zudem die Tatsache, dass Depressionen zu leichten bis mittelschweren kognitiven Störungen führen können. Bei ungefähr einem Fünftel der schwer depressiven Patienten, vor allem bei älteren Personen, treten gar schwere kognitive Störungen auf, die denen einer Demenzerkrankung ähnlich sind (La Rue, 1992). Man spricht deshalb in diesen Fällen vom dementiellen Syndrom bei Depression oder auch von Pseudodemenz (Caine, 1986; Marcopulos, 1989). In der neuropsychologischen Untersuchung zeigen solche Patienten leichte bis mittelgradige Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, des Abstraktionsvermögens, der kognitiven Flexibilität und der visuo-spatialen Leistungen. Im Bereich des Gedächtnisses sind die Leistungen der depressiven Patienten vor allem im freien Abrufen reduziert, während im Gegensatz zu Demenzpatienten jedoch das Lernen, das Wiedererkennen und die Behaltensrate nahezu unauffällig sind und kaum Intrusionen produziert werden (La Rue, 1992). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist, dass ein dementielles Syndrom bei Depression durch einen eher raschen Beginn und eine konstant depressive Stimmung charakterisiert ist, währenddessen eine Demenz schleichend beginnt und durch eine labile, fluktuierende Stimmung gekennzeichnet ist (Bouchard & Rossor, 1999). Ausserdem beklagen sich die depressiven Patienten in der Regel über Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Demenzpatienten hingegen verleugnen ihre Defizite eher oder spielen sie herunter.

Die Unterscheidung zwischen einem dementiellen Syndrom bei Depression und einer Demenzerkrankung ist deshalb so wichtig, weil die Depression in den meisten Fällen erfolgreich behandelt werden kann und sich dabei auch die kognitiven Leistungen wieder bessern (Woodruff-Pak, 1997). Daher ist eine nochmalige neuropsychologische Untersuchung nach ein paar Monaten angezeigt, um zu überprüfen, ob die Behandlung zu einer Verbesserung der Depression und der kognitiven Leistungen geführt hat. Sich im Verlauf weiter verschlechternde kognitive Leistungen weisen hingegen darauf hin, dass die depressive Symptomatik eine beginnende Demenz verdeckt hat. Dies erfordert dann eine entsprechende Anpassung des Behandlungsplans.

3.9 Behandlung von Demenzerkrankungen

Es existiert bislang keine ursächliche Behandlung der degenerativen Demenzerkrankungen, d.h. es bestehen noch keine Möglichkeiten, die chronischen progredienten Krankheitsprozesse definitiv aufzuhalten. Es gibt allerdings wirksame symptomatische Therapiemöglichkeiten, über die im folgenden ein kurzer Überblick gegeben wird.

Die Behandlung einer Demenzerkrankung umfasst verschiedene Bereiche, nämlich den biologisch-somatischen, den psychologisch-psychotherapeutischen und den soziotherapeutisch-rehabilitativen (Frölich, Kratzsch, Ihl & Förstl, 2000).

Im biologisch-somatischen Bereich ist bei der Demenz vom Alzheimer Typ die pharmakologische Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern indiziert (Alzheimer Forum Schweiz, 1999; Gauthier, 2002). Wird die Therapie bereits in einem frühen Erkrankungsstadium begonnen, können der Verlauf der Krankheit verzögert und die kognitiven Funktionen während eines Zeitraums von sechs bis zwölf Monaten stabilisiert werden (Farlow, Anand, Messina, Hartman & Veach, 2000; Feldman et al., 2001; Winblad et al., 2001). Die Behandlung wirkt sich auch auf die Alltagskompetenz von Alzheimerpatienten positiv aus (Winblad, 2001). Ob sich Acetylcholinesterase-Hemmer auch für die Behandlung von leichten kognitiven Störungen oder von Demenzerkrankungen anderer Ätiologien eignet, wird derzeit in verschiedenen, international angelegten klinischen Studien untersucht. Bei der vaskulären Demenz steht die Prävention weiterer zerebro-vaskulärer Läsionen im Vordergrund. Nebst der Behandlung mit Antikoagulanzen ist dabei die Behandlung, resp. Überwachung von Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Übergewicht, Herzerkrankungen, Diabetes mellitus und Rauchen von zentraler Bedeutung (Frölich et al., 2000). Es ist selbstredend, dass auch bei einer Demenz internistische Begleiterkrankungen abgeklärt und behandelt werden müssen.

Im psychologisch-psychotherapeutischen und soziotherapeutisch-rehabilitativen Bereich sind bei Patienten mit einer Demenz leichten bis mittleren Grades vor allem stimulierende Massnahmen wie Gedächtnistraining, Musiktherapie, Malen, Spazieren, Tanzen etc. zu empfehlen. Angebote dieser Art können die Lebensqualität von Patienten und Angehörigen signifikant verbessern (z.B. Meier, Ermini-Fünfschilling, Monsch & Stähelin, 1996). Ausserdem können im frühen Erkrankungsstadium bei manchen Patienten psychotherapeutische Interventionen zur Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung und zur Behandlung begleitender depressiver Symptome angezeigt sein. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium schliesslich stehen allgemein aktivierende Massnahmen und das Training der Alltagsfunktionen im Vordergrund (Alzheimer Forum Schweiz, 1999).

Da pflegende Angehörige einen eminent wichtigen Beitrag bei der Betreuung von Demenzpatienten leisten, sollten sie unbedingt in die Behandlungsplanung miteinbezogen werden. Überdies sollten die Angehörigen über Demenzerkrankungen informiert und bei der Betreuung beraten und geschult werden (Frölich et al., 2000; Gauthier, 2002). Da die Pflege eines Demenzpatienten eine grosse emotionale Belastung darstellt (Meier, Ermini-Fünfschilling, Monsch & Stähelin, 1999), sind stunden-, tages- oder wochenweise Entlastungsangebote und der Erfahrungsaustausch unter pflegenden Angehörigen sehr zu empfehlen.

4. Demenzdiagnostik

Weil therapeutische Massnahmen bei dementiellen Erkrankungen um so wirksamer sind, je früher im Krankheitsverlauf sie ergriffen werden, ist eine möglichst frühe Diagnose von grosser Bedeutung. In der Schweiz wird deshalb für die Demenzdiagnostik ein Zwei-Stufen-Konzept propagiert (Stähelin, Monsch & Spiegel, 1997). Dieses fordert eine Früherkennung von dementiellen Erkrankungen durch den Hausarzt mit Hilfe von Screeninguntersuchungen und eine anschliessende multidimensionale diagnostische und differentialdiagnostische Demenzabklärung durch spezialisierte Einrichtungen, beispielsweise Memory Clinics, Gedächtnissprechstunden oder Gedächtnisambulanzen (Monsch et al., 1998). In den nächsten beiden Abschnitten wird das Zwei-Stufen-Konzept näher beschrieben.

4.1 Früherkennung durch den Hausarzt

Im Idealfall erzählen betroffene Patienten ihrem Hausarzt von zunehmenden Gedächtnisproblemen oder Beeinträchtigungen in anderen kognitiven Bereichen. Oft jedoch klagten Patienten nicht spontan über Gedächtnisschwierigkeiten, sondern versuchen, sie zu verbergen oder zu verleugnen. Deshalb sollte ein Hausarzt Berichte von Angehörigen über Verhaltensänderungen oder ein Nachlassen der kognitiven Leistungen des Patienten ernst nehmen und selbst auch auf Warnzeichen für eine dementielle Entwicklung bei seinen älteren Patienten achten. Bei Verdacht auf eine Hirnleistungsstörung ist die Durchführung einer kurzen Screeninguntersuchung angezeigt. Als sehr sensitiv erwiesen hat sich dazu die Kombination der Mini Mental State Examination MMSE (Folstein, Folstein & McHugh, 1975) mit dem Uhr-Zeichnen-Test (Thalmann, Monsch, Ermini-Fünfschilling, Stähelin & Spiegel, 1997; Thalmann et al., 2002). Bestätigen sich dabei die Verdachtsmomente auf beeinträchtigte kognitive Leistungen, sollte der Hausarzt eine umfassende Demenzabklärung veranlassen und den Patienten an eine dafür spezialisierte Memory Clinic überweisen.

4.2 Demenzabklärung

Die multidimensionale diagnostische und differentialdiagnostische Demenzabklärung umfasst folgende Bereiche: Anamnese und Fremdanamnese, medizinische Untersuchung (neurologisch, internistisch, psychiatrisch), psychopathologische und neuropsychologische Untersuchung, Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren.

In der Anamnese werden die psychosoziale und sozioökonomische Situation, frühere somatische und psychiatrische Erkrankungen, Familienkrankheiten, aktuelle Medikation, das Verhalten des Patienten im Alltag, Veränderungen der mentalen Funktionen, der Persönlichkeit, der Interessen etc. erfragt (Alzheimer Forum Schweiz, 1999). Diese Angaben helfen auch, das prämorbid intellektuelle Niveau des Patienten abzuschätzen und festzustellen, in welchem Ausmass er durch die festgestellten Hirnleistungsstörungen in seinen Alltagsaktivitäten beeinträchtigt ist. Dabei ist nicht nur das Gespräch mit dem Patienten wichtig. Von grosser Bedeutung ist auch das Gespräch mit einer nahen Bezugsperson, in welchem fremdanamnestic Informationen gewonnen werden können.

Die medizinische Untersuchung dient vor allem dazu, die Ursache für die kognitiven Beeinträchtigungen herauszufinden. Diese Ursachen können sehr vielfältig sein, und wichtig - nicht zuletzt für die Therapieplanung - ist insbesondere, ob die Hirnleistungsstörungen durch eine primäre neurodegenerative Erkrankung, eine sekundäre dementielle Entwicklung oder durch andere, teilweise behandelbare Erkrankungen verursacht sind (Bouchard & Rossor, 1999; Ludin, 1999). In Tabelle 4.1 sind die wichtigsten, bei der Differentialdiagnose zu berücksichtigenden Erkrankungen zusammengefasst.

Tabelle 4.1

Differentialdiagnose dementieller Syndrome

primäre neurodegenerative Erkrankungen	sekundäre dementielle und teilweise behandelbare Erkrankungen
Demenz vom Alzheimer Typ	vaskuläre Demenzen
frontotemporale Degenerationen	Hirntumore
Demenz mit Lewy Körpern	chronisches Subduralhämatom
Demenz mit Silberkörnern	Infektionskrankheiten (wie Lues, HIV-Infektion, Prionenerkrankungen)
Chorea Huntington	Aresorptiver Hydrocephalus
progressive supranukleäre Lähmung	Endokrine Störungen (z.B. Hypothyreose)
Morbus Parkinson	Intoxikationen (z.B. durch Alkohol, Medikamente)
Multiple Sklerose	Mangelerkrankungen (z.B. Vitamin B ₁₂ -Mangel)
	Epilepsien
	Schlaf-Apnoe-Syndrom
	Delir
	Depression

Wichtige Informationen zur Ätiologie und zur Differentialdiagnose liefern auch Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren. Folgende Laboruntersuchungen werden empfohlen: differenziertes rotes und weisses Blutbild, Blutsenkung, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Magnesium), Leberfunktion, Nierenfunktion, Glukose, Vitamin B₁₂, Folsäure, Schilddrüsenparameter, Luesserologie, HIV-Serologie. An bildgebenden Verfahren sind ein Computertomogramm (CT) oder Magnetresonanztomogramm (MRI) indiziert. Bei speziellen Fragestellungen können Zusatzuntersuchungen wie Liquorpunktion, Elektroenzephalogramm (EEG), genetische Analysen, funktionelle bildgebende Verfahren (v.a. Positronen-Emissions-Tomogramm (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomogramm (SPECT)) angezeigt sein.

Die psychopathologische Abklärung liefert zusätzliche differentialdiagnostische Informationen (z.B. bezüglich Depression, frontotemporalen Degenerationen, Demenz mit Lewy Körpern). Ausserdem geben die Art und das Ausmass von psychopathologischen Symptomen Hinweise auf die Belastung der pflegenden Angehörigen, was insbesondere bei deren Beratung mitberücksichtigt werden sollte.

Die neuropsychologische Untersuchung spielt bei der Demenzabklärung eine wichtige Rolle. Sie soll überprüfen, ob sich eine beobachtete oder berichtete Abnahme der kognitiven Funktionsfähigkeit objektivieren lässt, und aufzeigen, in welchen kognitiven Bereichen Beeinträchtigungen vorhanden sind. Aufgrund ihrer diagnostischen Wichtigkeit und weil die neuropsychologische Demenzdiagnostik für die vorliegende Arbeit von zentraler Bedeutung ist, wird sie im nächsten Abschnitt ausführlicher behandelt.

4.3 Neuropsychologische Demenzdiagnostik

4.3.1 Aufgaben und Ziele der neuropsychologischen Demenzdiagnostik

Die neuropsychologische Untersuchung hat zum Ziel, ein differenziertes Leistungsprofil der kognitiven Fähigkeiten des Patienten zu erstellen. Dieses trägt zur Beantwortung folgender Fragestellungen bei:

- Unterscheidung zwischen altersgemässen und pathologischen kognitiven Leistungen
Die erste Aufgabe der neuropsychologischen Demenzabklärung ist es zu erkennen, ob die kognitiven Leistungen eines Patienten seinem Alter entsprechen. Wenn sie unterdurchschnittlich sind, können sie auf einen zugrundeliegenden pathologischen Prozess hindeuten. Um aus den Testergebnissen des Patienten die richtigen Schlüsse ziehen zu können, ist es äusserst wichtig, dass sie mit alters- und aus-

bildungsentsprechenden Normwerten verglichen werden (Alzheimer Forum Schweiz, 1999; Monsch, 1999; Zec, 1993).

- Ätiologische Differentialdiagnostik

Aus der Forschung sind kognitive Ausfallprofile bekannt, die auf bestimmte klinische Bilder hinweisen. Eine Auswahl davon wird im folgenden kurz zusammengefasst:

Die Abgrenzung Speicher- vs. Abrufdefizit hilft vor allem zur Unterscheidung zwischen kortikalen und subkortikalen Störungsmustern. Sind die Leistungen eines Patienten sowohl im freien Abrufen als auch im Wiedererkennen beeinträchtigt, spricht dies für ein Speicherdefizit (der Patient kann neue Informationen kaum mehr speichern) und somit für ein kortikales Störungsbild. Ist ein Patient dagegen im freien Abrufen beeinträchtigt, im Wiedererkennen jedoch relativ unauffällig, weist dies auf ein Abrufdefizit (der Patient kann neue Informationen abspeichern, hat aber Mühe, sie wieder abzurufen, und profitiert deshalb von der erleichterten Abrufbedingung des Wiedererkennens) und demzufolge auf ein subkortikales Störungsmuster hin (Cummings & Benson, 1984). Die Demenz vom Alzheimer Typ ist die prototypische Erkrankung bei einem kortikalen, die Chorea Huntington bei einem subkortikalen Störungsmuster.

Nicht-deklarative Gedächtnisleistungen scheinen auch zur Unterscheidung zwischen kortikalen und subkortikalen Störungsmustern beizutragen (Forster, 1999; Heindel et al., 1989). Leider besteht jedoch bislang ein Mangel an normierten Tests zur Erfassung impliziter Gedächtnisleistungen (Zec, 1993).

Eine weitere Quelle zur Unterscheidung zwischen kortikalen und subkortikalen Störungsbildern ist das Verhältnis der Leistungen in Tests zur semantischen vs. phonematischen Flüssigkeit. Alzheimerpatienten zeigen überproportionale Beeinträchtigungen in der semantischen Flüssigkeit, was auf den bei der Alzheimer Demenz angenommenen Zusammenbruch der semantischen Struktur hinweist. Patienten mit subkortikalen Störungen zeigen in beiden Tests in gleichem Masse reduzierte Leistungen (Monsch et al., 1994).

Im Gegensatz zu einem fehlenden primacy-Effekt bei Alzheimerpatienten weisen depressive Patienten bei verbalen Gedächtnistests trotz z.T. reduzierten Gedächtnisleistungen einen erhaltenen primacy- und recency-Effekt auf (Gainotti & Marra, 1994).

- Erstellung eines individuellen Therapieplans

Die genaue Kenntnis des kognitiven Ausfallprofils und des Schweregrads der kognitiven Beeinträchtigungen, jedoch auch der noch vorhandenen kognitiven Ressourcen, ist unabdingbar für die Planung und Umsetzung therapeutischer Interventionen sowie für die Beratung der Angehörigen (Alzheimer Forum Schweiz, 1999; Forster, 1999; Monsch, 1997).

- Verlaufsdagnostik

Bei unklaren Fällen dienen Verlaufsuntersuchungen der Erhärtung oder Anpassung der Diagnose. Wiederholte neuropsychologische Untersuchungen ermöglichen zudem die Dokumentation des Krankheitsverlaufs und/oder der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen (Forster, 1999; Monsch, 1997).

Damit ein differenziertes kognitives Leistungsprofil erstellt werden kann, sollten in der neuropsychologischen Untersuchung möglichst alle kognitiven Bereiche erfasst werden. Zec (1993) fordert, dass die Gedächtnisfunktionen in einer neuropsychologischen Demenzabklärung speziell gewichtet werden sollen und dass zudem mindestens diejenigen kognitiven Bereiche untersucht werden müssen, in denen für eine Demenzdiagnose nach den Kriterien des DSM-IV oder der NINCDS-ADRDA zusätzliche Beeinträchtigungen nachgewiesen werden müssen. Ferner postuliert er als Mindestanforderung an einen Gedächtnistest bei Demenzabklärungen eine Wortliste mit mindestens zehn Wörtern und mindestens drei Lerndurchgänge (damit Informationen gelernt und gespeichert werden können und die Lernkurve beurteilt werden kann), einen verzögerten Abruf (nach 2-10 Minuten) sowie einen Rekognitionstest (zur Unterscheidung zwischen Abruf- und Speicherdefizit).

4.3.2 Testtheoretische Grundlagen neuropsychologischer Diagnostik

In der neuropsychologischen Diagnostik werden die Leistungen einer Person in verschiedenen neuropsychologischen Aufgaben gemessen, um daraus auf die Leistungsfähigkeit verschiedener kognitiver Bereiche zu schließen. Damit dieser Schluss zulässig ist, müssen solche Aufgaben, bzw. die Kombination solcher Aufgaben in einer Testbatterie, die Test-Gütekriterien der Objektivität, der Reliabilität und der Validität erfüllen.

Die Objektivität entspricht der Standardisierung eines Tests und verlangt, dass jeder Testleiter einen Test auf die gleiche Weise durchführt und gleiches Verhalten, d.h. gleiche Leistungen verschiedener Probanden einheitlich bewertet und interpretiert (Rauchfleisch, 1980).

Die Reliabilität charakterisiert die Messgenauigkeit eines Tests. Bei wiederholter Durchführung sollte ein Test bei gleichbleibender Leistungsfähigkeit des Probanden jeweils gleiche oder zumindest vergleichbare Ergebnisse liefern. Gewöhnlich wird dies geprüft, indem ein Test an denselben Probanden mehrmals durchgeführt wird und die Ergebnisse miteinander korreliert werden (Retest-Reliabilität). Die Höhe der Korrelation gilt als Schätzung der Messgenauigkeit (Fisseni, 1990).

Die Validität schliesslich befasst sich mit der Frage, ob ein Test tatsächlich diejenigen kognitiven Leistungen misst, die er zu messen vorgibt (Lienert & Raatz, 1994). Dies erreicht man einerseits dadurch, dass die Testaufgaben den zu erfassenden Leistungen aufgrund logischer und fachlicher Überlegungen inhaltlich entsprechen (Inhaltsvalidität). Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den empirischen Zusammenhang zwischen den Testleistungen und einem als valide anerkannten Kriterium zu überprüfen (kriteriumsbezogene Validität). Dies können z.B. Ergebnisse in anderen Tests sein, die dieselben Leistungen erfassen, oder ein Merkmal wie eine Diagnose, Berufserfolg, Schulleistungen etc. (Rauchfleisch, 1980). Die dritte Methode zur Validitätsbestimmung besteht darin, innerhalb eines theoretischen Bezugsrahmens den Zusammenhang der Testleistungen mit unbeobachtbaren Konstrukten wie Fähigkeiten, Dispositionen, Persönlichkeitsmerkmalen etc. zu bestimmen (Fisseni, 1990). Sie wird daher Konstruktvalidierung genannt.

Damit die Leistungen einer Person in einem neuropsychologischen Test beurteilt werden können, müssen sie mit denjenigen einer Normstichprobe verglichen werden. Erst dieser Vergleich erlaubt eine Aussage darüber, ob die Leistungen der Person in den verschiedenen Aufgaben durchschnittlich, unterdurchschnittlich oder überdurchschnittlich sind.

Bei der Auswertung der Ergebnisse einer Person in einer Aufgabe erhält man einen Rohwert, z.B. die Anzahl richtiger Lösungen, die Anzahl Fehler oder die Zeit, die für die Lösung der Aufgabe benötigt wurde. Der Nachteil von Rohwerten ist jedoch, dass die Leistungen in verschiedenen Aufgaben oder Tests nicht miteinander verglichen werden können, weil die entsprechenden Rohwerte unterschiedliche Verteilungen aufweisen, d.h. unterschiedliche Mittelwerte und Standardabweichungen besitzen (Fisseni, 1990; Lienert & Raatz, 1994). Aus diesem Grund werden Rohwerte in der Regel in Standard-skalen transformiert. Eine gebräuchliche Skala ist die Standardnormalverteilung. Sie ist der Spezialfall der Normalverteilungen, die den Mittelwert 0 und die Standardabweichung 1 besitzt. Durch eine einfache Transformation, nämlich die sogenannte z-Transformation, können sämtliche Normalverteilungen in sie überführt werden (Bortz, 1999).

Ein Rohwert wird nach folgender Formel in einen z-Wert transformiert:

$$z = \frac{x - M_x}{s_x}$$

wobei x den Rohwert, M_x den Mittelwert der Normpopulation und s_x die Standardabweichung der Normpopulation darstellt.

Der z-Wert gibt somit an, wie weit die Leistung einer Person in einer Aufgabe vom Durchschnitt der Normpopulation abweicht. Ein z-Wert von +1.0 heisst somit, dass die Leistung der getesteten Person eine Standardabweichung über dem Mittel der Normpopulation liegt, während ein z-Wert von -2.0 dagegen bedeutet, dass die Leistung zwei

Standardabweichungen unter dem Durchschnitt liegt. Ein z-Wert von 0.0 entspräche schliesslich genau dem Mittelwert der Normpopulation.

Bei der Interpretation eines z-Wertes ist allerdings zu berücksichtigen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit einer Person durch verschiedenste Faktoren beeinflusst werden kann. Beispielsweise können sich die Testumgebung (Räumlichkeit, Temperatur etc.), die Motivation der getesteten Person und auch ihr Alter, ihre Ausbildung und ihr Geschlecht auf das Testergebnis auswirken. Deshalb ist es wichtig, dass die Testumgebung möglichst wenig Ablenkreize enthält. Zur Kontrolle des Einflusses der demographischen Variablen Alter, Ausbildung und Geschlecht werden Normstichproben oft unterteilt nach Geschlecht sowie nach verschiedenen Alters- und Ausbildungsgruppen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Einfluss dieser Variablen bei der Berechnung der z-Werte mittels regressionsanalytischer Verfahren statistisch zu korrigieren.

Bei der Interpretation eines Testwertes stellt sich noch ein weiteres Problem: Welche Testleistungen sollen als durchschnittlich, welche als unter- und überdurchschnittlich gelten? Es existieren diesbezüglich keine allgemeingültigen Kriterien. Fisseni (1990) klassifiziert Werte, die sich im Intervall 'Mittelwert \pm 1 Standardabweichung' befinden, als durchschnittlich, diejenigen, die darüber liegen, als überdurchschnittlich und diejenigen darunter als unterdurchschnittlich. Demgegenüber bezeichnet La Rue (1992) Werte als beeinträchtigt, die 1.5 - 2 Standardabweichungen unter dem Durchschnitt der Normpopulation liegen. Lezak (1995) wiederum schlägt folgende Klassifizierung vor: z-Werte über +2.0 als hervorragend, zwischen +1.3 und +2.0 als weit überdurchschnittlich, zwischen +0.6 und +1.3 als überdurchschnittlich, zwischen +0.6 und -0.6 als durchschnittlich, zwischen -0.6 und -1.3 als unterdurchschnittlich, zwischen -1.3 und -2.0 mittelschwer beeinträchtigt, und unter -2.0 als stark beeinträchtigt. Die NINCDS-ADRDA empfehlen für die neuropsychologische Diagnostik im Rahmen der Demenzabklärung, einen Testwert unterhalb des 5%-Perzentils (entspricht einem z-Wert von -1.65) der geschlechts-, alters- und ausbildungsentsprechenden Kontrollgruppe als unterdurchschnittlich anzusehen (McKhann et al., 1984). Auch in empirischen Studien werden unterschiedliche Kriterien benützt. Chen et al. (2001) beispielsweise stufen Leistungen als beeinträchtigt ein, die unter dem 10%-Perzentil (entspricht einem z-Wert von -1.28) ihrer Stichprobe lagen. Welsh et al. (1991) sowie Bozoki et al. (2001) hingegen klassifizierten Leistungen als beeinträchtigt, die mehr als 2 Standardabweichungen vom Mittel ihrer Kontrollgruppe abwichen. Zur Illustration dieser unterschiedlichen Richtwerte ist in Abbildung 4.1 die Standardnormalverteilung dargestellt, in welche die Lage des 2.5%-, des 5%- und des 10%-Perzentils eingezeichnet ist.

Aus dieser kurzen Übersicht wird deutlich, dass die Interpretation von Testleistungen sehr unterschiedlich und meist aufgrund willkürlich festgesetzter Kriterien gehandhabt

wird. Dies stellt für die klinische Arbeit und für die Vergleichbarkeit von Daten ein ungelöstes Problem dar.

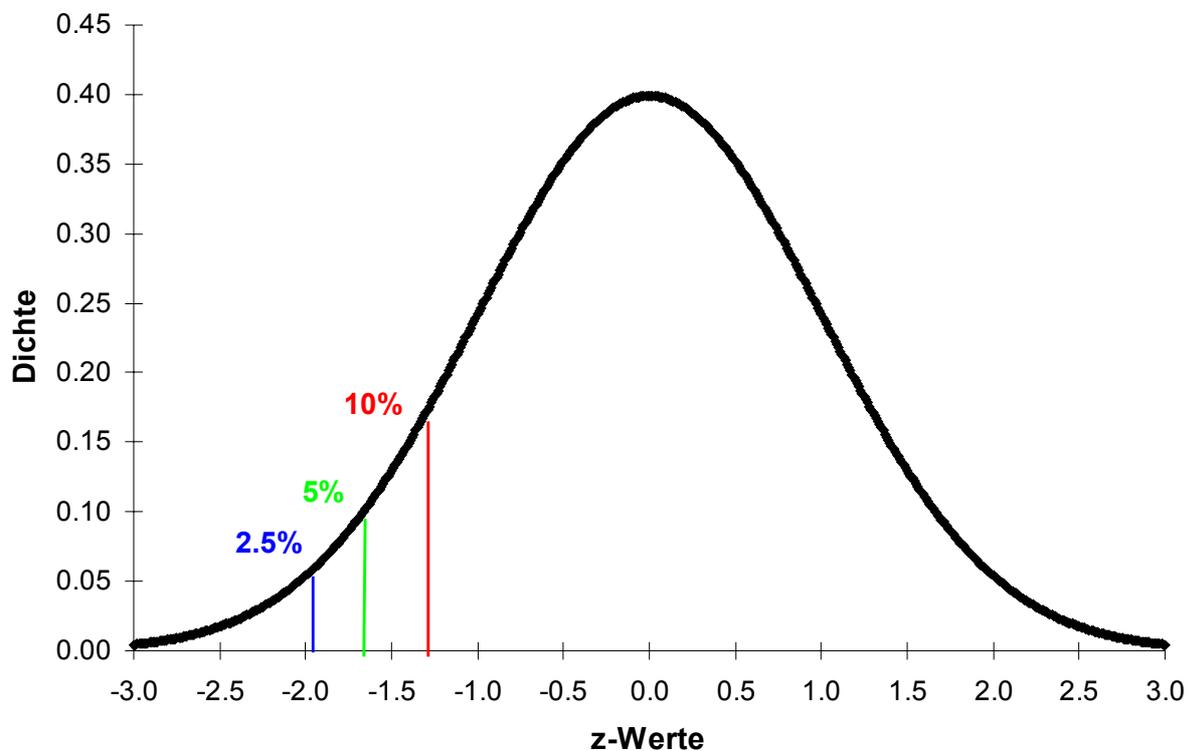


Abbildung 4.1 Standardnormalverteilung mit dem 2.5%-, dem 5%- und dem 10%-Perzentil. Das 2.5%-Perzentil entspricht dem z-Wert von -1.96, das 5%-Perzentil dem von -1.65 und das 10%-Perzentil dem von -1.28.

4.3.3 Die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP

Im Jahre 1986 gründete das *National Institute on Aging (NIA)* in den Vereinigten Staaten das *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*. Das Ziel war, kurze, standardisierte Instrumente zur Erfassung von klinischen, neuropathologischen und neuropsychologischen Anzeichen einer Demenz vom Alzheimer Typ zu entwickeln, um die in der Demenzabklärung bislang sehr unterschiedlichen Untersuchungsansätze zu vereinheitlichen und um vergleichbare Daten für die Forschung zur Verfügung zu haben (Heyman & Fillenbaum, 1997).

Die in diesem Zusammenhang entwickelte neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP (Morris, Mohs, Rogers, Fillenbaum & Heyman, 1988; Morris et al., 1989; Welsh et al., 1994) erfasst Hirnleistungen aus denjenigen Funktionsbereichen, in denen bei der Demenz vom Alzheimer Typ spezifische kognitive Defizite beobachtet werden können, nämlich Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung (Welsh-Bohmer & Mohs, 1997).

Insgesamt besteht die Testbatterie aus acht verschiedenen Aufgaben, die im folgenden vorgestellt werden (in Anhang A befinden sich die Testblätter mit Instruktionen zur Durchführung und Auswertung):

1. Verbale Flüssigkeit, Kategorie 'Tiere' (Isaacs & Kennie, 1973)

Die Probanden werden aufgefordert, eine Minute lang so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Tiere.

Mit dieser Aufgabe werden die Geschwindigkeit und die Leichtigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht (Lezak, 1995; Morris et al, 1989).

2. Modifizierter Boston Naming Test (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978)

Die Probanden sollen 15 Objekte benennen, welche in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind. Die Bezeichnungen der Objekte werden unterschieden nach der Häufigkeit ihres Auftretens in der amerikanischen Sprache: häufig, mittel, selten. Gezählt wird die Anzahl spontan richtig benannter Objekte.

Damit werden die visuelle Wahrnehmung und das Benennen, resp. die Wortfindung erfasst.

In der Originalversion des Boston Naming Tests müssen 60 Strichzeichnungen benannt werden. Die Version in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP ist eine 15 Zeichnungen umfassende Kurzform.

3. Mini Mental State Examination MMSE (Folstein et al., 1975)

Der MMSE stellt ein weit verbreitetes Screeninginstrument zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus dar, mit besonderer Gewichtung der Orientierung, der Konzentrationsfähigkeit, der Merkfähigkeit, der Sprache und der konstruktiven Praxis. Die maximale Punktzahl beträgt 30 Punkte.

Im Unterschied zum Original MMSE wurde in der CERAD-NP Testbatterie die serielle Subtraktionsaufgabe "100-7" durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes "world" (resp. "Preis" in der deutschen Version) ersetzt.

4. Wortliste Gedächtnis (Atkinson & Shiffrin, 1971; Rosen, Mohs & Davis, 1984)

Die Probanden lesen nacheinander 10 gedruckte Wörter laut vor und sollen diese anschliessend aus dem Gedächtnis frei abrufen. In zwei weiteren Durchgängen werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge nochmals gezeigt und sollen anschliessend jeweils wieder frei reproduziert werden. Die maximale Anzahl korrekter Antworten über alle drei Durchgänge beträgt 30.

Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit erfasst, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen.

5. Konstruktive Praxis (Rosen et al., 1984)

Um die visuokonstruktiven Fähigkeiten zu untersuchen, werden die Probanden gebeten, vier Figuren steigender Komplexität möglichst genau abzuzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Die maximale Punktzahl ist 11.

6. Wortliste Abrufen

Die Probanden werden aufgefordert, die zuvor in Aufgabe 4 gelernten 10 Wörter frei zu erinnern. Die maximale Anzahl korrekter Antworten beträgt 10.

Damit wird das verbale episodische Gedächtnis getestet, d.h. es wird geprüft, ob die Probanden neu gelernte verbale Informationen über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten können.

7. Wiedererkennen (Mohs, Kim, Johns, Dunn & Davis, 1986)

Die Probanden sollen die 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 Distraktoren unterscheiden.

Berechnet wird die Diskriminabilität (in %) nach folgender Formel:

$$\text{Diskriminabilität} = \left(1 - \frac{(10 - \text{hits}) + (10 - \text{correct rejections})}{20} \right) * 100$$

Der höchste Wert ist 100%.

Diese Aufgabe ermöglicht es zu überprüfen, ob die Probanden von erleichterten Abrufbedingungen profitieren können, und damit zu differenzieren, ob bei Gedächtnisstörungen primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt.

8. Konstruktive Praxis Abrufen

Zum Schluss werden die Probanden aufgefordert, die zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis nochmals zu zeichnen. Die maximale Punktzahl beträgt 11.

Damit wird das Gedächtnis in der nonverbalen Modalität untersucht.

Zusätzlich können folgende Skalen berechnet werden:

Intrusionen

Als Intrusionen zählen beim Erinnern fälschlicherweise genannte Wörter, die nicht in der Wortliste enthalten waren. Berechnet wird die Summe der Intrusionen aus den drei Lerndurchgängen und dem verzögerten Abrufen.

Wortliste Savings (in %)

Die Savings stellen einen Wert für die Behaltensleistung dar. Sie werden wie folgt berechnet:

$$\text{Wortliste Savings} = \frac{\text{Wortliste Abrufen Richtige}}{\text{Wortliste 3. Durchgang Richtige}} * 100$$

Konstruktive Praxis Savings (in %)

Der Wert für die nonverbale Behaltensleistung wird folgendermassen berechnet:

$$\text{Konstruktive Praxis Savings} = \frac{\text{Konstruktive Praxis Abrufen Total}}{\text{Konstruktive Praxis Total}} * 100$$

Die Durchführung der Testbatterie erfordert ca. 30-45 Minuten. Bei gesunden älteren Personen kann sich die Durchführungszeit bis auf ca. 20 Minuten reduzieren. Der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben wurde so gewählt, dass eine Untersuchung über den Krankheitsverlauf möglich ist (Morris et al., 1989).

In den USA wurde für die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP eine gute Auswertungsobjektivität, Reliabilität (Retest-Reliabilität) und Validität nachgewiesen (Morris et al., 1988; Morris et al., 1989; Morris et al., 1993; Welsh et al., 1992).

Mit der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP wurde somit ein zuverlässiges Instrument für die Demenzabklärung entwickelt. Es erfüllt zum einen die Gütekriterien, zum anderen entspricht es den Anforderungen, die Zec (1993) an eine Testbatterie für die Demenzabklärung stellt: Es werden die für eine Demenzdiagnose zentralen kognitiven Bereiche mit spezieller Gewichtung des Gedächtnisses erfasst und die Gedächtnistests erlauben eine Beurteilung der Lernfähigkeit, des episodischen Gedächtnisses und der Wiedererkennensleistung (vgl. Kap. 4.3.1).

Auch in der Schweiz bestand der Wunsch nach einem einheitlichen Vorgehen in der Demenzabklärung im allgemeinen und in der neuropsychologischen Diagnostik im speziellen. Mitte der 1990er Jahre einigten sich verschiedene für Demenzabklärungen spezialisierte Institutionen der Schweiz darauf, die in den USA von CERAD entwickelte und mittlerweile in mehrere Sprachen übersetzte neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP als gemeinsames minimales Datenset zu verwenden (Monsch, 1997). Die Vorteile eines minimalen gemeinsamen Untersuchungsverfahrens liegen hauptsächlich in der Schaffung eines Standards für die neuropsychologische Demenzabklärung, in einer vereinfachten und verbesserten Kommunikation zwischen Demenzspezialisten

sowie in der internationalen Kompatibilität und Vergleichbarkeit der empirischen Daten (Monsch, 1997).

Da die CERAD-NP Testbatterie noch nicht in einer deutschsprachigen Version vorlag, wurde sie in der Folge - autorisiert durch CERAD in den USA - von der Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel auf deutsch übersetzt und an einer Stichprobe von 614 altersentsprechend gesunden älteren Personen normiert (Thalmann et al., 2000). Welsh et al. (1994) zeigten, dass die Testleistungen in der CERAD-NP durch das Alter, die Ausbildung und das Geschlecht beeinflusst werden (vgl. auch Collie, Shafiq-Antonacci, Maruff, Tyler & Currie, 1999; Ganguli et al., 1991). Deshalb wurden im Rahmen der deutschsprachigen Normierung verschiedene Regressionsmodelle berechnet und mit Hilfe der PRESS (Predicted Residual Sum of Squares) Statistik diejenigen Regressionsmodelle ausgewählt, die die Einflüsse der demographischen Variablen am besten abbilden (Berres, Monsch, Bernasconi, Thalmann & Stähelin, 2000). Die Daten der Normpopulation wiesen zudem in einigen CERAD-NP Skalen ceiling-Effekte auf, weswegen sie so transformiert wurden, dass sie, zumindest im unteren, diagnostisch wichtigen Bereich der Verteilung, annähernd normalverteilt sind (für Einzelheiten zum Normierungsverfahren siehe Berres et al., 2000).

Für jede mit der CERAD-NP getestete Person kann nun pro CERAD-NP Variable nach folgender Formel ein z-Wert berechnet werden:

$$z = \frac{(\text{transformierter}) \text{ Rohwert} - \text{Vorhersage}}{s_e}$$

wobei die Vorhersage den Einfluss der demographischen Variablen korrigiert und s_e die Standardabweichung der Residuen des Regressionsmodells darstellt.

Dieser z-Wert gibt an, wieviel die Leistung der Person in der entsprechenden CERAD-NP Variablen von der Leistung abweicht, die aufgrund ihres Alters, ihrer Ausbildung und ihres Geschlechts erwartet wird.

Die Formeln für diese z-Wert Berechnungen können in ein Computerprogramm implementiert werden und ersparen auf diese Weise das mühsame und zeitintensive Nachschlagen in geschlechts-, alters- und ausbildungsstratifizierten Normwerttabellen.

Mittlerweile hat sich die deutschsprachige Version der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP im ganzen deutschsprachigen Europa als minimales gemeinsames Untersuchungsinstrument etabliert.

5. Fragestellung

In Kapitel 4.3.3 wurden die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP vorgestellt und die deutschsprachige Normierung in groben Zügen beschrieben. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist nun, die deutschsprachige Version der CERAD-NP empirisch zu validieren.

Die amerikanische Originalversion der CERAD-NP wurde aufgrund der Kenntnisse über die kognitiven Defizite von Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ entwickelt (Morris et al., 1988; Morris et al., 1989), weshalb die Inhaltsvalidität als gegeben betrachtet werden darf. Ausserdem konnte für die amerikanische Originalversion eine gute kriteriumsbezogene Validität nachgewiesen werden: Bereits im Frühstadium ihrer Erkrankung konnten Alzheimerpatienten von gesunden Probanden anhand ihrer Leistungen in der CERAD-NP unterschieden werden, und es war möglich, Veränderungen der kognitiven Leistungsdefizite im Krankheitsverlauf zu erfassen (Morris et al., 1988; Welsh et al., 1992; Welsh et al., 1994).

Die Art der kognitiven Defizite ist bei der Demenz vom Alzheimer Typ universell, daher gilt die Inhaltsvalidität der amerikanischen auch für die deutschsprachige Version der CERAD-NP. Viele der CERAD-NP Untertests sind jedoch sprachabhängig. Es muss daher überprüft werden, ob auch die deutschsprachige Übersetzung der Testbatterie eine Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Alzheimerpatienten ermöglicht. Diese Überlegungen führen zur Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit:

- Erlauben die Leistungen in den einzelnen Variablen der CERAD-NP eine zuverlässige Trennung zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten?
- Welche CERAD-NP Variablen trennen am besten zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten?

Aufgrund der Forschungsliteratur ist anzunehmen, dass vor allem diejenigen CERAD-NP Variablen am meisten zur Unterscheidung beitragen, die das Lernen und insbesondere verzögerte Abrufen von neuen Informationen, die Wortflüssigkeit und die Wortfindung erfassen (Martin & Fedio, 1983; Monsch et al., 1994; Petersen et al., 1994; Welsh et al., 1991; Welsh et al., 1992; Zec, 1993).

- Nach wie vor herrscht Unklarheit darüber, nach welchen Kriterien Testleistungen als unterdurchschnittlich oder auffällig bezeichnet werden sollen. Deshalb soll in dieser Arbeit empirisch bestimmt werden, welche in der CERAD-NP erzielten Leistungen als unauffällig und welche als auffällig anzusehen sind und damit auf die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer Typ hindeuten. Mit

anderen Worten, wo liegen die Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen unauffälligen und auffälligen Leistungen?

Die CERAD-NP wurde ursprünglich zur neuropsychologischen Abklärung der Demenz vom Alzheimer Typ entwickelt. Inzwischen hat diese Testbatterie jedoch weltweite Verbreitung als diagnostisches Instrument im Rahmen der Demenzabklärung gefunden (Buckholtz, 1997). Es soll deshalb untersucht werden, ob sich die CERAD-NP auch zur neuropsychologischen Abklärung von Patienten eignet, deren dementielle Entwicklung nicht auf eine Demenz vom Alzheimer Typ zurückzuführen ist. Darüber hinaus interessiert, welchen Beitrag sie zur Differentialdiagnose von Demenzerkrankungen leisten kann. Im einzelnen sollen folgende Fragen geklärt werden:

- Ist es möglich, gesunde ältere Personen und Demenzpatienten verschiedener Ätiologie anhand ihrer Leistungen in der CERAD-NP zu unterscheiden?
- Welche Kombination von CERAD-NP Variablen trennt am besten zwischen gesunden älteren Personen und Demenzpatienten unterschiedlicher Ätiologie?
Bis heute verlangen die beiden grossen Diagnosesysteme DSM-IV und ICD-10 für die Diagnose einer Demenz den Nachweis einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie mindestens einer weiteren höheren kognitiven Funktion. Es ist deshalb zu erwarten, dass vor allem die CERAD-NP Variablen, die verschiedene Gedächtnisbereiche erfassen, eine Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und Demenzpatienten ermöglichen. Da die (semantische) verbale Flüssigkeit bei den meisten Demenzerkrankungen schon früh reduziert ist, sollte auch sie zur Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und Demenzpatienten beitragen (Barr & Brandt, 1996; Carew et al., 1997; Monsch et al., 1994; Neary et al., 1998; Vanderploeg et al., 2001; Zec, 1993).
- Welche CERAD-NP Variablen trennen am besten zwischen verschiedenen Demenzformen? Sind charakteristische Ausfallprofile feststellbar?
Die Forschungsliteratur weist darauf hin, dass sowohl Patienten mit vaskulärer Demenz als auch solche mit frontotemporaler Degeneration bessere Gedächtnisleistungen zeigen als Alzheimerpatienten und dass bei ihnen insbesondere die Wiedererkennensleistungen wenig beeinträchtigt sind (Lafosse et al., 1997; Looi & Sachdev, 1999; Neary et al., 1998; Vanderploeg et al., 2001). Über die Art der kognitiven Defizite bei Patienten mit gemischter Demenz können aufgrund der spärlichen Datenlage keine Vorhersagen gemacht werden. Es ist jedoch anzunehmen, dass ihre kognitiven Leistungen infolge der Komorbidität schwerer beeinträchtigt sind. Bei Patienten mit einer Demenz mit Lewy Körpern sind starke Leistungseinbussen in den visuospatialen Fähigkeiten und weniger

schwere Gedächtnisdefizite zu erwarten als bei Alzheimerpatienten (z.B. Calderon et al., 2001; Salmon et al., 1996; Walker et al., 1997).

In der Demenzdiagnostik ist es von grosser Bedeutung, Patienten mit leichten kognitiven Störungen und mit einer depressiven Symptomatik zu erkennen und von Demenzpatienten auf der einen und von kognitiv gesunden älteren Personen auf der anderen Seite zu unterscheiden. Untersucht werden sollen deshalb folgende Fragen:

- Können Patienten mit einer leichten kognitiven Störung aufgrund ihrer Testleistungen in der CERAD-NP von Demenzpatienten und von gesunden älteren Patienten unterschieden werden? Welche CERAD-NP Variablen tragen am meisten zu dieser Unterscheidung bei?

Patienten mit einer leichten kognitiven Störung sollten Leistungen aufweisen, die unter denjenigen von gesunden älteren Personen, aber über denjenigen von Demenzpatienten liegen, sofern man von der allgemeinsten Definition einer leichten kognitiven Störung ausgeht (Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen möglich).

- Ermöglichen die Testleistungen in der CERAD-NP die Unterscheidung zwischen depressiven Patienten und Demenzpatienten sowie zwischen depressiven Patienten und gesunden älteren Personen? Welche CERAD-NP Variablen tragen am meisten zu dieser Unterscheidung bei?

Es ist zu vermuten, dass auch die kognitiven Leistungen von depressiven Patienten zwischen denjenigen der gesunden älteren Personen und der Demenzpatienten liegen, wobei jedoch die Wiedererkennensleistungen unauffällig und die Häufigkeit von Intrusionen sehr gering sein sollten (La Rue, 1992).

6. Methode

Die Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP wurde in Form einer Multi-Center Studie durchgeführt. Dies einerseits um eine möglichst repräsentative Stichprobe von an Memory Clinics im deutschsprachigen Europa abgeklärten Patienten zu erhalten, andererseits um in einem möglichst kurzen Zeitraum eine ausreichend grosse Anzahl von Patientendaten sammeln zu können. Deshalb wurden zwischen Juni und August 2000 an alle der Studienkoordination bekannten Memory Clinics des deutschsprachigen Europas ein in Basel ausgearbeitetes Studienprotokoll verschickt sowie ein Schreiben, in welchem die 86 Institutionen angefragt wurden, an der Validierungsstudie teilzunehmen (vgl. Anhang B). Siebzehn Zentren erklärten sich daraufhin bereit, sich an der Studie zu beteiligen, und sammelten in der Folge CERAD-NP Daten von insgesamt 609 Patienten. Diese Zentren werden nachfolgend in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt, unterteilt nach Nation. Zudem werden jeweils die in einem Zentrum für die Validierungsstudie verantwortlichen Personen genannt.

Deutschland

- **Berlin:** Evangelisches Geriatriezentrum Berlin gGmbH, Ressort Neuropsychologie; Dr. phil. Dipl.-Psych. G. Lämmler, Dipl.-Psych. A. Barnes.
- **Erlangen-Nürnberg:** Neurologische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg; apl. Prof. Dr. med. C. Lang.
- **Frankfurt:** Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Gedächtnisambulanz; PD Dr. L. Frölich, Dipl.-Psych. T. Bernhardt.
- **Göttingen:** Georg-August-Universität Göttingen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Gerontopsychiatrie; Prof. Dr. med. G. Stoppe, Dr. med. G. Stiens.
- **Heidelberg:** Psychiatrische Universitätsklinik, Gedächtnisambulanz; Dr. med. R. Schmitt, Dipl.-Psych. S. Barth.
- **Magdeburg:** Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin; Oberarzt Dr. R. Wolf.
- **München TU:** Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Prof. Dr. med. A. Kurz.
- **München Uni:** Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie - Innenstadt: Direktor Prof. Dr. H.-J. Möller, Dr. med. K. Bürger, Dipl.-Psych. Dr. C. Schöchlin, PD Dr. H. Hampel.
- **München ZAGF:** Zentrum für Akutgeriatrie und Frührehabilitation: Chefarzt Prof. Dr. med. R. Heinrich, Geriatriische Tagesklinik mit Memory Clinic: Oberärztin Dr.

med. A. Kwetkat, Dipl. Psychogerontologin S. Poulaki, M.A., Dipl. Psychogerontologin Dr. phil. B. Wiegele.

- **Regensburg:** Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum, Gedächtnissprechstunde; Dr. med. B. Ibach.

Österreich

- **Innsbruck:** Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck, Abteilung für Biologische Psychiatrie; Dr. T. Bodner.
- **Klagenfurt:** Allgemeines Öffentliches Krankenhaus des Landes Kärnten in Klagenfurt, Neurologische Abteilung; Mag. U. Neumann.

Schweiz

- **Basel MC:** Geriatriische Universitätsklinik, Memory Clinic; M.Sc. D. Ermini-Fünfschilling und Mitarbeiter/-innen; Studienkoordination: lic. phil. Ch. Aebi.
- **Basel PUK:** Psychiatrische Universitätsklinik; Dr. med. E. Krebs-Roubicek, lic. phil. S. Proserpi.
- **Münsterlingen:** Spital Thurgau AG; Psychiatrische Klinik Münsterlingen, Memory Clinic; Dr. med. I. Späti, Dipl.-Psych. H. Schänzle.
- **St. Gallen:** Bürgerspital St. Gallen, Geriatriische Tagesklinik mit Memory Clinic; Dr. med. D. Inglin, G. Franke.
- **Zürich:** Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Abteilung für Psychiatrische Forschung; Dr. rer. soc. K. Henke Westerholt, Dipl. Natw. S. Bosshardt, Dipl. Natw. N. Degonda.

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels wird als erstes die Stichprobe der Validierungsstudie beschrieben. Diese setzt sich aus einer Kontrollgruppe von gesunden Personen und aus den Patienten zusammen, die von den oben vorgestellten Zentren untersucht worden sind. Als nächstes werden die eingesetzten Untersuchungsinstrumente und das Vorgehen bei der Datenerhebung dargestellt. Im letzten Abschnitt schliesslich werden die für die Datenauswertung verwendeten statistischen Verfahren erläutert.

6.1 Stichprobe

6.1.1 Kontrollgruppe (*Normal Controls, NC*)

Als Kontrollgruppe diente die deutschsprachige CERAD-NP Normpopulation, welche aus 614 älteren Personen besteht. Ein Grossteil davon, nämlich 529 Personen, sind Teilnehmer des Projekts BASEL (Basel Study on the Elderly; Monsch et al., 2000), die übrigen 85 wurden im Rahmen der Vornormierung der CERAD-NP Testbatterie aus Teilnehmern der Seniorenuniversität, Mitgliedern der Grauen Panther, einem Kurs für Basler Staatsangestellte vor der Pensionierung sowie durch Mund-zu-Mund Propaganda rekrutiert.

Das Projekt BASEL ist eine Fortführung der Basler Studie. Diese prospektive Studie untersuchte erstmals im Jahr 1959 mehr als 6300 gesunde Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen der Basler chemischen und pharmazeutischen Industrie mit dem Ziel, Risikofaktoren für koronare Herzkrankheiten, periphere arterielle Verschlusskrankheiten und Venenerkrankungen zu erforschen (Widmer, Stähelin, Nissen & da Silva, 1981; Stähelin & Widmer, 1998). Die Untersuchungen wurden in verschiedenen Etappen bis ins Jahr 1973 durchgeführt (Basler Studie I bis III). In der Folge nahmen Subpopulationen der Basler Studie an diversen Folgestudien teil (Basler Familienstudie, Kreislauf-Langzeitverlauf, Mortalitätsstudien, Interdisziplinäre Altersstudie IDA), und schliesslich wurden ab dem Jahr 1997 alle überlebenden und noch auffindbaren Teilnehmer der Basler Studie eingeladen, am Projekt BASEL teilzunehmen.

Das Ziel dieser longitudinal angelegten Studie ist die Identifikation präklinischer Marker der Demenz vom Alzheimer Typ, d.h. es soll untersucht werden, ob Anzeichen für eine Krankheitsentwicklung bestehen und erkennbar sind, bevor klinisch sichtbare und den Alltag beeinträchtigende Defizite auftreten. Die Studie ist in zwei Phasen aufgeteilt. In einer ersten Phase, dem Screening, werden bei allen Probanden eine sorgfältige medizinische Anamnese, die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP und der Uhrentest durchgeführt. Ausserdem findet eine Apolipoprotein-E-Genotypisierung statt. Bei Versuchspersonen, welche sich in der neuropsychologischen Untersuchung kognitiv auffällig zeigen (d.h. deren auf der Vornormierung basierende z-Werte in zwei oder mehr CERAD-NP Variablen einen Wert von -2.0 oder tiefer betragen (Welsh et al., 1991)), wird zusätzlich eine telefonische Alltagsabklärung durchgeführt. Diejenigen, deren Alltag laut Angaben einer nahen Bezugsperson beeinträchtigt ist, werden von der weiteren Studie ausgeschlossen. Die Versuchspersonen, deren Alltag nicht beeinträchtigt ist, sowie alle kognitiv unauffälligen Personen verbleiben weiterhin im Probandenpool. Aus diesem werden diejenigen ausgewählt, die mindestens eine $\epsilon 4$ Allele aufweisen. Zu dieser Gruppe wird eine hinsichtlich Geschlecht, Alter und Ausbildung entsprechende Gruppe von Versuchspersonen ausgesucht, welche keine $\epsilon 4$ Allele be-

sitzen. Diese beiden Gruppen nehmen an der zweiten Phase des Projekts BASEL teil, die zur Hauptsache aus einer umfassenden, 3- bis 4-stündigen neuropsychologischen Untersuchung besteht. Die an dieser zweiten Phase teilnehmenden Probanden werden alle zwei Jahre zu Verlaufsuntersuchungen eingeladen. Da diese Phase des Projekts BASEL für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung ist, wird hier nicht näher auf die darin durchgeführten Tests eingegangen.

Von 1997-1998 nahmen in einer ersten Erhebungswelle 740 zufällig aus der Population der Basler Studie ausgewählte Probanden an der Screeningphase des Projekts BASEL teil. Davon waren 529 Probanden altersentsprechend gesund, d.h. sie wiesen keine körperlichen (einschliesslich sensorischen) Probleme auf, die die Testung behindern könnten, und sie berichteten über keine frühere oder aktuelle schwere psychiatrische, neurologische oder andere medizinische Störungen, die sich auf die Leistung des zentralen Nervensystems auswirken könnten (die genauen medizinischen Ausschlusskriterien sind in Anhang C aufgelistet). Um die Einschlusskriterien für die Normpopulation zu erfüllen, mussten die Versuchspersonen zudem deutscher Muttersprache sein und über mindestens acht Jahre Schulbildung verfügen.

Zusammen mit den 85 Probanden aus der Vornormierung besteht die deutschsprachige CERAD-NP Normpopulation also insgesamt aus 614 altersentsprechend gesunden älteren Personen deutscher Muttersprache. Tabelle 6.1 zeigt die Verteilungen von Alter, Geschlecht und Ausbildung in der deutschsprachigen CERAD-NP Normpopulation, d.h. in der Kontrollgruppe. Erklärend muss hierzu angefügt werden, dass der Frauenanteil so gering ist, weil zur Zeit der Rekrutierung der Probanden der Basler Studie vor über 40 Jahren nur ein kleiner Prozentsatz der Frauen berufstätig war.

Tabelle 6.1

Verteilung von Alter, Ausbildung und Geschlecht in der deutschsprachigen CERAD-NP Normpopulation.

	Frauen (n=183)	Männer (n=431)	Total (N=614)
Alter			
Mittelwert	69.3	70.7	70.2
SD	8.3	7.2	7.6
Min - Max	53 - 87	53 - 92	53 - 92
Ausbildung			
Mittelwert	11.4	13.4	12.8
SD	2.8	3.0	3.1
Min - Max	8 - 20	8 - 20	8 - 20

6.1.2 Patientengruppe

Für die vorliegende Fragestellung von Interesse war eine Population von Patienten, welche im Rahmen einer Abklärung oder einer Verlaufsuntersuchung an einer Memory Clinic oder einer vergleichbaren Institution untersucht wurden. Es sollten Daten von möglichst vielen Patienten gesammelt werden, wobei aufgrund epidemiologischer Daten davon ausgegangen wurde, dass die grösste Gruppe aus Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ bestehen und sich die übrigen Patienten auf weitere verschiedene diagnostische Untergruppen verteilen würden.

Wie weiter oben erwähnt, sammelten die 17 beteiligten Zentren Daten von insgesamt 609 Patienten, die sie für die Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP zur Verfügung stellten. Davon wurden jedoch unvollständige Datensätze von vornherein von den Analysen ausgeschlossen ($n=103$). Entsprechend der Alters- und Ausbildungsverteilung der CERAD-NP Normpopulation wurden Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren ($n=15$), und solche, die über weniger als 8 Ausbildungsjahre verfügten ($n=3$), ebenfalls nicht in die Analysen einbezogen. Tabelle 6.2 zeigt, wie sich die verbleibenden 488 Patienten auf die teilnehmenden Zentren verteilen.

Tabelle 6.2
Anzahl Patienten nach Zentren

Zentrum	Anzahl	Prozent
Deutschland		
Berlin	9	2%
Erlangen-Nürnberg	17	3%
Frankfurt	52	11%
Göttingen	13	3%
Heidelberg	54	11%
Magdeburg	7	1%
München TU	55	11%
München Uni	27	6%
München ZAGF	20	4%
Regensburg	8	2%
Österreich		
Innsbruck	29	6%
Klagenfurt	21	4%
Schweiz		
Basel MC	136	28%
Basel PUK	7	1%
Münsterlingen	5	1%
St. Gallen	22	5%
Zürich	6	1%
Total	488	100%

Die erhaltenen Daten wurden nach Art der Diagnosen zusammengefasst, d.h. häufig auftretende Diagnosen bildeten zusammen eine Diagnosegruppe. Dabei ergaben sich folgende Gruppen:

- Demenz vom Alzheimer Typ (DAT)
- vaskuläre Demenz (VAD)
- Demenz gemischter Ätiologie, d.h. mit sowohl einer vaskulären als auch einer degenerativen Komponente vom Alzheimer Typ (MIX)
- frontotemporale Degenerationen (FTD)
- Demenz mit Lewy Körpern (DLB)
- Depression (DEP)
- leichte kognitive Störung (LKS)
- keine kognitiven Beeinträchtigungen (KKB)

Bei Unsicherheiten bezüglich der Zuordnung zu einer bestimmten Diagnosegruppe wurde mit dem jeweiligen Zentrum Rücksprache genommen, das die Diagnose gestellt und mitgeteilt hatte. Patienten, deren Diagnosen zu selten auftraten, um eine eigene Gruppe zu bilden, oder die eine hohe Komorbidität aufwiesen, wurden in der Gruppe "ANDERE" zusammengefasst.

Die Aufteilung der Patienten auf die gebildeten Diagnosegruppen ist in Tabelle 6.3 dargestellt; in Anhang C sind die in der Gruppe ANDERE zusammengefassten Diagnosen aufgeführt. Zwar weist die Gruppe ANDERE einen hohen Stichprobenumfang auf, sie ist jedoch in ihrer Zusammensetzung so heterogen, dass allgemeingültige Aussagen über diese Gruppe nicht vertretbar wären. Es wurde daher beschlossen, diese Gruppe nicht in die Analysen einzubeziehen.

Tabelle 6.3

Verteilung der Patientendaten auf die gebildeten Diagnosegruppen.

	Diagnosegruppe									Total
	DAT	VAD	MIX	FTD	DLB	DEP	LKS	KKB	ANDERE	
<i>n</i>	167	28	27	9	6	34	120	45	52	488
<i>%</i>	34%	6%	6%	2%	1%	7%	25%	9%	11%	100%

Auch die Gruppe KKB wurde von den Auswertungen ausgeschlossen: Die in dieser Gruppe zusammengefassten Patienten zeigten zwar keine kognitiven Beeinträchtigungen, es waren jedoch keine Informationen über eventuelle nicht-kognitive Störungen vorhanden. Da zudem mit der CERAD-NP Normpopulation eine befriedigende Kontroll-

gruppe zur Verfügung stand, war die Gruppe KKB für die vorliegende Fragestellung nicht weiter relevant.

Die Gruppen FTD und DLB weisen bedauerlicherweise einen sehr niedrigen Stichprobenumfang auf. Die Daten dieser Patienten werden daher nur deskriptiv dargestellt. Für die Analysen, bei denen die Kontrollgruppe und die Demenzpatienten gegenübergestellt werden, werden sie jedoch in die Gruppe der Demenzpatienten eingeschlossen. Bei der Durchsicht der restlichen Daten fiel auf, dass darunter auch schwergradig demente Patienten vorzufinden waren (bis zu einem MMSE Wert von 7). Im Hinblick auf die diagnostische Zielsetzung dieser Studie war im Studienprotokoll darauf hingewiesen worden, bevorzugt Daten von Patienten mit mindestens 18 MMSE Punkten zu sammeln. Deshalb wurde entschieden, nur die Patienten ab einem MMSE Wert von 18 in die endgültigen Analysen einzuschliessen. Es wurden daher weitere 23 Patienten aus der Patientenstichprobe ausgeschlossen. Auf diese Weise wurde zudem gewährleistet, dass die drei grösseren Demenzgruppen DAT, VAD und MIX hinsichtlich ihres Schweregrades vergleichbar sind (Kruskal-Wallis H-Test: $\chi^2 = 3.90$, $df = 2$, $p = .14$; vgl. auch Tabelle 6.5).

Tabelle 6.4 zeigt die demographische Verteilung sowie die MMSE Werte der verbleibenden 368 Patienten. Man sieht darin, dass Männer und Frauen hinsichtlich der Verteilung von Alter und MMSE Werten ziemlich gut übereinstimmen. Wie bei dieser Alterskohorte zu erwarten, weisen die männlichen Patienten dagegen deutlich mehr Ausbildungsjahre auf als die weiblichen.

Tabelle 6.4

Verteilung von Alter, Ausbildung und MMSE Werten bei den Patientendaten, getrennt nach Geschlecht (N=368)

	Alter				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
Frauen	192	72.1	74	8.3	50 - 86
Männer	176	71.0	72	8.7	51 - 97
	Ausbildungsjahre				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
Frauen	192	10.3	10	2.7	8 - 20
Männer	176	13.1	12	3.5	8 - 20
	MMSE				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
Frauen	192	25.2	26	3.4	18 - 30
Männer	176	26.0	26	2.9	18 - 30

In Tabelle 6.5 sind die Verteilungen von Alter, Ausbildung und MMSE Werten unterteilt nach den oben beschriebenen Diagnosegruppen aufgeführt. Es ist erkennbar, dass die Gruppen FTD, DEP und LKS eher etwas jünger sind und über mehr Ausbildungsjahre verfügen als die Gruppen DAT, VAD, MIX und DLB, wobei die Gruppe DAT bei den Ausbildungsjahren eine Mittelposition einnimmt.

In Tabelle 6.6 ist der Anteil der Frauen und Männer in den verschiedenen Diagnosegruppen aufgeführt. Man sieht darin, dass die Geschlechterverhältnisse nicht in allen Gruppen gleich sind. So ist der Frauenanteil in den Gruppen DAT und DEP grösser als der Männeranteil, während bei der Gruppe LKS der Männeranteil grösser ist. Bei den übrigen Gruppen ist - unter Berücksichtigung der kleineren Stichprobenumfänge - das Geschlechterverhältnis eher ausgewogen.

Tabelle 6.5

Verteilung von Alter, Ausbildung und MMSE Werten bei den Patientendaten, getrennt nach Diagnosegruppen (N=368)

Diagnose	Alter				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
DAT	150	73.4	75	7.7	53 - 86
VAD	25	75.2	77	5.8	59 - 82
MIX	25	74.6	75	5.5	63 - 83
FTD	9	63.9	64	7.3	55 - 73
DLB	5	76.6	74	5.9	70 - 85
DEP	34	66.9	65	9.4	52 - 84
LKS	120	69.6	70	9.0	50 - 97

Diagnose	Ausbildung				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
DAT	150	11.2	11	3.1	8 - 20
VAD	25	9.9	10	2.0	8 - 15
MIX	25	9.8	8	2.7	8 - 19
FTD	9	12.4	12	4.2	8 - 20
DLB	5	9.2	8	1.8	8 - 12
DEP	34	12.2	12	3.8	8 - 20
LKS	120	12.7	12	3.6	8 - 20

Diagnose	MMSE				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
DAT	150	23.8	24	3.0	18 - 29
VAD	25	25.0	25	2.8	18 - 30
MIX	25	23.4	24	2.8	18 - 28
FTD	9	26.3	27	3.2	19 - 30
DLB	5	24.2	25	3.1	20 - 27
DEP	34	27.9	28	1.5	25 - 30
LKS	120	27.8	28	2.1	18 - 30

Tabelle 6.6

Geschlechterverhältnis in den Diagnosegruppen (N=368)

		Diagnosegruppen							Total
		DAT	VAD	MIX	FTD	DLB	DEP	LKS	
Frauen	<i>n</i>	88	11	14	6	3	21	49	192
	%	46%	6%	7%	3%	2%	11%	26%	100%
Männer	<i>n</i>	62	14	11	3	2	13	71	176
	%	35%	8%	6%	2%	1%	7%	40%	100%
Total	<i>n</i>	150	25	25	9	5	34	120	368
	%	41%	7%	7%	2%	1%	9%	33%	100%

Hinsichtlich der Verteilung von Geschlecht, Alter und Ausbildungsjahren unterscheiden sich demzufolge die Patientengruppen sowohl untereinander als auch im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im nächsten Abschnitt soll unter anderem erläutert werden, weshalb ihre Leistungen in der CERAD-NP Testbatterie miteinander verglichen werden können, ohne dass die Ergebnisse mit dem Einfluss dieser demographischen Variablen konfundiert werden.

6.2 Untersuchungsinstrumente

6.2.1 Neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP

Alle Kontrollpersonen und Patienten wurden mit der gesamten neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP untersucht. Die darin enthaltenen Skalen wurden bereits in Kapitel 4.3.3 vorgestellt. Die einzelnen Testaufgaben befinden sich mitsamt den Instruktionen und den Auswertungsanweisungen in Anhang A. In die Validierungsstudie wurden folgende Testvariablen der deutschsprachigen Version der CERAD-NP Testbatterie einbezogen:

- Verbale Flüssigkeit
- Mod. Boston Naming Test
- Wortliste Gedächtnis
- Wortliste Abrufen
- Intrusionen
- Wortliste Savings
- Diskriminabilität
- Konstruktive Praxis

- Konstruktive Praxis Abrufen
- Konstruktive Praxis Savings

Im Rahmen der deutschsprachigen Normierung der CERAD-NP Testbatterie wurde der Einfluss von Geschlecht, Alter und Ausbildung auf die Testleistungen untersucht und in der Folge für alle CERAD-NP Variablen Formeln entwickelt, mit denen aus den Rohwerten alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierte z-Werte berechnet werden können (vgl. Kapitel 4.3.3). Um die Testleistungen der Patienten und der Kontrollpersonen unabhängig vom Einfluss der demographischen Variablen Alter, Geschlecht und Ausbildung analysieren zu können, wurden die gesamten statistischen Auswertungen der vorliegenden Arbeit ausschliesslich mit den z-Werten durchgeführt.

6.2.2 Zur Diagnosestellung eingesetzte Verfahren

Um nicht einem Zirkelschluss zu unterliegen, durften die Ergebnisse der Patienten in der CERAD-NP Testbatterie nicht für die Diagnosestellung verwendet werden, resp. die Diagnose musste unabhängig von den CERAD-NP Ergebnissen gestellt werden können. Um die Autonomie der beteiligten Zentren nicht zu sehr einzuschränken, wurde ihnen lediglich dieses Kriterium vorgegeben. Jede Institution sollte somit selbst bestimmen, welche Verfahren es für die Diagnosestellung verwendete.

In Kapitel 4.2 wurde beschrieben, was eine Demenzabklärung an einer Memory Clinic (oder einer vergleichbaren Institution) in der Regel beinhaltet. In Übereinstimmung damit berichteten die Zentren, dass für die Diagnosestellung im Rahmen der Validierungsstudie eine sorgfältige Anamnese und (wenn möglich) Fremdanamnese, eine medizinische (internistische/psychiatrische/neurologische) Untersuchung, Laboranalysen, eine neuropsychologische Untersuchung und je nach Störungsbild eine Bildgebung (CT, MRI, SPECT, PET; EEG) durchgeführt und in die Diagnosefindung miteinbezogen wurden. Im allgemeinen kam ein Standardprogramm an Untersuchungen und Testverfahren zur Anwendung, welches je nach Patient und Problemstellung variiert und ergänzt wurde (in Anhang C ist aufgeführt, welche Untersuchungen und Tests bei den beteiligten Zentren im einzelnen eingesetzt wurden). Ausserdem konnten alle siebzehn Zentren bestätigen, dass die von ihnen verwendeten Diagnosekriterien den international üblichen Diagnosekriterien (DSM-IV, ICD-10, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN, o.ä.) entsprechen oder mit ihnen vereinbar sind.

Es zeigte sich, dass einige Zentren für die Diagnosestellung nicht auf den MMSE verzichten konnten. Aus diesem Grund wurde der MMSE nicht in die Analysen

einbezogen und die Validierung nur für die übrigen zehn CERAD-NP Variablen durchgeführt.

6.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung bei der Kontrollgruppe wurde bereits bei der Stichprobenbeschreibung erläutert, weshalb hier nur noch auf die Datenerhebung bei den Patienten eingegangen wird.

Patienten, die für eine Demenzabklärung oder allenfalls eine Verlaufsuntersuchung an ein an der Studie teilnehmendes Zentrum kamen, wurden angefragt, ob sie bereit wären, an der Validierungsstudie teilzunehmen. Falls dies der Fall war und ein Patient oder ein Angehöriger sein Einverständnis dazu gab, wurde er bei seiner Abklärung zusätzlich mit der CERAD-NP Testbatterie untersucht.

Es spielte für die Validierungsstudie keine Rolle, ob die Tests für die Diagnosestellung und die CERAD-NP Testbatterie am selben oder an verschiedenen Terminen durchgeführt wurden. Für die diagnostische Subgruppe DEP galt jedoch die Bedingung, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Testung in einer depressiven Episode befinden mussten.

Für die Auswertung der Daten benötigte die Studienkoordination in Basel von den beteiligten Zentren folgende Angaben:

- Geburtsdatum, Geschlecht, Schule und Ausbildung (Anzahl Jahre) der getesteten Patienten sowie eine Nummer, welche ihre Identifikation am jeweiligen Zentrum erlaubte.
- Untersuchungsdatum der CERAD-NP Untersuchung.
- Untersuchungsergebnisse in der CERAD-NP Testbatterie (Rohwerte).
- für die Diagnosestellung durchgeführte Untersuchungen und Testverfahren (ohne Resultate).
- Diagnose(n)

Die Daten sollten in anonymisierter Form nach Basel transferiert werden. Enthielten die Daten, wenn sie bei der Studienkoordination eintrafen, noch die Namen der Patienten, so wurden die Namen sofort nach Erhalt gelöscht.

In den meisten Fällen wurden die Daten von den Zentren mit dem Excel Add-In CERAD-NP V2.0 eingegeben. Die darin integrierte Datenbankdatei konnte dann via Diskette oder Email an die Studienkoordination geschickt werden. Institutionen, denen es nicht möglich war, die Daten in eine elektronische Form zu überführen, konnten die

CERAD-NP Resultate auch auf Papier in das dazu entwickelte Übersichtsformular (siehe Anhang A) eintragen und anschliessend nach Basel senden.

Die Datenerhebung bei den Patienten erfolgte von Juli 2000 bis Mai 2001. Vereinzelt wurden der Validierungsstudie auch Daten von Patienten zur Verfügung gestellt, die zu einem früheren Zeitpunkt erhoben worden waren. Es handelte sich dabei um Fälle, bei denen die CERAD-NP Testbatterie in einem Zentrum versuchsweise durchgeführt wurde, die Diagnosestellung aber auf anderen Verfahren beruhte.

6.4 Statistische Verfahren

Als statistischer Berater für die Validierungsstudie fungierte Prof. Dr. habil. M. Berres. Er empfahl, welche Verfahren bei der vorliegenden Fragestellung und bei den Verteilungen der Daten am geeignetsten waren, und half bei der Interpretation komplizierter statistischer Zusammenhänge.

Durchgeführt wurden sämtliche statistische Analysen mit Hilfe des Statistik Programmes SPSS 10.0.5 (Statistical Package for the Social Sciences).

Für die deskriptiven Analysen wurde mit einfaktoriellen Varianzanalysen (ANOVA) und anschliessenden A-posteriori-Vergleichen nach Tukey geprüft, inwieweit sich die Mittelwerte der verschiedenen Gruppen in den CERAD-NP Skalen unterscheiden.

Um zu ermitteln, welche CERAD-NP Variablen univariat am besten zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten diskriminieren, wurden *Receiver Operating Characteristic (ROC)* Kurven (Mossman & Somoza, 1991; Murphy et al., 1987; Swets, 1988) berechnet. Eine ROC Kurve charakterisiert die Verteilung der Testwerte in einer Studienstichprobe und quantifiziert, wie genau ein Test zwischen zwei Gruppen, im vorliegenden Fall zwischen Patienten und Kontrollpersonen, unterscheiden kann. Zu diesem Zweck werden bei der ROC Kurvenberechnung die Testwerte der gesamten Stichprobe der Grösse nach geordnet, und von jeweils zwei benachbarten Testwerten wird der Mittelwert gebildet. Zu jedem dieser Mittelwerte werden dann die korrespondierende Sensitivität (Anteil korrekt klassifizierter Patienten) und Spezifität (Anteil korrekt klassifizierter Kontrollpersonen) berechnet. Die ROC Kurve schliesslich ist die kurvilineare Graphik, in der zu jedem Wert jeweils die Sensitivität gegen 1-Spezifität abgetragen wird. Das statistische Mass, das bei der ROC Kurvenberechnung ermittelt wird, ist die Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve, AUC*). Die AUC ist das Mass, das die diagnostische Diskriminationsfähigkeit eines Tests angibt. Genau gesagt widerspiegelt sie die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient einen schlechteren Testwert

aufweist als eine Kontrollperson, wenn aus beiden Populationen, d.h. der Patientengruppe und der Kontrollgruppe, zufällig je eine Person gezogen wird. Eine AUC von 1 entspräche demnach einer vollkommenen Diskriminationsfähigkeit, eine AUC von 0.5 würde darauf hinweisen, dass ein Test zufällig zwischen Gesunden und Kranken trennt, d.h. keine diagnostisch relevanten Informationen liefert.

Mit Hilfe der ROC Kurven wurden für die CERAD-NP Variablen zudem empirisch hergeleitete Schwellenwerte zur Trennung zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten bestimmt. Es war a priori festgelegt worden, dass die Bedeutung von Sensitivität und Spezifität gleich gewichtet werden soll. Aus diesem Grund wurde der optimale Schwellenwert als derjenige Punkt definiert, an welchem die Summe von Spezifität und Sensitivität einen maximalen Wert erreicht.

In einem zweiten Schritt wurden diese Analysen ausgeweitet und auf die Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten (unterschiedlicher Ätiologie) angewendet.

Die multivariate Fragestellung, welche Kombinationen von CERAD-NP Variablen am besten zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten sowie zwischen verschiedenen Diagnosegruppen unterscheiden lassen, d.h. ob die verschiedenen Diagnosegruppen charakteristische Ausfallprofile aufweisen, wurde mittels schrittweiser binärer logistischer Regressionen mit Rückwärtselimination (Ausschlusskriterium $p = 0.10$, Einschlusskriterium $p = 0.05$) sowie mittels schrittweiser kanonischer Diskriminanzanalysen mit Vorwärtsselektion (Einschlusskriterium $p = 0.10$, Ausschlusskriterium $p = 0.10$) untersucht.

Mit der logistischen Regression wird die Abhängigkeit einer zweistufigen abhängigen Variablen Y (z.B. Demenz Ja/Nein) von einer oder mehreren unabhängigen Variablen (oder Prädiktoren) X_1, \dots, X_m (z.B. Leistungen in den CERAD-NP Variablen) untersucht. Für jede Ausprägungskombination der Prädiktoren erhält man durch folgende Gleichung eine Vorhersage für die Auftretenswahrscheinlichkeit von $Y=1$ (Bühl & Zöfel, 2000; Cox & Snell, 1989; Dobson, 1990):

$$p(Y=1) = \frac{\exp(b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_m * X_m)}{1 + \exp(b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_m * X_m)}$$

Üblicherweise lautet die Vorhersage "Y tritt auf" ($Y=1$), falls die Wahrscheinlichkeit p grösser als 0.5 ist (ist p kleiner als 0.5, nimmt man an, dass Y nicht auftritt).

Die binäre logistische Regression kann nur für Vergleiche von zwei Gruppen angewendet werden. Es existiert zwar auch eine multinomiale logistische Regression.

Diese analysiert jedoch nicht direkt die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu verschiedenen Gruppen in Abhängigkeit von den Prädiktoren, sondern macht $n-1$ binäre Vergleiche, bei denen immer dieselbe Gruppe als Referenzgruppe dient. Die multinomiale logistische Regression ist daher nicht geeignet für die multivariaten Analysen der CERAD-NP Variablen über mehr als zwei Gruppen.

Als Alternative bietet sich die kanonische Diskriminanzanalyse an. Auch mit der kanonischen Diskriminanzanalyse werden multivariate Zusammenhänge analysiert. Im Gegensatz zur binären logistischen Regressionsanalyse kann jedoch auch untersucht werden, welche Bedeutung verschiedene untersuchte Variablen für die Differenzierung mehrerer Gruppen haben. Zu diesem Zweck werden die unabhängigen Variablen linear so miteinander kombiniert und gewichtet, dass unter Berücksichtigung ihrer wechselseitigen Beziehungen (Multikollinearität) eine maximale Trennung der verglichenen Gruppen erreicht wird. Die dabei bestimmten Diskriminanzfunktionskoeffizienten (auch Gewichtskoeffizienten genannt) geben an, in welchem Ausmass die einzelnen abhängigen Variablen am Zustandekommen des Gesamtunterschiedes beteiligt sind. Dadurch erhält man Linearkombinationen der abhängigen Variablen, die Diskriminanzfunktionen genannt und wie folgt dargestellt werden können (Bortz, 1999; Bühl & Zöfel, 2000; Flury & Riedwyl, 1983):

$$Y = v_1X_1 + v_2X_2 + \dots + v_mX_m$$

Bei k Gruppen werden $k-1$ Diskriminanzfunktionen berechnet.

Um die Stabilität der in der logistischen Regression, resp. der Diskriminanzanalyse errechneten Funktionen zu überprüfen, wurde bei ausgewählten Vergleichen eine Kreuzvalidierung nach der Methode des "Leaving one out" durchgeführt. Dabei wird jeweils ein Fall, d.h. ein Proband weggelassen und die logistische Regression, resp. die Diskriminanzanalyse mit den verbleibenden $n-1$ Fällen gerechnet. Dadurch kann für jeden Fall bestimmt werden, wie gut seine Gruppenzugehörigkeit durch die Funktion vorausgesagt wird, wenn seine Daten nicht in die Berechnung der Funktion einbezogen wurden. Führt man dies für jeden Fall durch, kann man anschliessend die beobachteten und die vorhergesagten Gruppenzugehörigkeiten in einer Kreuztabelle gegenüberstellen. Durch den Vergleich dieser Tabelle mit der ursprünglichen Klassifizierungstabelle kann man auf die Stabilität der Funktion schliessen.

Die Auswahl der oben beschriebenen zwei Methoden zur Analyse der multivariaten Zusammenhänge wurde aus folgenden Gründen getroffen.

Nach Ausschluss der multinomialen logistischen Regressionsanalyse standen sechs Methoden zur Auswahl:

- Binäre logistische Regressionsanalyse
 - schrittweise mit Vorwärtsselektion
 - schrittweise mit Rückwärtselimination
- Kanonische Diskriminanzanalyse für 2-Gruppen-Vergleiche
 - schrittweise mit Vorwärtsselektion
 - schrittweise mit Rückwärtselimination
- Kanonische Diskriminanzanalyse für mehr als 2 Gruppen
 - schrittweise mit Vorwärtsselektion
 - schrittweise mit Rückwärtselimination

Es bestanden somit drei Auswahlmodi: 2-Gruppen-Vergleiche vs. Vergleiche von mehr als 2 Gruppen, Vorwärtsselektion vs. Rückwärtselimination, logistische Regression vs. Kanonische Diskriminanzanalyse. Um alle drei Auswahlmodi zu berücksichtigen, kamen die binäre logistische Regression mit Rückwärtselimination und die kanonische Diskriminanzanalyse für mehr als zwei Gruppen mit Vorwärtsselektion zur Anwendung. Mit vertretbarem Aufwand werden damit potentielle Gruppenunterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit entdeckt.

7. Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datenanalysen dargestellt. Zunächst werden die deskriptiven Analysen der CERAD-NP Daten beschrieben. Anschliessend wird auf die Bestimmung der empirischen Schwellenwerte eingegangen. In den darauffolgenden Abschnitten folgt die Darstellung der multivariaten Analysen. Im letzten Teil schliesslich wird der Einfluss des multizentrischen Untersuchungsdesigns auf die Stichprobe besprochen.

7.1 Deskriptive Analyse der CERAD-NP Daten

In einem ersten Schritt wurden die Leistungen der Patienten in den zehn CERAD-NP Variablen analysiert. In Tabelle 7.1 sind die deskriptiven Masszahlen der z-Werte der verschiedenen Patientengruppen in den CERAD-NP Variablen aufgeführt (die deskriptiven Angaben zu den Rohwerten sind in Anhang D dargestellt). Zum Vergleich sind bei jeder Variablen zuerst die entsprechenden Werte der Kontrollgruppe (NC) aufgeführt.

Tabelle 7.1

Deskriptive Masszahlen der CERAD-NP z-Werte, unterteilt nach Diagnosegruppen.

Diagnosegruppe	Verbale Flüssigkeit				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.00	-0.09	1.00	-2.60 - 3.49
DAT	150	-1.70	-1.72	0.96	-3.92 - 1.05
VAD	25	-1.60	-1.74	0.98	-3.22 - 0.56
MIX	25	-1.33	-1.34	1.04	-3.23 - 0.54
FTD	9	-2.40	-2.58	1.09	-4.00 --0.09
DLB	5	-1.45	-1.25	0.41	-2.00 --1.05
DEP	34	-0.80	-0.81	1.02	-2.76 - 1.21
LKS	120	-0.75	-0.86	1.15	-3.34 - 2.84
	Mod. Boston Naming Test				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	-0.01	-0.12	1.00	-3.76 - 1.81
DAT	150	-1.30	-1.47	1.55	-4.76 - 1.73
VAD	25	-0.55	-0.64	1.26	-2.92 - 1.81
MIX	25	-1.50	-1.37	1.34	-3.86 - 1.34
FTD	9	-1.64	-1.55	1.50	-4.22 - 0.49
DLB	5	-0.90	-1.71	2.13	-3.29 - 1.60
DEP	34	-0.05	0.12	1.10	-2.59 - 1.63
LKS	120	-0.12	0.05	1.03	-2.74 - 1.62

Tabelle 7.1 (Fortsetzung)

Diagnosegruppe	Wortliste Gedächtnis Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.00	0.01	1.00	-3.04 - 3.61
DAT	150	-2.52	-2.51	1.49	-6.57 - 1.11
VAD	25	-2.04	-2.30	1.25	-4.49 - 0.72
MIX	25	-2.45	-2.21	1.36	-5.49 - 0.74
FTD	9	-2.33	-2.14	1.35	-4.22 - 0.04
DLB	5	-1.77	-2.12	2.11	-4.82 - 0.87
DEP	34	-0.45	-0.11	1.19	-3.44 - 1.40
LKS	120	-0.93	-0.88	1.17	-5.21 - 3.06
	Wortliste Abrufen				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	-0.01	-0.01	1.00	-2.83 - 2.66
DAT	150	-2.20	-2.29	1.02	-4.15 - 1.97
VAD	25	-1.78	-2.04	0.92	-2.80 - 0.47
MIX	25	-2.18	-2.25	0.74	-3.49 --0.55
FTD	9	-2.06	-2.15	0.82	-3.24 --0.92
DLB	5	-1.80	-1.05	1.15	-3.20 --0.82
DEP	34	-0.65	-0.66	1.26	-3.19 - 1.80
LKS	120	-1.04	-1.12	1.17	-3.72 - 2.22
	Intrusionen Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.00	0.72	1.00	-2.52 - 1.01
DAT	150	-0.61	-0.91	1.15	-2.71 - 1.02
VAD	25	-0.39	-0.90	1.09	-1.81 - 1.01
MIX	25	-0.00	0.74	1.15	-2.17 - 1.01
FTD	9	-0.66	-1.33	1.10	-1.85 - 0.92
DLB	5	-0.12	-0.65	0.85	-0.91 - 0.88
DEP	34	0.17	0.72	0.92	-1.50 - 1.01
LKS	120	-0.16	0.67	1.10	-2.50 - 1.02
	Wortliste Savings				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.00	0.07	1.00	-3.73 - 3.03
DAT	150	-2.03	-2.07	2.11	-4.65 - 11.04
VAD	25	-1.72	-1.75	1.58	-4.24 - 2.10
MIX	25	-2.16	-2.00	1.50	-4.20 - 0.62
FTD	9	-1.74	-1.29	1.16	-4.30 - -0.54
DLB	5	-2.13	-1.47	1.82	-4.06 - 0.14
DEP	34	-0.62	-0.29	1.39	-3.95 - 1.37
LKS	120	-0.96	-0.84	1.37	-4.65 - 1.85

Tabelle 7.1 (Fortsetzung)

Diagnosegruppe	Diskriminabilität				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	-0.02	0.48	1.00	-3.12 - 1.33
DAT	150	-2.03	-2.16	1.33	-5.00 - 1.14
VAD	25	-1.61	-1.82	1.50	-4.05 - 1.20
MIX	25	-2.08	-2.14	1.32	-4.18 - 1.08
FTD	9	-2.12	-2.38	1.70	-4.67 - 0.49
DLB	5	-1.40	-1.57	1.50	-2.85 - 0.89
DEP	34	-0.50	0.15	1.16	-2.88 - 0.71
LKS	120	-0.74	-0.79	1.36	-4.49 - 1.07
	Konstruktive Praxis Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.01	0.46	1.00	-2.87 - 1.53
DAT	150	-0.83	-0.88	1.51	-4.67 - 1.45
VAD	25	-0.75	-0.80	1.31	-2.67 - 1.45
MIX	25	-1.20	-1.19	1.33	-3.55 - 1.51
FTD	9	-1.88	-1.62	1.79	-4.72 - 0.29
DLB	5	-1.01	-1.59	2.02	-3.02 - 1.40
DEP	34	-0.22	-0.22	1.19	-3.42 - 1.25
LKS	120	-0.30	-0.13	1.19	-3.17 - 1.41
	Konstruktive Praxis Abrufen Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.00	0.05	1.00	-2.44 - 2.06
DAT	150	-1.87	-1.94	0.85	-3.31 - 0.91
VAD	25	-1.45	-1.75	1.11	-3.14 - 1.42
MIX	25	-2.02	-2.02	0.56	-3.40 - -0.91
FTD	9	-1.21	-1.40	1.28	-3.35 - 0.73
DLB	5	-1.44	-1.94	0.87	-2.18 - -0.33
DEP	34	-0.44	-0.38	1.26	-2.43 - 1.99
LKS	120	-0.67	-0.80	1.14	-3.08 - 1.86
	Konstruktive Praxis Savings				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.00	-0.02	1.00	-2.32 - 2.91
DAT	150	-1.69	-1.83	0.91	-3.09 - 2.39
VAD	25	-1.24	-1.66	1.26	-2.88 - 1.88
MIX	25	-1.84	-1.96	0.62	-3.04 - -0.39
FTD	9	-0.38	-0.53	1.59	-3.13 - 1.59
DLB	5	-1.40	-1.40	0.66	-2.09 - -0.61
DEP	34	-0.40	-0.15	1.18	-2.28 - 2.74
LKS	120	-0.58	-0.66	1.13	-2.82 - 2.16

Die Mittelwerte der Testresultate deuten bereits darauf hin, dass die Demenzgruppen durchgängig schlechtere Leistungen erbrachten als die DEP, die LKS und die NC. Um zu prüfen, ob sich die Mittelwerte der Gruppen NC, DAT, VAD, MIX, DEP und LKS signifikant voneinander unterscheiden, wurden einfaktorielle Varianzanalysen gerechnet (die Gruppen FTD und DLB wurden wegen ihres zu geringen Stichprobenumfangs nicht in diese Analyse einbezogen, vgl. Kap. 6.1.2). Sie ergaben in allen CERAD-NP Skalen hochsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ($p < .001$). Die entsprechenden F-Werte sind in Tabelle 7.2 zusammengefasst. Man sieht, dass die Effekte bei den CERAD-NP Gedächtnistests Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Konstruktive Praxis Abrufen und Diskriminabilität am stärksten sind.

Um zu erfahren, welche Gruppenunterschiede zu diesen signifikanten Ergebnissen führten, wurden A-posteriori-Vergleiche nach Tukey durchgeführt. Tabelle 7.3 zeigt auf, zwischen welchen Gruppen sich die Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden. Man erkennt darin, dass die Signifikanzen in erster Linie auf den Unterschied zwischen den drei Demenzgruppen einerseits und den Gruppen NC, DEP und LKS andererseits zurückzuführen sind, so bei den CERAD-NP Variablen Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität, Konstruktive Praxis Abrufen und Konstruktive Praxis Savings. Bei der Wortliste Abrufen unterscheiden sich zudem die Leistungen der NC signifikant von denjenigen der DEP und der LKS. Bei Wortliste Gedächtnis, Diskriminabilität, Konstruktive Praxis Abrufen und Konstruktive Praxis Savings dagegen unterscheiden sich die NC und die LKS signifikant voneinander, nicht jedoch die NC und die DEP. Bei den übrigen Variablen zeigt sich ein uneinheitliches Bild. Bei der Verbalen Flüssigkeit sind die Leistungen der NC signifikant verschieden von denen aller anderen Gruppen, die DEP und die LKS unterscheiden sich jedoch nur von den DAT und den VAD. Beim mod. Boston Naming Test erzielen die NC, die DEP und die LKS bessere Leistungen als die DAT und die MIX. Ausserdem zeigen sich nur bei dieser Skala Unterschiede zwischen den Demenzgruppen: die Ergebnisse der VAD sind besser als diejenigen der DAT und der MIX. Bei den Intrusionen unterscheiden sich die NC, die DEP und die LKS nur von den DAT. Bei den Wortliste Savings sind die Leistungen der NC, LKS und DEP signifikant verschieden von denjenigen der DAT und der MIX, von den VAD unterscheiden sich nur die NC und die DEP. Zudem unterscheiden sich die NC von den LKS. Hinsichtlich der Konstruktiven Praxis differieren die NC von den drei Demenzgruppen DAT, VAD und MIX. Des weiteren unterscheiden sich die LKS von den DAT und den MIX, sowie die DEP von den MIX.

Tabelle 7.2

ANOVA Tabelle der Mittelwertsvergleiche zwischen den Gruppen NC (n=614), DAT (n=150), VAD (n=25), MIX (n=25), DEP (n=34) und LKS (n=120) in den CERAD-NP Skalen.

CERAD-NP Skala		SS	df	F	η^2
Verbale Flüssigkeit (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	425.625	5	82.885**	.301
	innerhalb d. Gruppen	987.998	962		
	Total	1413.624	967		
mod. Boston Naming Test (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	245.874	5	38.963**	.168
	innerhalb d. Gruppen	1214.122	962		
	Total	1459.997	967		
Wortliste Gedächtnis (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	924.741	5	144.566**	.429
	innerhalb d. Gruppen	1230.723	962		
	Total	2155.463	967		
Wortliste Abrufen (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	716.239	5	135.645**	.413
	innerhalb d. Gruppen	1015.919	962		
	Total	1732.158	967		
Intrusionen (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	49.570	5	9.190**	.046
	innerhalb d. Gruppen	1037.818	962		
	Total	1087.388	967		
Wortliste Savings (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	632.221	5	72.750**	.274
	innerhalb d. Gruppen	1672.011	962		
	Total	2304.232	967		
Diskriminabilität (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	596.992	5	93.153**	.326
	innerhalb d. Gruppen	1233.034	962		
	Total	1830.026	967		
Konstruktive Praxis (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	121.653	5	18.724**	.089
	innerhalb d. Gruppen	1250.028	962		
	Total	1371.681	967		
Konstruktive Praxis Abrufen (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	520.610	5	104.318**	.352
	innerhalb d. Gruppen	960.190	962		
	Total	1480.799	967		
Konstruktive Praxis Savings (z-Werte)	zwischen d. Gruppen	419.311	5	82.631**	.300
	innerhalb d. Gruppen	976.339	962		
	Total	1395.650	967		

** p < .001

Tabelle 7.3

Signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen den Diagnosegruppen, unterteilt nach CERAD-NP Skalen.

		Verbale Flüssigkeit					
		DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT					**	**	**
VAD					*	**	**
MIX							**
DEP							**
LKS							**
NC							
		mod. Boston Naming Test					
		DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT			*		**	**	**
VAD				*			**
MIX					**	**	**
DEP							**
LKS							**
NC							
		Wortliste Gedächtnis					
		DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT					**	**	**
VAD					**	**	**
MIX					**	**	**
DEP							**
LKS							**
NC							
		Wortliste Abrufen					
		DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT					**	**	**
VAD					**	*	**
MIX					**	**	**
DEP							**
LKS							**
NC							
		Intrusionen					
		DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT					**	**	**
VAD							**
MIX							**
DEP							**
LKS							**
NC							**

Tabelle 7.3 (Fortsetzung)

Wortliste Savings						
	DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT				**	**	**
VAD				*		**
MIX				**	**	**
DEP						
LKS						**
NC						

Diskriminabilität						
	DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT				**	**	**
VAD				**	**	**
MIX				**	**	**
DEP						
LKS						**
NC						

Konstruktive Praxis						
	DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT					**	**
VAD						*
MIX				*	**	**
DEP						
LKS						
NC						

Konstruktive Praxis Abrufen						
	DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT				**	**	**
VAD				**	**	**
MIX				**	**	**
DEP						
LKS						**
NC						

Konstruktive Praxis Savings						
	DAT	VAD	MIX	DEP	LKS	NC
DAT				**	**	**
VAD				*	*	**
MIX				**	**	**
DEP						
LKS						**
NC						

* p < .05 ** p < .01

Zur Veranschaulichung der deskriptiven Ergebnisse sind in Abbildung 7.1 die Mittelwertsprofile der fünf Patientengruppen dargestellt. Es ist erkennbar, dass sich die Leistungsprofile der fünf Gruppen bezüglich ihrer Form sehr ähnlich sind und sich hauptsächlich durch das Ausmass der kognitiven Beeinträchtigungen unterscheiden.

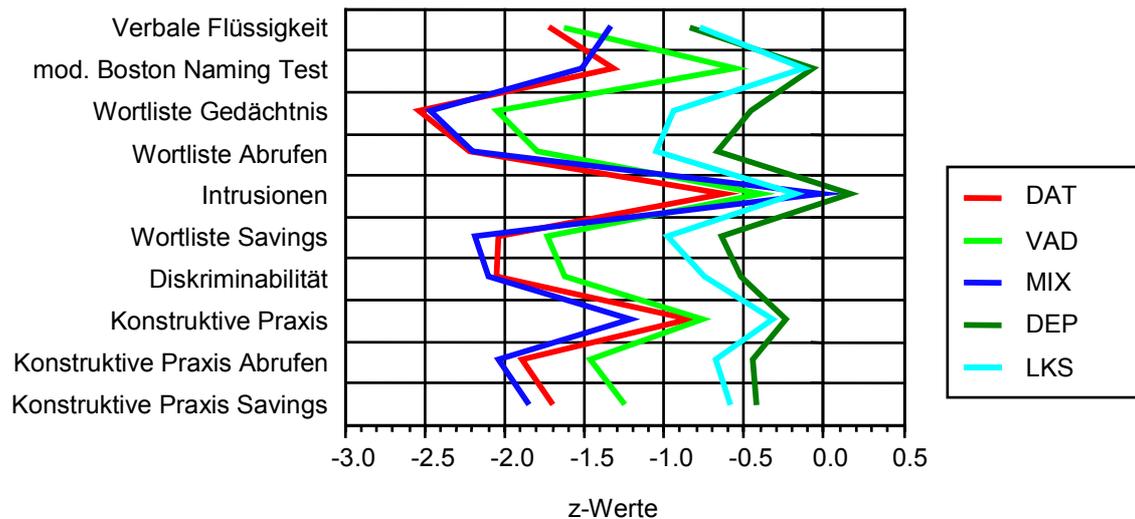


Abbildung 7.1 z-Wert Mittelwertsprofile der Patientengruppen DAT ($n=150$), VAD ($n=25$), MIX ($n=25$), DEP ($n=34$) und LKS ($n=120$) für die zehn CERAD-NP Skalen. (Der z-Wert von Null entspricht den Mittelwerten der Kontrollgruppe ($n=614$)).

7.2 Bestimmung empirischer Schwellenwerte

7.2.1 Trennung zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten

Zwei wesentliche Fragen der vorliegenden Arbeit sind, ob die einzelnen CERAD-NP Variablen eine zuverlässige Trennung zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten ermöglichen und ab welchen z-Werten man von beeinträchtigten Leistungen sprechen muss und eine zugrunde liegende dementielle Erkrankung vermuten kann. Um darüber Aufschluss zu erhalten, wurden einander in einem ersten Schritt die Gruppe NC und die Gruppe DAT gegenübergestellt und anhand der Daten dieser beiden Gruppen für alle CERAD-NP Skalen ROC Kurven berechnet.

In Abbildung 7.2 sind für die verschiedenen CERAD-NP Variablen die aus den z-Werten der Kontrollpersonen und der DAT-Patienten berechneten ROC Kurven dargestellt. Je näher eine Kurve an der linken oberen Ecke ist, d.h. je grösser die Fläche unter der Kurve ist, desto besser trennt die entsprechende Variable zwischen den beiden Gruppen. Die Werte dieser Fläche unter der Kurve und ihre statistischen Kennwerte sind in absteigender Grösse in Tabelle 7.4 aufgeführt. Von den zehn analysierten CERAD-NP Variablen weisen Wortliste Abrufen, Wortliste Gedächtnis und Konstruktive Praxis Abrufen die höchsten Flächen unter der Kurve auf, vermögen demnach am besten zwischen DAT-Patienten und Kontrollpersonen zu unterscheiden, währenddessen die diagnostische Bedeutung der Intrusionen und der Konstruktiven Praxis eher eine untergeordnete Rolle spielt.

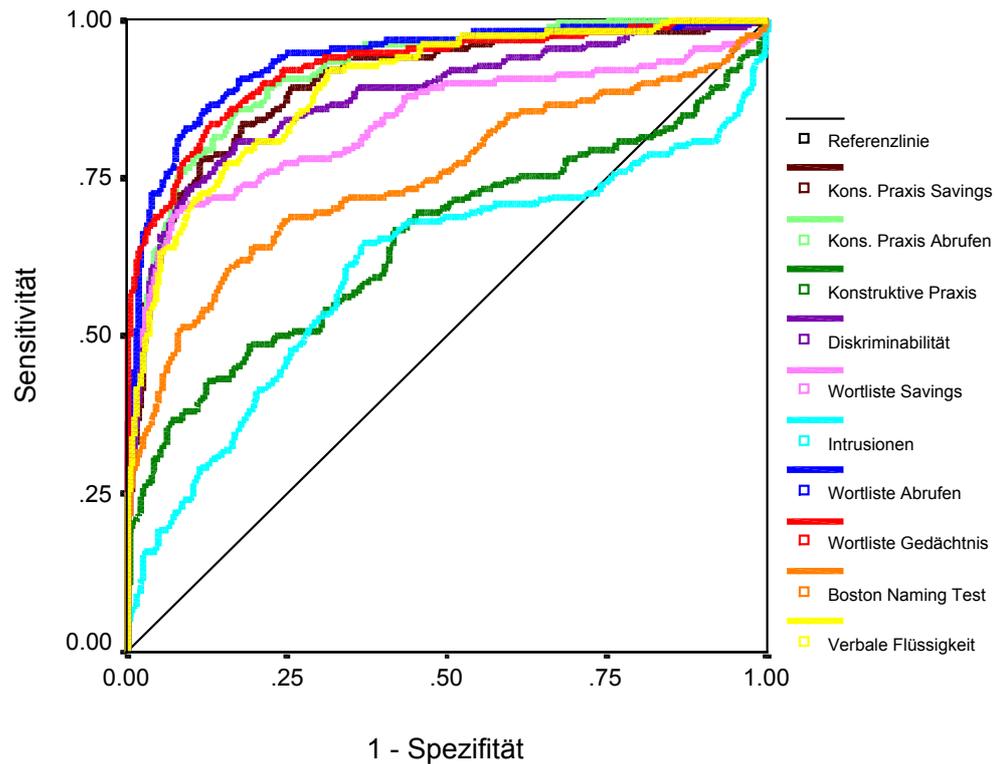


Abbildung 7.2 ROC Kurven der einzelnen CERAD-NP Skalen zur Unterscheidung Kontrollpersonen ($n=614$) vs. DAT-Patienten ($n=150$).

Tabelle 7.4

Durch die ROC Kurven errechnete Flächen unter der Kurve bei der Gegenüberstellung Kontrollpersonen ($n=614$) vs. DAT-Patienten ($n=150$).

CERAD-NP Skala	Fläche	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
Wortliste Abrufen	0.934	0.013	0.910 - 0.959
Wortliste Gedächtnis	0.923	0.014	0.896 - 0.950
Konstruktive Praxis Abrufen	0.916	0.013	0.892 - 0.941
Konstruktive Praxis Savings	0.899	0.016	0.868 - 0.929
Verbale Flüssigkeit	0.892	0.015	0.863 - 0.921
Diskriminabilität	0.876	0.018	0.841 - 0.912
Wortliste Savings	0.838	0.023	0.793 - 0.883
mod. Boston Naming Test	0.749	0.026	0.698 - 0.801
Konstruktive Praxis	0.650	0.029	0.593 - 0.708
Intrusionen	0.603	0.030	0.544 - 0.662

In einem nächsten Schritt wurden für die CERAD-NP Skalen empirisch hergeleitete Schwellenwerte ermittelt. Wie in Kapitel 6.4 beschrieben, wurde der optimale Schwellenwert als derjenige Punkt definiert, an welchem die Summe von Spezifität und Sensitivität einen maximalen Wert erreicht. Aus dem Mittelwert von Sensitivität und Spezifität der Schwellenwerte wurde ausserdem ein Mass für die diagnostische Genauigkeit bestimmt. Für einen neuropsychologischen Einzeltest kann eine diagnostische Genauigkeit von über 75% als zufriedenstellend bezeichnet werden, Werte über 70% liegen noch im akzeptablen Bereich. In Tabelle 7.5 sind die berechneten Schwellenwerte aufgeführt. Man erkennt, dass mit diesen Schwellenwerten Wortliste Abrufen, Wortliste Gedächtnis, Konstruktive Praxis Abrufen, Konstruktive Praxis Savings, Diskriminabilität, Wortliste Savings und Verbale Flüssigkeit mit einer diagnostischen Genauigkeit von über 80% (fett dargestellt) sehr gut zwischen DAT-Patienten und Kontrollpersonen trennen können. Der mod. Boston Naming Test vermag die Gruppen noch mit einer knapp akzeptablen diagnostischen Genauigkeit zu trennen, während jedoch die Schwellenwerte der Konstruktiven Praxis und der Intrusionen nicht für eine Unterscheidung zwischen DAT-Patienten und Kontrollpersonen zu empfehlen sind.

Tabelle 7.5

Empirische Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen (n=614) und DAT-Patienten (n=150) in den einzelnen CERAD-NP Skalen.

CERAD-NP Skala	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	diagn. Genauigkeit
Verbale Flüssigkeit	-0.9665	77%	84%	81%
mod. Boston Naming Test	-1.0229	61%	83%	72%
Wortliste Gedächtnis	-1.1523	83%	87%	85%
Wortliste Abrufen	-1.1518	87%	87%	87%
Intrusionen	-0.6458	65%	63%	64%
Wortliste Savings	-1.4271	69%	93%	81%
Diskriminabilität	-1.0935	81%	83%	82%
Konstruktive Praxis	-1.2241	43%	87%	65%
Konstruktive Praxis Abrufen	-1.0454	86%	83%	84%
Konstruktive Praxis Savings	-1.2326	78%	88%	83%

Anmerkung. Variablen mit einer sehr guten diagnostischen Genauigkeit von über 80% sind fett dargestellt.

7.2.2 Trennung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, wie sich die im vorherigen Abschnitt gefundenen Ergebnisse verändern, wenn man die Analyse auf Demenzpatienten unterschiedlicher Ätiologie ausweitet. Es wurde daher eine neue Gruppe *Demenzpatienten* gebildet, bestehend aus den Patienten der Diagnosegruppen DAT, VAD, MIX, FTD und DLB. In Tabelle 7.6 sind die demographischen Daten und die MMSE Werte dieser Demenzgruppe sowie der Kontrollpersonen aufgeführt. Anhand der Daten dieser beiden Gruppen wurden für alle CERAD-NP Variablen ROC Kurven und empirische Schwellenwerte berechnet.

Tabelle 7.6

Verteilung von Geschlecht, Alter, Ausbildung und MMSE Werten bei Kontrollpersonen (n=614) und Demenzpatienten (n=214).

	Kontrollpersonen	Demenzpatienten
Geschlechterverhältnis	183 Frauen/431 Männer	122 Frauen/92 Männer
Alter		
Mittelwert	70.2	73.4
SD	7.6	7.5
Min - Max	53 - 92	53 - 86
Ausbildung		
Mittelwert	12.8	10.9
SD	3.1	3.0
Min - Max	8 - 20	8 - 20
MMSE		
Mittelwert	28.9	24.0
SD	1.2	3.0
Min - Max	24 - 30	18 - 30

Die aus den z-Werten der verschiedenen CERAD-NP Skalen berechneten ROC Kurven sind in Abbildung 7.3 dargestellt, die Flächen unter der Kurve und die entsprechenden statistischen Kennwerte in Tabelle 7.7. Von den zehn analysierten CERAD-NP Variablen weisen wiederum Wortliste Abrufen, Wortliste Gedächtnis und Konstruktive Praxis Abrufen die höchsten Flächen unter der Kurve auf, und bei den Intrusionen und der Konstruktiven Praxis finden sich wieder die tiefsten Flächen vor. Demzufolge ergeben sich keine bedeutenden Unterschiede, wenn man die ROC Kurvenberechnung mit allen Demenzpatienten anstatt nur mit den DAT-Patienten durchführt.

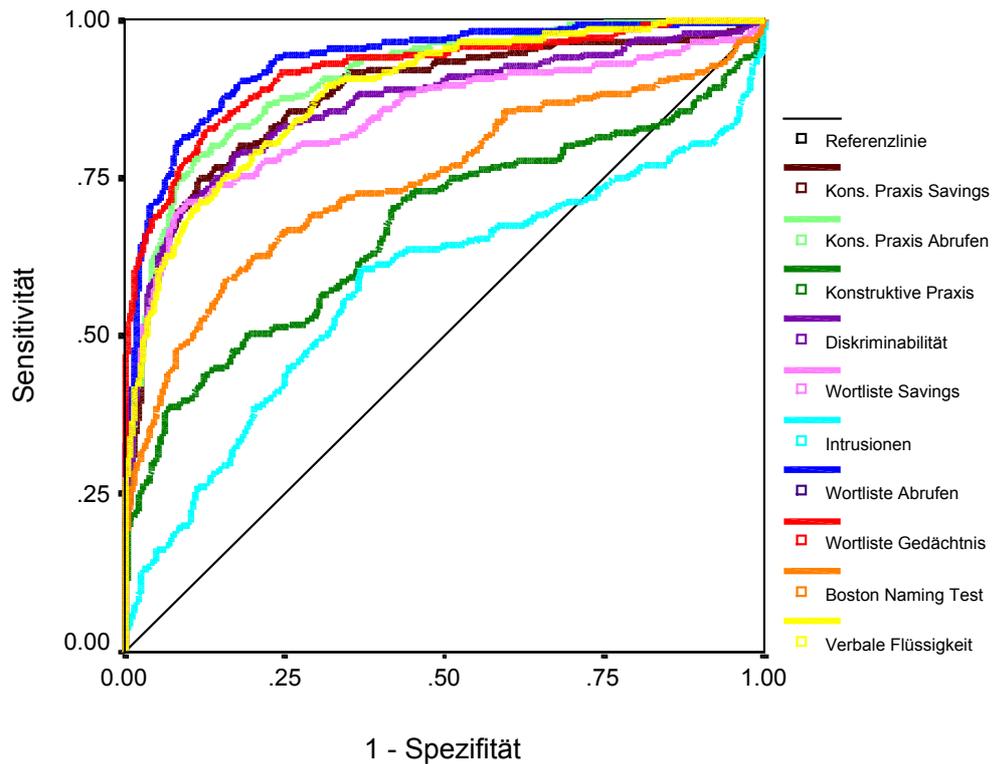


Abbildung 7.3 ROC Kurven der einzelnen CERAD-NP Skalen zur Unterscheidung Kontrollpersonen ($n=614$) vs. Demenzpatienten ($n=214$).

Tabelle 7.7

Durch die ROC Kurven errechnete Flächen unter der Kurve bei der Gegenüberstellung Kontrollpersonen ($n=614$) vs. Demenzpatienten ($n=214$).

CERAD-NP Skala	Fläche	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall
Wortliste Abrufen	0.932	0.011	0.912 - 0.953
Wortliste Gedächtnis	0.917	0.012	0.893 - 0.941
Konstruktive Praxis Abrufen	0.905	0.012	0.881 - 0.929
Verbale Flüssigkeit	0.884	0.013	0.857 - 0.910
Konstruktive Praxis Savings	0.877	0.015	0.847 - 0.908
Diskriminabilität	0.863	0.017	0.830 - 0.896
Wortliste Savings	0.845	0.019	0.808 - 0.881
mod. Boston Naming Test	0.744	0.022	0.700 - 0.787
Konstruktive Praxis	0.669	0.025	0.621 - 0.717
Intrusionen	0.577	0.026	0.526 - 0.627

Als nächstes wurde die Schwellenwertberechnung auch zur Unterscheidung der Demenzpatienten von den Kontrollpersonen durchgeführt. In Tabelle 7.8 sind die ermittelten Schwellenwerte aufgeführt. Wie schon bei der Gegenüberstellung von Kontrollpersonen und DAT-Patienten sind es die CERAD-NP Variablen Wortliste Abrufen, Wortliste Gedächtnis, Konstruktive Praxis Abrufen, Konstruktive Praxis Savings, Diskriminabilität, Wortliste Savings und Verbale Flüssigkeit, deren Schwellenwerte mit einer diagnostischen Genauigkeit von 80% und mehr (fett dargestellt) sehr gut zwischen Demenzpatienten und Kontrollpersonen trennen können. Die Trennschärfe des Schwellenwertes des mod. Boston Naming Tests bewegt sich an der unteren Grenze des akzeptablen Bereichs, diejenige der Konstruktiven Praxis und der Intrusionen ist jedoch ungenügend.

Tabelle 7.8

Empirische Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen (n=614) und Demenzpatienten (n=214) in den einzelnen CERAD-NP Skalen.

CERAD-NP Skala	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität	diagn. Genauigkeit
Verbale Flüssigkeit	-0.9665	75%	84%	80%
Boston Naming Test	-1.0246	59%	84%	71%
Wortliste Gedächtnis	-1.1523	83%	87%	85%
Wortliste Abrufen	-1.3764	80%	92%	86%
Intrusionen	-0.6426	61%	63%	62%
Wortliste Savings	-1.2867	71%	90%	81%
Diskriminabilität	-1.4836	71%	90%	81%
Konstruktive Praxis	-1.5449	39%	93%	66%
Konstruktive Praxis Abrufen	-1.2810	78%	89%	84%
Konstruktive Praxis Savings	-1.2326	75%	88%	82%

Anmerkung. Variablen mit einer sehr guten diagnostischen Genauigkeit von über 80% sind fett dargestellt.

Die diagnostische Genauigkeit der Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten ist in allen CERAD-NP Variablen vergleichbar mit derjenigen zur Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und DAT-Patienten alleine. Ausser bei der Wortliste Gedächtnis und den Wortliste Savings hat sich jeweils die Spezifität auf Kosten der Sensitivität erhöht. Bei den Wortliste Savings ist es umgekehrt, d.h. die Sensitivität hat sich auf Kosten der Spezifität erhöht, und bei der

Wortliste Gedächtnis haben sich Spezifität und Sensitivität durch den Einbezug aller Demenzpatienten nicht verändert.

Vergleicht man die Schwellenwerte über beide Analysen (Unterscheidung Kontrollpersonen vs. DAT-Patienten und Kontrollpersonen vs. Demenzpatienten), ist erkennbar, dass sich die Schwellenwerte der CERAD-NP Variablen mit einer sehr guten diagnostischen Genauigkeit von über 80% zwischen -0.97 (Verbale Flüssigkeit) und -1.48 (Diskriminabilität) bewegen. Man könnte auch sagen, dass sie um den z-Wert von -1.28 streuen, d.h. um das 10%-Perzentil der Standardnormalverteilung. Das 10%-Perzentil wäre ein klinisch leicht einprägsamer Wert zur Unterscheidung von Kontrollpersonen und DAT-Patienten, resp. Demenzpatienten. In Tabelle 7.9 werden deshalb für alle CERAD-NP Variablen der empirisch bestimmte optimale Schwellenwert und die dem 10%-Perzentil entsprechende Sensitivität und Spezifität gegenübergestellt. Dargestellt sind zudem die tiefstmöglichen und die höchstmöglichen Schwellenwerte. Dadurch lässt sich zugleich ablesen, wie sich die Sensitivität und Spezifität verändern, wenn man den Schwellenwert nach unten, resp. nach oben verschiebt.

Tabelle 7.9

Veränderung von Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Schwellenwerten zur Trennung zwischen Kontrollpersonen (n=614) und Demenzpatienten (n=214).

Verbale Flüssigkeit				
	Schwellenwert		Sensitivität	Spezifität
minimal	-5.00		0%	100%
10%-Perzentil	-1.28		68%	90%
optimal	-0.97		75%	84%
maximal	4.49		100%	0%
mod. Boston Naming Test				
	Schwellenwert		Sensitivität	Spezifität
minimal	-5.76		0%	100%
10%-Perzentil	-1.28		50%	89%
optimal	-1.02		59%	84%
maximal	2.81		100%	0%
Wortliste Gedächtnis				
	Schwellenwert		Sensitivität	Spezifität
minimal	-7.57		0%	100%
10%-Perzentil	-1.28		79%	89%
optimal	-1.15		83%	87%
maximal	4.61		100%	0%

Tabelle 7.9 (Fortsetzung)

Wortliste Abrufen			
	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
minimal	-5.15	0%	100%
10%-Perzentil	-1.28	82%	89%
optimal	-1.38	80%	92%
maximal	3.66	100%	0%
Intrusionen			
	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
minimal	-3.71	0%	100%
10%-Perzentil	-1.28	35%	81%
optimal	-0.64	61%	63%
maximal	2.02	100%	0%
Wortliste Savings			
	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
minimal	-5.65	0%	100%
10%-Perzentil	-1.28	71%	90%
optimal	-1.29	71%	90%
maximal	12.04	100%	0%
Diskriminabilität			
	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
minimal	-6.00	0%	100%
10%-Perzentil	-1.28	74%	86%
optimal	-1.48	71%	90%
maximal	2.33	100%	0%
Konstruktive Praxis			
	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
minimal	-5.72	0%	100%
10%-Perzentil	-1.28	42%	89%
optimal	-1.54	39%	93%
maximal	2.53	100%	0%
Konstruktive Praxis Abrufen			
	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
minimal	-4.40	0%	100%
10%-Perzentil	-1.28	78%	89%
optimal	-1.28	78%	89%
maximal	3.06	100%	0%
Konstruktive Praxis Savings			
	Schwellenwert	Sensitivität	Spezifität
minimal	-4.13	0%	100%
10%-Perzentil	-1.28	72%	89%
optimal	-1.23	75%	88%
maximal	3.91	100%	0%

7.3 Multivariate Analysen der Leistungen in der CERAD-NP Testbatterie

7.3.1 Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten

Zwischen manchen CERAD-NP Variablen besteht eine hohe Multikollinearität (siehe Korrelationsmatrix der Normpopulation im Anhang D). Um die Frage zu untersuchen, welche Kombination von Variablen am meisten zur Unterscheidung zwischen den Gruppen NC und DAT beiträgt, wurde deshalb eine schrittweise binäre logistische Regression mit Rückwärtselimination durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Variablen Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen am besten zur Unterscheidung der beiden Gruppen geeignet sind (Modell $\chi^2 = 553.81$, $df = 5$, $p < .001$). Im Anhang D sind die statistischen Kennzahlen der Schritte der Regressionsanalyse aufgeführt. Der Anteil aufgeklärter Varianz wird mit dem R^2 nach Nagelkerke auf 82% geschätzt.

Aus den Ergebnissen ergibt sich folgendes Regressionsmodell:

$$p(Y = \text{DAT}) = \frac{\exp(-5.412 - 1.350 * z_vf - 0.480 * z_wg - 0.738 * z_wa - 0.398 * z_diskri - 1.268 * z_kpab)}{1 + \exp(-5.412 - 1.350 * z_vf - 0.480 * z_wg - 0.738 * z_wa - 0.398 * z_diskri - 1.268 * z_kpab)}$$

wobei z_vf = z-Wert Verbale Flüssigkeit,
 z_wg = z-Wert Wortliste Gedächtnis,
 z_wa = z-Wert Wortliste Abrufen,
 z_diskri = z-Wert Diskriminabilität,
 z_kpab = z-Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

Die Regressionskoeffizienten der ausgewählten CERAD-NP Variablen weisen alle ein negatives Vorzeichen auf, was bedeutet, dass die DAT-Patienten in diesen Variablen schlechtere Leistungen erbringen als die Kontrollpersonen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der deskriptiven Analysen.

Wenn man die Gruppenzugehörigkeit anhand des errechneten Regressionsmodells voraussagt, werden 98% der Kontrollpersonen und 87% der DAT-Patienten richtig klassifiziert (siehe obere Hälfte der Tabelle 7.10). Dies entspricht einer diagnostischen Genauigkeit von 93%. Das Modell kann somit hinsichtlich der Trennung von Kontrollpersonen und DAT-Patienten als äusserst gut bezeichnet werden.

Weiterführende Analysen ergaben erwartungsgemäss, dass sich die Mittelwerte der Falschklassifizierten von denjenigen der richtig Klassifizierten unterscheiden. Die falsch klassifizierten Kontrollpersonen erzielten signifikant schlechtere Leistungen als die

richtig klassifizierten Kontrollpersonen, und zwar in allen CERAD-NP Variablen ausser beim mod. Boston Naming Test, den Intrusionen und der Konstruktiven Praxis. Analog dazu wiesen die falsch klassifizierten DAT-Patienten in allen CERAD-NP Variablen, ausser bei den Intrusionen, signifikant bessere Leistungen auf als die richtig klassifizierten DAT-Patienten (der interessierte Leser findet in Anhang D die Mittelwerte der richtig und falsch klassifizierten Personen sowie die t -Werte der Mittelwertvergleiche).

Zur Überprüfung der Stabilität dieses Regressionsmodells wurde eine Kreuzvalidierung nach der Methode des "Leaving one out" durchgeführt. Die entsprechenden Klassifizierungen sind in der unteren Hälfte der Tabelle 7.10 zusammengefasst. Im Vergleich zur ursprünglichen Klassifizierung ergibt sich lediglich eine Verminderung der diagnostischen Genauigkeit von 93% auf 92%. Dies spricht für eine sehr hohe Stabilität des Regressionsmodells.

Tabelle 7.10

Klassifizierung der Kontrollpersonen und der DAT-Patienten anhand des Regressionsmodells sowie nach der Kreuzvalidierung des Modells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		NC	DAT	
NC	n	601	13	614
	%	98%	2%	100%
DAT	n	19	131	150
	%	13%	87%	100%
Total	n	620	144	764

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		NC	DAT	
NC	n	601	13	614
	%	98%	2%	100%
DAT	n	22	128	150
	%	15%	85%	100%
Total	n	623	141	764

7.3.2 Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen und Demenzpatienten

Als nächstes wurde untersucht, welche der CERAD-NP Variablen am meisten zur Unterscheidung zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe von Demenzpatienten unterschiedlicher Ätiologie beitragen. Dazu wurde wiederum eine schrittweise binäre logistische Regression mit Rückwärtselimination durchgeführt. Es erwies sich, dass die Kombination der CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen die Gruppenzugehörigkeit am besten vorhersagt (Modell $\chi^2 = 671.17$, $df = 5$, $p < .001$). Die Schätzung von R^2 nach Nagelkerke ergab einen Anteil aufgeklärter Varianz von 82% (in Anhang D sind die statistischen Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zusammengefasst).

Aus den Ergebnissen der logistischen Regression kann nun das folgende Regressionsmodell aufgestellt werden:

$$p(Y = DEM) = \frac{\exp(-4.697 - 1.296 * z_vf - 0.436 * z_wg - 0.869 * z_wa - 0.293 * z_diskri - 1.088 * z_kpab)}{1 + \exp(-4.697 - 1.296 * z_vf - 0.436 * z_wg - 0.869 * z_wa - 0.293 * z_diskri - 1.088 * z_kpab)}$$

wobei DEM = Demenzpatient,

z_vf = z-Wert Verbale Flüssigkeit,

z_wg = z- Wert Wortliste Gedächtnis,

z_wa = z- Wert Wortliste Abrufen,

z_diskri = z- Wert Diskriminabilität,

z_kpab = z- Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

Sagt man die Gruppenzugehörigkeit der Kontrollpersonen und der Demenzpatienten anhand dieses Modells voraus, so ergibt sich eine diagnostische Genauigkeit von 92%. In Tabelle 7.11 sind einander die beobachteten und die vorhergesagten Gruppenzugehörigkeiten gegenübergestellt.

Weiterführende Analysen zeigten, dass die Mittelwerte der Falschklassifizierten wie erwartet von denjenigen der richtig Klassifizierten abweichen. So wiesen die falsch klassifizierten Kontrollpersonen signifikant schlechtere Leistungen auf als die richtig klassifizierten Kontrollpersonen, und zwar in allen CERAD-NP Variablen ausser im mod. Boston Naming Test und in der Konstruktiven Praxis. Bei den falsch klassifizierten Demenzpatienten handelt es sich um 16 DAT-, 5 VAD- sowie je 2 MIX-, FTD- und DLB-Patienten. Sie erbrachten in allen CERAD-NP Skalen ausser den Intrusionen signifikant bessere Leistungen als die richtig klassifizierten Demenzpatienten (für interessierte

Leser sind in Anhang D die Mittelwerte der richtig und falsch klassifizierten Personen sowie die *t*-Werte der Mittelwertsvergleiche aufgeführt).

Tabelle 7.11

Klassifizierung der Kontrollpersonen und der Demenzpatienten anhand des Regressionsmodells sowie nach der Kreuzvalidierung des Modells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		NC	DEM	
NC	<i>n</i>	595	19	614
	%	97%	3%	100%
DEM	<i>n</i>	27	187	214
	%	13%	87%	100%
Total	<i>n</i>	622	206	828

Anmerkungen. DEM = Demenzpatienten.

In der kreuzvalidierten Vorhersage ergab sich die gleiche Klassifizierung wie in der direkten Vorhersage.

In der logistischen Regressionsanalyse zur Unterscheidung der Gruppen NC und DEM wurden dieselben CERAD-NP Variablen in das Regressionsmodell einbezogen wie bei der logistischen Regression zur Diskriminierung zwischen den Gruppen NC und DAT (vgl. Kap. 7.3.1). Entsprechend dem Vorgehen im dortigen Abschnitt wurde auch hier eine Kreuzvalidierung nach der "Leaving one out" Methode durchgeführt, um die Stabilität des Modells zu testen. Die in der Kreuzvalidierung vorhergesagten Gruppenzugehörigkeiten entsprachen genau denjenigen der ursprünglichen logistischen Regression. Die diagnostische Genauigkeit erfährt demzufolge durch die Kreuzvalidierung keine Verschlechterung, d.h. das berechnete Regressionsmodell zur Unterscheidung von Kontrollpersonen und Demenzpatienten erweist sich als ausserordentlich stabil.

7.3.3 Unterscheidung zwischen Patienten mit einer Alzheimer, vaskulären oder gemischten Demenz

Als nächstes soll der Frage nachgegangen werden, ob es CERAD-NP Variablen oder Kombinationen davon gibt, aufgrund derer man die drei Demenzgruppen DAT, VAD und MIX unterscheiden kann. Es soll mit anderen Worten untersucht werden, ob die drei Demenzgruppen in der CERAD-NP Testbatterie differentielle Ausfallprofile aufweisen. Dazu wurden in einem ersten Schritt schrittweise binäre logistische Regressionen mit Rückwärtselimination gerechnet. Da die binäre logistische Regression nur für zwei Gruppen durchgeführt werden kann, wurden die drei Demenzgruppen jeweils paarweise miteinander verglichen. In einem zweiten Schritt wurde eine schrittweise kanonische Diskriminanzanalyse über alle drei Gruppen gerechnet. Die Ergebnisse der logistischen Regressionen und der Diskriminanzanalyse werden schliesslich kombiniert und in einen Gesamtzusammenhang gestellt.

7.3.3.1 Binäre logistische Regression

DAT vs. VAD

Die schrittweise binäre logistische Regression für die Gruppen DAT und VAD ergab, dass sich die Gruppenzugehörigkeit am besten mit den Leistungen in den CERAD-NP Variablen mod. Boston Naming Test und Konstruktive Praxis Abrufen vorhersagen lässt (Modell $\chi^2 = 8.97$, $df = 2$, $p < .05$). Im Anhang D sind die statistischen Kennzahlen der neun Schritte dieser logistischen Regression zusammengefasst. Der Anteil aufgeklärter Varianz nach der Schätzung für R^2 nach Nagelkerke beträgt lediglich 9%.

Es ergibt sich folgendes Regressionsmodell:

$$p(Y = VAD) = \frac{\exp(-0.760 + 0.319 * z_{\text{bnt}} + 0.442 * z_{\text{kpab}})}{(1 + \exp(-0.760 + 0.319 * z_{\text{bnt}} + 0.442 * z_{\text{kpab}}))}$$

wobei z_{bnt} = z-Wert mod. Boston Naming Test,

z_{kpab} = z-Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

Sagt man die Gruppenzugehörigkeit aller Patienten der Gruppen DAT und VAD anhand dieses Modells voraus, so werden alle der Gruppe DAT zugeordnet (vgl. Tabelle 7.12), was zu einer diagnostischen Genauigkeit von 50% führt. Das heisst, die DAT- und die VAD-Patienten lassen sich aufgrund ihrer Leistungen in der CERAD-NP Testbatterie mit dem Regressionsmodell nicht korrekt klassifizieren.

Aus dem Befund, dass alle Patienten der Gruppe DAT zugeordnet werden, lässt sich der Schluss ziehen, dass im vorliegenden Regressionsmodell der Schwellenwert von 0.5 für die Zuordnung der berechneten Wahrscheinlichkeiten zu einer der beiden

Gruppen nicht optimal ist. Im vorliegenden Fall könnte man nun diesen Schwellenwert tiefer setzen und prüfen, ob mit einem anderen Schwellenwert eine bessere Trennung der zwei Gruppen erreicht wird. Jeder Schwellenwert wäre jedoch willkürlich gewählt, so dass das resultierende Modell nicht überzeugend wäre. Zudem ist es unwahrscheinlich, dass mit einem anderen Schwellenwert ein Modell mit befriedigenden Klassifizierungen bestimmt werden könnte. Deshalb wurde beschlossen, in diesem Fall und allen weiteren ähnlich gearteten Fällen den gebräuchlichen Schwellenwert von 0.5 beizubehalten.

Tabelle 7.12

Klassifizierung der DAT- und VAD-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		DAT	VAD	
DAT	<i>n</i>	150	0	150
	%	100%	0%	100%
VAD	<i>n</i>	25	0	25
	%	100%	0%	100%
Total	<i>n</i>	175	0	175

DAT vs. MIX

Die schrittweise binäre logistische Regression zur Unterscheidung der beiden Gruppen VAD und MIX zeigte, dass die CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit und Intrusionen am meisten zur Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit beitragen (Modell $\chi^2 = 9.29$, $df = 2$, $p < .05$). Die statistischen Kennzahlen der acht Schritte der Regression sind in Anhang D dargestellt. Die Schätzung für R^2 nach Nagelkerke ergab eine bescheidene Varianzaufklärung von 9%.

Die Ergebnisse der logistischen Regression führen zu folgendem Regressionsmodell:

$$p(Y = \text{MIX}) = \frac{\exp(-1.022 + 0.412 * z_{\text{vf}} + 0.487 * z_{\text{intru}})}{1 + \exp(-1.022 + 0.412 * z_{\text{vf}} + 0.487 * z_{\text{intru}})}$$

wobei z_{vf} = z-Wert Verbale Flüssigkeit,

z_{intru} = z-Wert Intrusionen.

Wie schon bei der vorhergehenden Analyse alle VAD-Patienten den DAT-Patienten zugeordnet wurden, werden nach diesem Modell alle MIX-Patienten als DAT-Patienten vorhergesagt (vgl. Tabelle 7.13). Die diagnostische Genauigkeit beträgt 50%, womit

also auch dieses Regressionsmodell keine zufriedenstellende Voraussage der Gruppenzugehörigkeit erlaubt.

Tabelle 7.13

Klassifizierung der DAT- und der MIX-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		DAT	MIX	
DAT	<i>n</i>	150	0	150
	%	100%	0%	100%
MIX	<i>n</i>	25	0	25
	%	100%	0%	100
Total	<i>n</i>	175	0	175

VAD vs. MIX

Die schrittweise binäre logistische Regression für die Gruppen VAD und MIX ergab, dass die CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit, mod. Boston Naming Test und Konstruktive Praxis Abrufen zusammen die Gruppenzugehörigkeit am besten vorher-sagen (Modell $\chi^2 = 16.20$, $df = 3$, $p < .01$). In Anhang D sind die statistischen Kennzah-len der zehn Schritte dieser logistischen Regression zusammengefasst. Die Schätzung für R^2 nach Nagelkerke betrug 37%.

Aus den Ergebnissen der logistischen Regression wird folgendes Regressionsmodell aufgestellt:

$$p(Y = \text{MIX}) = \frac{\exp(-1.312 + 0.883 * z_vf - 0.651 * z_bnt - 1.092 * z_kpab)}{1 + \exp(-1.312 + 0.883 * z_vf - 0.651 * z_bnt - 1.092 * z_kpab)}$$

wobei z_vf = z-Wert Verbale Flüssigkeit,

z_bnt = z-Wert mod. Boston Naming Test,

z_kpab = z-Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

Die unterschiedlichen Vorzeichen der Regressionskoeffizienten der ausgewählten CERAD-NP Variablen sind dahingehend zu interpretieren, dass MIX-Patienten in der Verbalen Flüssigkeit bessere, im mod. Boston Naming Test und in der Konstruktiven Praxis Abrufen hingegen schlechtere Leistungen erbrachten als die VAD-Patienten. Die Gruppenmittelwerte in diesen drei Variablen stimmen damit überein.

Bei der Prognose der Gruppenzugehörigkeit anhand dieser Regressionsgleichung werden 72% der VAD- und 68% der MIX-Patienten richtig klassifiziert (vgl. Tabelle 7.14). Die diagnostische Genauigkeit liegt mit 70% an der unteren Grenze des akzeptablen Bereichs.

Tabelle 7.14

Klassifizierung der VAD- und der MIX-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		VAD	MIX	
VAD	<i>n</i>	18	7	25
	%	72%	28%	100%
MIX	<i>n</i>	8	17	25
	%	32%	68%	100%
Total	<i>n</i>	26	24	50

7.3.3.2 Kanonische Diskriminanzanalyse

Zur weiteren Untersuchung differentieller Ausfallprofile der drei Demenzgruppen DAT, VAD und MIX wurde zusätzlich eine schrittweise kanonische Diskriminanzanalyse durchgeführt. Es zeigte sich, dass ein Modell mit den CERAD-NP Variablen mod. Boston Naming Test und Intrusionen die drei Gruppen unterscheiden kann ($\chi^2 = 12.60$, $df = 4$, $p < .05$), d.h. dass sich die Mittelwerte der Diskriminanzfunktionen in den Gruppen signifikant voneinander unterscheiden. Dabei leistet auch die zweite Diskriminanzfunktion einen bedeutsamen Beitrag zur Varianzaufklärung ($\chi^2 = 6.26$, $df = 1$, $p < .05$).

Die (unstandardisierten) Diskriminanzfunktionen lauten wie folgt:

1. Funktion

$$Y = 0.873 + 0.668 \cdot \text{z-Wert mod. Boston Naming Test} + 0.096 \cdot \text{z-Wert Intrusionen}$$

2. Funktion

$$Y = 0.371 - 0.056 \cdot \text{z-Wert mod. Boston Naming Test} + 0.871 \cdot \text{z-Wert Intrusionen}$$

Aufgrund der Ausprägungen der Diskriminanzfunktionskoeffizienten lassen sich die beiden Funktionen folgendermassen interpretieren: Die 1. Funktion bildet hauptsächlich die Leistungen im mod. Boston Naming Test ab, die 2. Funktion diejenigen in den Intrusionen. Wegen der unterschiedlichen Vorzeichen der Diskriminanzfunktionskoeffi-

zienten kann zudem vermutet werden, dass die 2. Funktion einen Kontrast zwischen den Leistungen in den Intrusionen und dem mod. Boston Naming Test darstellt.

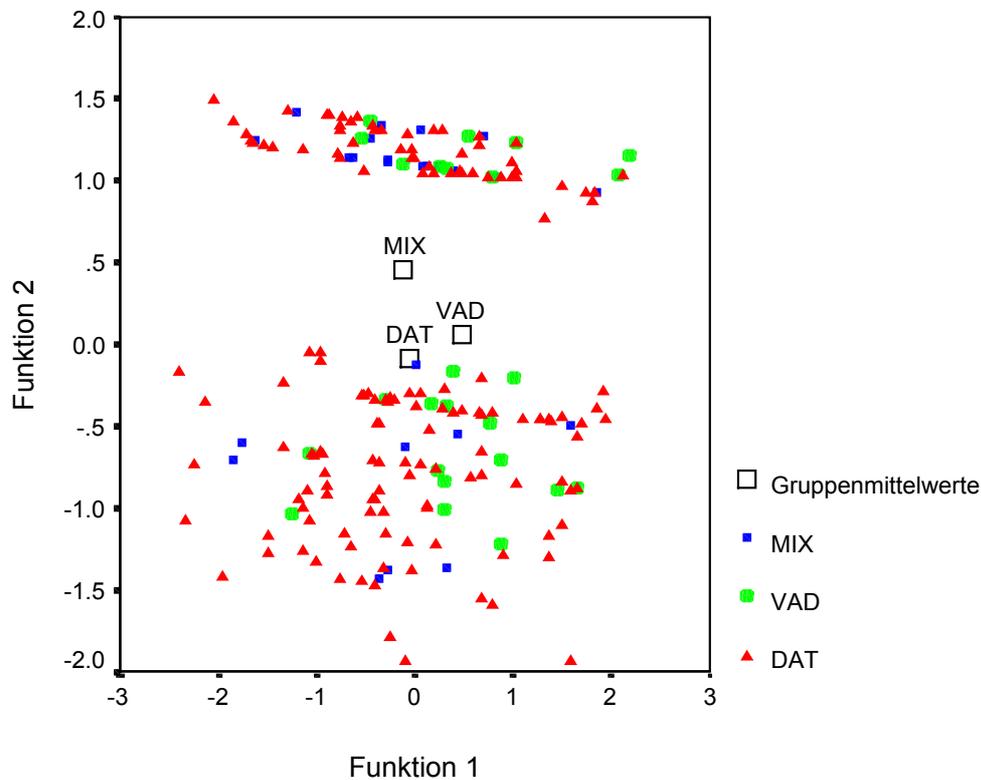


Abbildung 7.4 Diskriminanzfunktionswerte der DAT-, VAD- und MIX-Patienten.

In Abbildung 7.4 sind die Diskriminanzfunktionswerte der DAT-, VAD- und MIX-Patienten dargestellt; die Gruppenmittelwerte für die beiden Funktionen sind in Tabelle 7.15 aufgeführt. Zur Abbildung muss erklärend angemerkt werden, dass es sich beim leeren Bereich, der die Patienten scheinbar in zwei Gruppen trennt, um ein Artefakt der Transformation der Intrusionen handelt: Die Patienten, die in der oberen Hälfte der Grafik liegen, haben bei den Intrusionen alle einen Rohwert von 0; die Patienten, die sich in der Punktwolke in der unteren Hälfte der Abbildung befinden, weisen einen Rohwert von 1 oder mehr auf.

Tabelle 7.15

Mittelwerte der drei Demenzgruppen DAT, VAD und MIX für die (unstandardisierten) Diskriminanzfunktionen.

Diagnosegruppe	1. Funktion	2. Funktion
DAT	-0.056	-0.087
VAD	0.471	0.065
MIX	-0.132	0.454

Zwar unterscheiden sich, wie oben dargestellt, die Gruppenmittelwerte in beiden Diskriminanzfunktionen signifikant, die Verteilung der einzelnen Diskriminanzfunktionswerte lässt allerdings vermuten, dass eine zuverlässige Trennung der drei Demenzgruppen nicht möglich ist. Diese Annahme wird durch die Klassifizierungsstatistik - dargestellt in der oberen Hälfte der Tabelle 7.16 - bestätigt. Die diagnostische Genauigkeit beträgt 49% und ist somit ungenügend.

Um die Stabilität der berechneten Diskriminanzfunktionen zu untersuchen, wurde eine Kreuzvalidierung nach der "Leaving one out"-Methode durchgeführt. Die durch die Kreuzvalidierung vorhergesagten Gruppenzugehörigkeiten sind in der unteren Hälfte der Tabelle 7.16 dargestellt. Gegenüber der ursprünglichen Klassifizierung werden zwei Patienten anderen Gruppen zugeordnet, wodurch sich die diagnostische Genauigkeit auf 48% verringert. Somit sind die gefundenen Diskriminanzfunktionen zwar stabil, sie sind jedoch nicht in der Lage, die Zugehörigkeit zu den drei Demenzgruppen DAT, VAD und MIX zuverlässig vorherzusagen.

Tabelle 7.16

Klassifizierung der DAT-, VAD- und MIX-Patienten aufgrund der ermittelten Diskriminanzfunktionen und nach der Kreuzvalidierung.

Klassifizierung anhand der Diskriminanzfunktionen					
Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Total
		DAT	VAD	MIX	
DAT	<i>n</i>	65	45	40	150
	%	43%	30%	27%	100%
VAD	<i>n</i>	7	12	6	25
	%	28%	48%	24%	100%
MIX	<i>n</i>	7	4	14	25
	%	28%	16%	56%	100%

Kreuzvalidierung					
Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Total
		DAT	VAD	MIX	
DAT	<i>n</i>	64	45	41	150
	%	43%	30%	27%	100%
VAD	<i>n</i>	8	11	6	25
	%	32%	44%	24%	100%
MIX	<i>n</i>	7	4	14	25
	%	28%	16%	56%	100%

7.3.3.3 Zusammenfassung

Kombiniert man die Ergebnisse der multivariaten Analysen zur Unterscheidung der DAT-, VAD- und MIX-Patienten, so zeigt sich, dass sich die Auswahl an CERAD-NP Variablen, die in die Modelle der logistischen Regressionen und der kanonischen Diskriminanzanalyse aufgenommen wurden, auf vier Variablen beschränkt: Der mod. Boston Naming Test, die Intrusionen, die Verbale Flüssigkeit und die Konstruktive Praxis Abrufen tragen am meisten dazu bei, die drei Patientengruppen anhand ihrer Leistungen in der CERAD-NP Testbatterie zu unterscheiden. Diese vier Variablen führen zu signifikanten multivariaten Modellen. Allerdings ist ihr Beitrag an die Varianzaufklärung zu gering, um eine zuverlässige Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit zu ermöglichen. Dies bedeutet, dass die Leistungen der Patienten in diesen Skalen zwar

wichtige Hinweise für die Differentialdiagnose liefern können, dass sie aber für eine sichere Diagnose nicht ausreichen.

Zur Illustration der multivariaten Unterschiede zwischen den drei Gruppen sind die Mittelwerte der oben genannten vier CERAD-NP Variablen in Abbildung 7.5 grafisch dargestellt.

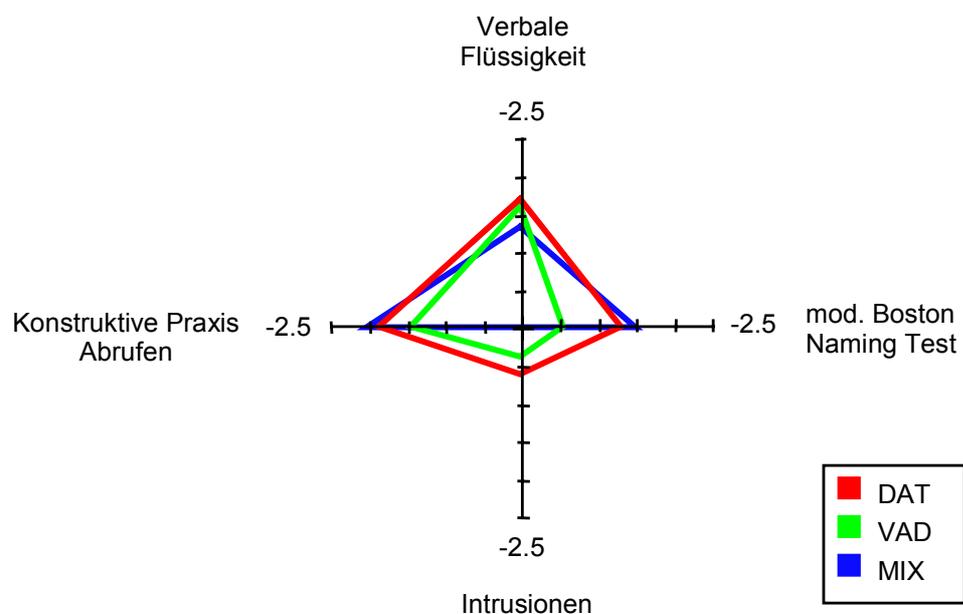


Abbildung 7.5 z-Wert Mittelwerte der DAT-, VAD- und MIX-Patienten in den vier CERAD-NP Skalen, in denen sich die drei Gruppen am meisten unterscheiden, dargestellt als Netzdiagramm.

(Der Nullpunkt im Zentrum entspricht den Mittelwerten der Kontrollpersonen).

7.3.4 Unterscheidung zwischen Kontrollpersonen, depressiven Patienten, Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und Alzheimerpatienten

Um zu untersuchen, ob es Kombinationen von CERAD-NP-Variablen gibt, die eine Differenzierung zwischen den Gruppen NC, DEP, LKS und DAT ermöglichen, kamen dieselben Verfahren zur Anwendung wie in Kapitel 7.3.3. Es werden zunächst die Ergebnisse der sechs schrittweisen binären logistischen Regressionen mit Rückwärtselimination dargestellt, anschliessend diejenigen einer kanonischen Diskriminanzanalyse über alle vier Gruppen.

7.3.4.1 Binäre logistische Regression

NC vs. DEP

In der logistischen Regression für die Gruppen NC und DEP zeigte sich, dass die CERAD-NP Skalen Verbale Flüssigkeit, Intrusionen, Wortliste Savings und Konstruktive Praxis Savings am besten zwischen den beiden Gruppen trennen (Modell $\chi^2 = 35.67$, $df = 4$, $p < .001$). Die entsprechenden statistischen Kennzahlen der Schritte der Regression sind in Anhang D aufgeführt. Der Anteil aufgeklärter Varianz wird mit dem R^2 nach Nagelkerke auf 16% geschätzt.

Es ergibt sich folgendes Regressionsmodell:

$$p(Y = DEP) = \frac{\exp(-3.458 - 0.790 * z_vf + 0.330 * z_intru - 0.515 * z_wgsave - 0.317 * z_kpsave)}{1 + \exp(-3.458 - 0.790 * z_vf + 0.330 * z_intru - 0.515 * z_wgsave - 0.317 * z_kpsave)}$$

wobei z_vf = z-Wert Verbale Flüssigkeit,

z_intru = z-Wert Intrusionen,

z_wgsave = z-Wert Wortliste Savings,

z_kpsave = z-Wert Konstruktive Praxis Savings.

Sagt man aufgrund dieses Modells die Gruppenzugehörigkeit voraus, werden alle Personen der Kontrollgruppe zugeordnet (siehe Tabelle 7.17). Mit einer diagnostischen Genauigkeit von 50% ermöglicht das Regressionsmodell demzufolge keine zuverlässige Diskriminierung von Kontrollpersonen und DEP-Patienten.

Tabelle 7.17

Klassifizierung der Kontrollpersonen und der DEP-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		NC	DEP	
NC	<i>n</i>	614	0	614
	%	100%	0%	100%
DEP	<i>n</i>	34	0	34
	%	100%	0%	100%
Total	<i>n</i>	648	0	648

NC vs. LKS

Für die Gruppen NC und LKS ergab die binäre logistische Regression, dass die CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Savings und Konstruktive Praxis Abrufen die Gruppenzugehörigkeit am besten voraussagen (Modell $\chi^2 = 139.07$, $df = 4$, $p < .001$). In Anhang D sind die statistischen Kennzahlen der sieben Schritte der Regressionsanalyse dargestellt. Der Anteil aufgeklärter Varianz, geschätzt nach dem R^2 nach Nagelkerke, beträgt 29%.

Die Ergebnisse führen zu nachfolgendem Regressionsmodell:

$$p(Y = LKS) = \frac{\exp(-2.323 - 0.504 * z_{vf} - 0.492 * z_{wg} - 0.466 * z_{wgsave} - 0.343 * z_{kpab})}{1 + \exp(-2.323 - 0.504 * z_{vf} - 0.492 * z_{wg} - 0.466 * z_{wgsave} - 0.343 * z_{kpab})}$$

wobei z_{vf} = z-Wert Verbale Flüssigkeit,

z_{wg} = z-Wert Wortliste Gedächtnis,

z_{wgsave} = z-Wert Wortliste Savings,

z_{kpab} = z-Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

Bei der Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit anhand dieses Modells werden 98% der Kontrollpersonen richtig klassifiziert, jedoch nur 28% der LKS-Patienten (vgl. Tabelle 7.18), was zu einer diagnostischen Genauigkeit von 63% führt. Die Klassifizierung der beiden Gruppen durch das Regressionsmodell ist folglich unbefriedigend.

Tabelle 7.18

Klassifizierung der Kontrollpersonen und der LKS-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		NC	LKS	
NC	<i>n</i>	603	11	614
	%	98%	2%	100%
LKS	<i>n</i>	86	34	120
	%	72%	28%	100%
Total	<i>n</i>	689	45	734

DEP vs. LKS

Bei der logistischen Regression der beiden Gruppen DEP und LKS erwies sich, dass die CERAD-NP Variable Wortliste Gedächtnis am meisten zur Trennung der beiden Gruppen beiträgt (Modell $\chi^2 = 4.76$, $df = 1$, $p < .05$). Die statistischen Kennzahlen der zehn Schritte der Regressionsanalyse sind im Anhang D dargestellt. Der Anteil aufklärter Varianz, geschätzt nach dem R^2 nach Nagelkerke, betrug 5%.

Aus der Regressionsanalyse lässt sich folgendes Modell aufstellen:

$$p(Y = \text{LKS}) = \frac{\exp(1.0 - 0.381 * z_wg)}{1 + \exp(1.0 - 0.381 * z_wg)}$$

wobei z_wg = z-Wert Wortliste Gedächtnis.

Die Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit anhand dieses Modells führt zur einer diagnostischen Genauigkeit von 50% und ist somit ungenügend: Beinahe alle DEP- und LKS-Patienten werden der Gruppe LKS zugeordnet (vgl. Tabelle 7.19).

Tabelle 7.19

Klassifizierung der DEP- und der LKS-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		DEP	LKS	
DEP	<i>n</i>	0	34	34
	%	0%	100%	100%
LKS	<i>n</i>	1	119	120
	%	1%	99%	100%
Total	<i>n</i>	1	153	154

DAT vs. LKS

Am besten geeignet für die Trennung der Gruppen DAT und LKS erwiesen sich in der logistischen Regression die Variablen Verbale Flüssigkeit, mod. Boston Naming Test, Intrusionen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen (Modell $\chi^2 = 139.12$, $df = 5$, $p < .001$). Die statistischen Kennwerte der sechs Schritte der Regression sind in Anhang D aufgeführt. Die aufgeklärte Varianz wurde mit dem R^2 nach Nagelkerke auf 54% geschätzt.

Die Ergebnisse führen zu folgendem Regressionsmodell:

$$p(Y = \text{LKS}) = \frac{\exp(2.531 + 0.550 * z_{\text{vf}} + 0.489 * z_{\text{bnt}} + 0.287 * z_{\text{intru}} + 0.355 * z_{\text{diskri}} + 0.855 * z_{\text{kpab}})}{1 + \exp(2.531 + 0.550 * z_{\text{vf}} + 0.489 * z_{\text{bnt}} + 0.287 * z_{\text{intru}} + 0.355 * z_{\text{diskri}} + 0.855 * z_{\text{kpab}})}$$

wobei z_{vf} = z-Wert Verbale Flüssigkeit,
 z_{bnt} = z- Wert mod. Boston Naming Test,
 z_{intru} = z- Wert Intrusionen,
 z_{diskri} = z- Wert Diskriminabilität,
 z_{kpab} = z- Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

Die positiven Vorzeichen der Regressionskoeffizienten der ausgewählten CERAD-NP Variablen zeigen, dass die LKS-Patienten erwartungsgemäss bessere Leistungen erbrachten als die DAT-Patienten.

Bei der Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit anhand dieses Modells werden, wie aus Tabelle 7.20 ersichtlich, 83% der DAT- und 74% der LKS-Patienten richtig zugeordnet. Für ein multivariates Modell kann die diagnostische Genauigkeit von 79% als knapp akzeptabel bezeichnet werden.

Tabelle 7.20

Klassifizierung der DAT- und der LKS-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		DAT	LKS	
DAT	<i>n</i>	124	26	150
	%	83%	17%	100%
LKS	<i>n</i>	31	89	120
	%	26%	74%	100%
Total	<i>n</i>	155	115	270

DAT vs. DEP

Die logistische Regression für die Gruppen DAT und DEP zeigte, dass die CERAD-NP Skalen Wortliste Gedächtnis, Intrusionen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen am meisten zur Unterscheidung der beiden Gruppen beitragen (Modell $\chi^2 = 76.91$, $df = 4$, $p < .001$). Die entsprechenden statistischen Kennzahlen der Schritte der Regression sind in Anhang D aufgeführt. Die Schätzung von R^2 nach Nagelkerke ergab einen Anteil aufgeklärter Varianz von 56%.

Aus der Regressionsanalyse lässt sich das folgende Modell aufstellen:

$$p(Y = DEP) = \frac{\exp(0.951 + 0.624 * z_wg + 0.763 * z_intru + 0.417 * z_diskri + 0.693 * z_kpab)}{(1 + \exp(0.951 + 0.624 * z_wg + 0.763 * z_intru + 0.417 * z_diskri + 0.693 * z_kpab))}$$

wobei z_wg = z-Wert Wortliste Gedächtnis,
 z_intru = z-Wert Intrusionen,
 z_diskri = z-Wert Diskriminabilität,
 z_kpab = z-Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

Die positiven Vorzeichen der Regressionskoeffizienten belegen, dass die DEP-Patienten in den ausgewählten CERAD-NP Variablen durchwegs bessere Leistungen zeigten als die DAT-Patienten. Die Vorzeichen des Regressionsmodells entsprechen damit den deskriptiven Ergebnissen.

Sagt man die Gruppenzugehörigkeit der DAT- und der DEP-Patienten mittels dieses Modells vorher, so ergibt sich zwar eine diagnostische Genauigkeit von knapp akzeptablen 77% (vgl. Tabelle 7.21). Diese ist jedoch in erster Linie auf eine sehr hohe Rate

richtig klassifizierter DAT-Patienten zurückzuführen (95%); der Anteil richtig klassifizierter DEP-Patienten ist jedoch mit nur 59% ungenügend.

Tabelle 7.21

Klassifizierung der DAT- und der DEP-Patienten anhand des Regressionsmodells.

Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Total
		DAT	DEP	
DAT	<i>n</i>	142	8	150
	%	95%	5%	100%
DEP	<i>n</i>	14	20	34
	%	41%	59%	100%
Total	<i>n</i>	156	28	184

NC vs. DAT

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse zur Unterscheidung der Leistungen von Kontrollpersonen und DAT-Patienten wurden in Kapitel 7.3.1 berichtet. Zur Erinnerung seien die zentralen Resultate kurz zusammengefasst. Es erwies sich, dass sich die beiden Gruppen mit einer Kombination der CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen am besten diskriminieren lassen. Das Regressionsmodell mit diesen Variablen vermochte die Gruppenzugehörigkeit von 98% der Kontrollpersonen und 87% der DAT-Patienten richtig vorherzusagen, was einer diagnostischen Genauigkeit von 93% entspricht.

7.3.4.2 Kanonische Diskriminanzanalyse

Für die Analyse der multivariaten Zusammenhänge der vier Gruppen NC, DEP, LKS und DAT wurde in einem letzten Schritt schliesslich noch eine schrittweise kanonische Diskriminanzanalyse durchgeführt. Diese ergab, dass die drei berechneten Diskriminanzfunktionen mit den CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit, mod. Boston Naming Test, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Savings, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen die Gruppen signifikant voneinander trennen ($\chi^2 = 780.93$, $df = 18$, $p < .001$). Dabei erwies sich auch die zweite Diskriminanzfunktion als signifikant ($\chi^2 =$

28.07, $df = 10$, $p < .01$), die dritte Funktion leistete jedoch keinen zusätzlichen Beitrag zur Unterscheidung der Gruppen ($\chi^2 = 3.65$, $df = 4$, $p = .455$).

Die (unstandardisierten) Diskriminanzfunktionen lauten wie folgt:

1. Funktion

$$Y = 0.688 + 0.342 * z_vf + 0.112 * z_bnt + 0.335 * z_wg + 0.165 * z_wgsave + 0.220 * z_diskri + 0.387 * z_kpab$$

2. Funktion

$$Y = -0.049 - 0.558 * z_vf + 0.754 * z_bnt + 0.163 * z_wg - 0.353 * z_wgsave + 0.142 * z_diskri + 0.032 * z_kpab$$

Wobei z_vf = z-Wert Verbale Flüssigkeit,
 z_bnt = z- Wert mod. Boston Naming Test,
 z_wg = z- Wert Wortliste Gedächtnis,
 z_wgsave = z- Wert Wortliste Savings,
 z_diskri = z- Wert Diskriminabilität,
 z_kpab = z- Wert Konstruktive Praxis Abrufen.

(Die 3. Funktionsgleichung wird nicht wiedergegeben, da sie wie oben berichtet keinen weiteren Beitrag zur Varianzaufklärung leistet).

In Abbildung 7.6 sind die Werte der Kontrollpersonen, der DEP-, LKS- und DAT-Patienten auf den ersten beiden Diskriminanzfunktionen dargestellt, und die entsprechenden Gruppenmittelwerte für diese Funktionen befinden sich in Tabelle 7.22. Daraus ist ersichtlich, dass die erste Funktion das allgemeine kognitive Leistungsniveau abzubilden scheint. Die Interpretation der zweiten Funktion gestaltet sich jedoch aufgrund der zahlreichen beteiligten CERAD-NP-Variablen als sehr schwierig. Es ist zu vermuten, dass sie einen Kontrast zwischen den Leistungen im mod. Boston Naming Test auf der einen und den Leistungen in der Verbale Flüssigkeit und bei den Wortliste Savings auf der anderen Seite darstellt.

Tabelle 7.22

Mittelwerte der Gruppen NC, DEP, LKS und DAT für die (unstandardisierten) Diskriminanzfunktionen.

Diagnosegruppe	1. Funktion	2. Funktion
NC	0.684	-0.059
DEP	-0.125	0.422
LKS	-0.475	0.343
DAT	-2.392	-0.129

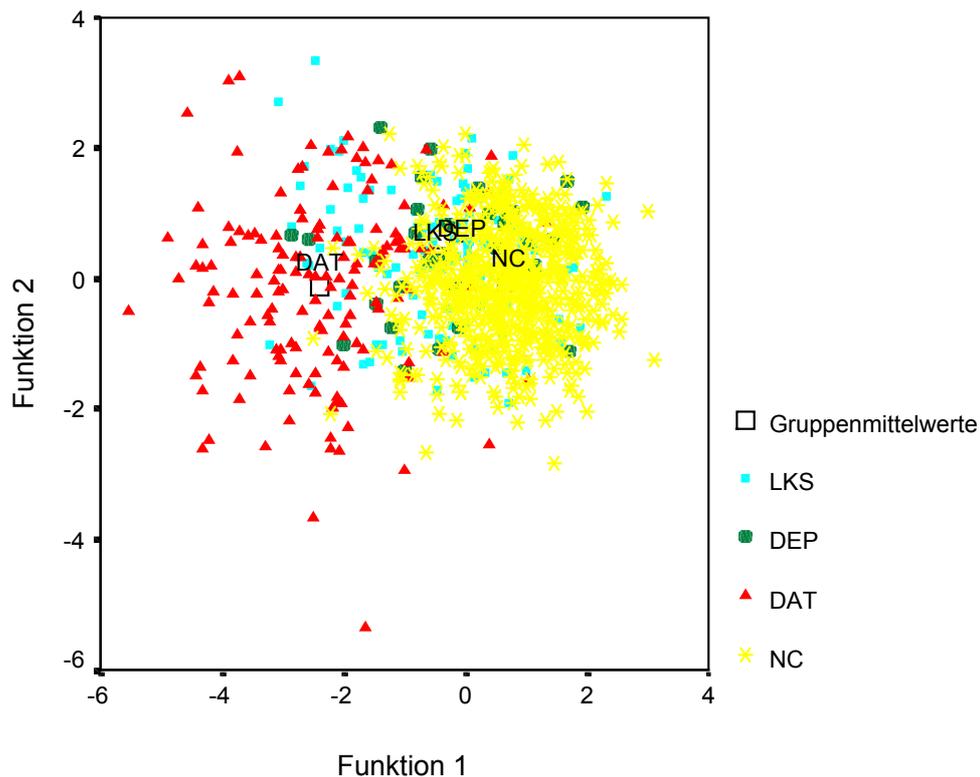


Abbildung 7.6 Diskriminanzfunktionswerte der Gruppen NC, DEP, LKS und DAT.

Klassifiziert man die Kontrollpersonen und die Patienten anhand ihrer Diskriminanzfunktionswerte, so resultiert eine diagnostische Genauigkeit von 51%. Nach der Kreuzvalidierung mit der "Leaving one out"-Methode verringert sich die diagnostische Genauigkeit auf 48%, was für relativ stabile Diskriminanzfunktionen spricht. Die Verminderung der diagnostischen Genauigkeit ist in erster Linie auf die schlechtere Klassifikation der depressiven Patienten zurückzuführen (die detaillierten Angaben zu den Klassifizierungen sind in Tabelle 7.23 dargestellt). Diese Werte zeigen, dass die ermittelten Diskriminanzfunktionen die Kontrollpersonen, die DEP-, LKS- und DAT-Patienten nicht zuverlässig voneinander trennen können, obwohl sich die entsprechenden Gruppenmittelwerte signifikant voneinander unterscheiden. Abbildung 7.6 und die Klassifizierungstabelle lassen vermuten, dass die Diskriminanzfunktionen in erster Linie Kontrollpersonen und DAT-Patienten voneinander abgrenzen.

Tabelle 7.23

Klassifizierung der Gruppen NC, DEP, LKS und DAT anhand der ermittelten Diskriminanzfunktionen und nach der Kreuzvalidierung.

Klassifizierung anhand der Diskriminanzfunktionen						
Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit				Total
		NC	DEP	LKS	DAT	
NC	<i>n</i>	409	116	79	10	614
	%	67%	19%	13%	2%	100%
DEP	<i>n</i>	11	12	7	4	34
	%	32%	35%	21%	12%	100%
LKS	<i>n</i>	29	32	32	27	120
	%	24%	27%	27%	23%	100
DAT	<i>n</i>	3	14	20	113	150
	%	2%	9%	13%	75%	100%

Kreuzvalidierung						
Diagnosegruppe		vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit				Total
		NC	DEP	LKS	DAT	
NC	<i>n</i>	408	116	79	11	614
	%	66%	19%	13%	2%	100%
DEP	<i>n</i>	12	8	9	5	34
	%	35%	24%	26%	15%	100%
LKS	<i>n</i>	29	32	30	29	120
	%	24%	27%	25%	24%	100%
DAT	<i>n</i>	3	14	20	113	150
	%	2%	9%	13%	75%	100%

7.3.4.3 Zusammenfassung

Versucht man die Ergebnisse aus den multivariaten Analysen zur Unterscheidung der Gruppen NC, DEP, LKS und DAT zu integrieren, so lässt sich folgendes festhalten:

- 1) Die vier Gruppen lassen sich mit den aufgestellten multivariaten Modellen signifikant voneinander unterscheiden.
- 2) Die in die verschiedenen Modelle einflussenden CERAD-NP Variablen beschränken sich nicht auf einige wenige Variablen, sondern umfassen mit Ausnahme der konstruktiven Praxis alle Variablen.

- 3) Die in den Modellen dargestellten Unterschiede zwischen den Gruppen NC, DEP und LKS reichen nicht aus, um für die einzelnen Probanden, resp. Patienten eine zuverlässige Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit zu erlauben.
- 4) Die Gruppenzugehörigkeiten DAT vs. LKS und DAT vs. DEP lassen sich anhand der durch die logistische Regression errechneten Modelle mit einer knapp akzeptablen diagnostischen Genauigkeit vorhersagen.
- 5) Eine sehr gute Rate korrekter Klassifizierungen ergibt sich bei den Modellen nur zur Unterscheidung NC vs. DAT.

Diese Schlussfolgerungen werden durch Abbildung 7.7 illustriert.

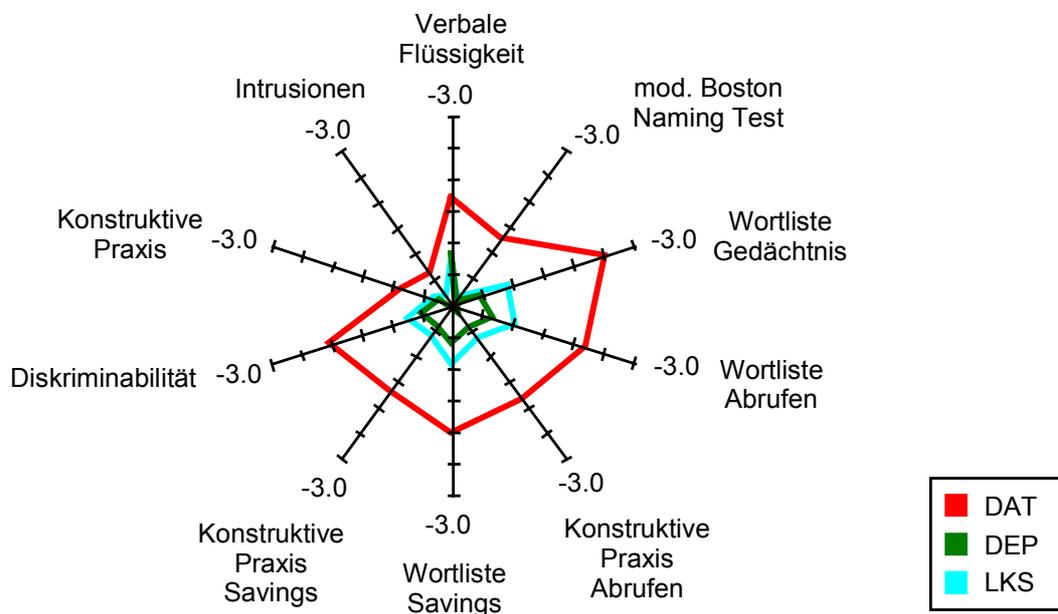


Abbildung 7.7 z-Wert Mittelwerte der DEP-, LKS- und DAT-Patienten in den zehn CERAD-NP Skalen.

(Der Nullpunkt im Zentrum entspricht den Mittelwerten der Kontrollpersonen).

7.4 Einfluss des multizentrischen Untersuchungsdesigns auf die Zusammensetzung der Stichprobe

In Abbildung 7.8 ist die Verteilung aller 609 erhaltenen Patientendaten auf die verschiedenen Diagnosegruppen in den teilnehmenden Zentren dargestellt. Es ist ersichtlich, dass der prozentuale Anteil der neun Diagnosegruppen in den verschiedenen Zentren z.T. sehr heterogen ist; die Prozentzahlen der Zentren in der rechten Hälfte der Grafik sind wegen der niedrigen Stichprobenzahlen allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Die Diagnoseverteilung der erhaltenen Patientendaten erhebt jedoch keinen Anspruch auf Repräsentativität. Denn das Ziel dieser Studie war nicht herauszufinden, welche Arten von Patienten sich an einer Memory Clinic abklären lassen oder welche Arten von Diagnosen in unterschiedlichen Zentren gestellt werden. Das Ziel war vielmehr die Validierung der CERAD-NP Testbatterie, und das bedeutete, möglichst viele CERAD-NP-Daten von Patienten zu sammeln, die unabhängig von ihren Leistungen in dieser Testbatterie diagnostiziert wurden. Dies könnte folgende Verzerrungen der Diagnoseverteilung zur Folge gehabt haben:

- Die Teilnahme an der Validierungsstudie brachte für die teilnehmenden Zentren einen Mehraufwand zur täglichen Arbeit mit sich, den sie freiwillig auf sich nahmen und den jedes Zentrum entsprechend seinen Möglichkeiten in die Tagesroutine einbaute. Das hatte jedoch zur Folge, dass nicht jeder Patient, der an einem Zentrum abgeklärt wurde, in die Studie aufgenommen werden konnte, sondern dass die Mitarbeiter eines Zentrums je nach zeitlichen und personellen Kapazitäten entschieden, wann bei einem Patienten die zusätzlichen Untersuchungen für die Validierungsstudie durchgeführt werden konnten.
- Die teilnehmenden Kliniken weisen höchstwahrscheinlich unterschiedliche Versorgungs-/Einzugsgebiete auf (z.B. Stadt vs. Land, Universitätsklinik vs. Regionalhospital).
- Die teilnehmenden Kliniken verfügen über unterschiedliche Behandlungsschwerpunkte (Geriatric vs. Psychiatrie vs. Neurologie).
- Wie sich gegen Ende der Datenerhebungsphase des weiteren herausstellte, wurde in einem Zentrum davon ausgegangen, dass nur Daten von Alzheimerpatienten für die Validierungsstudie interessant seien, weshalb auch nur Daten von Alzheimerpatienten gesammelt und an die Studienkoordination übermittelt wurden.

Obwohl sich also die Diagnoseverteilungen zwischen den teilnehmenden Zentren unterscheiden und man zudem annehmen muss, dass die für die Validierungsstudie

gesammelten Patientendaten nicht zwingend dem für die jeweiligen Zentren typischen Patientenpool entsprechen, sollte dies die Validität der vorliegenden Studie nicht einschränken. Denn wie in Kapitel 6.2.2 berichtet wurde, bestätigten alle Zentren, bei der Diagnosestellung aktuelle, international übliche Diagnosekriterien befolgt zu haben. Des Weiteren wurden mögliche Unterschiede in der Geschlechts-, Alters- oder Ausbildungsverteilung der Patienten in den verschiedenen Zentren dadurch ausgeglichen, dass die Analysen mit geschlechts-, alters- und ausbildungskorrigierten z-Werten durchgeführt wurden.

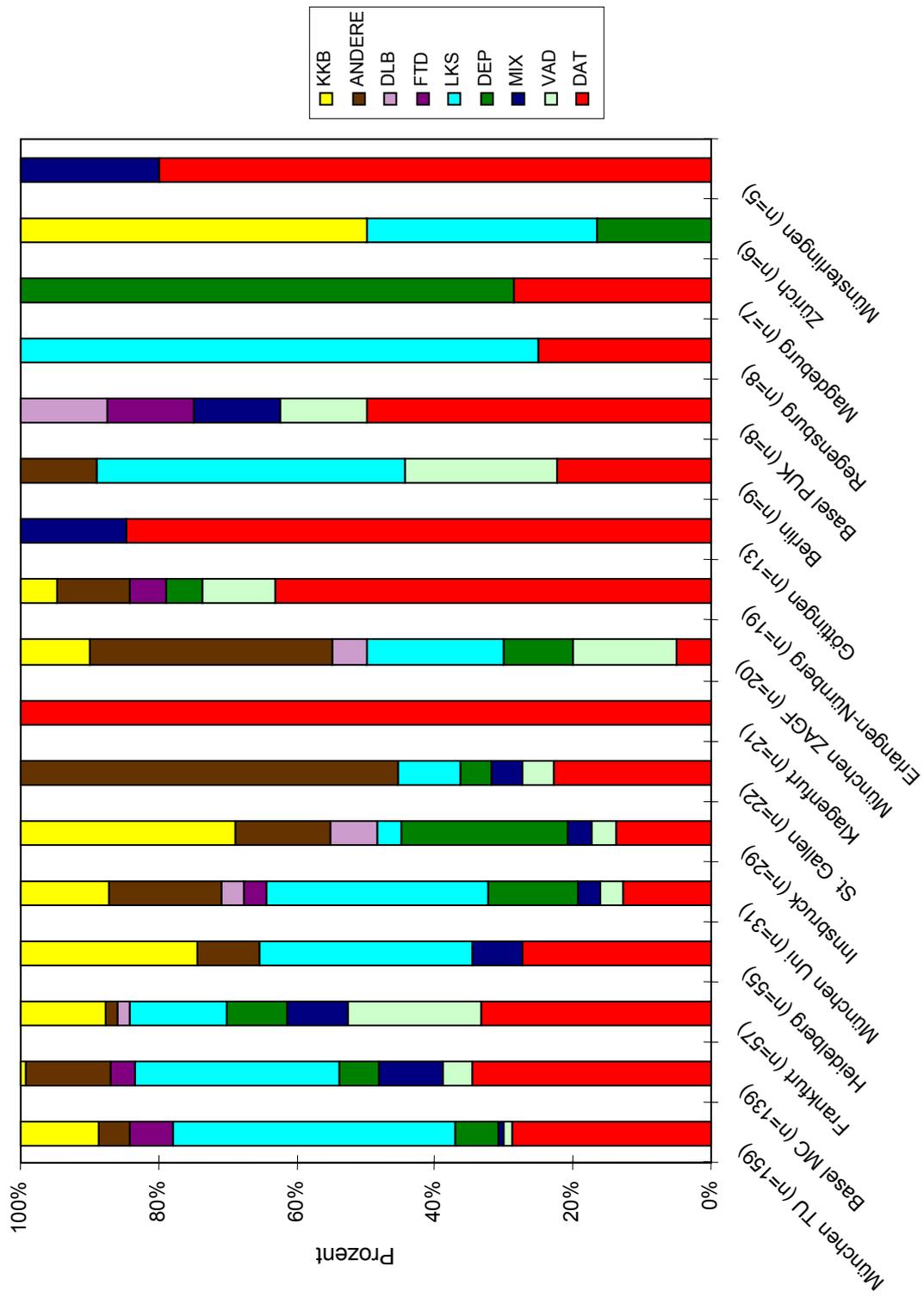


Abbildung 7.8 Prozentuale Verteilung der Patienten (n=609) auf die neun Diagnosegruppen, unterteilt nach Zentrum.

8. Diskussion

Die vorliegende Studie hatte die empirische Validierung der deutschsprachigen Testbatterie CERAD-NP zum Ziel. Nachfolgend werden die zentralen Resultate dieser Studie zusammengefasst und diskutiert, wobei ein Schwerpunkt darauf gelegt wird, aus den Ergebnissen konkrete Empfehlungen für die klinische Praxis abzuleiten.

Die Diskussion wird in zwei Hauptabschnitte unterteilt. Im ersten wird die Eignung der CERAD-NP zur Frühdiagnose der Demenz vom Alzheimer Typ, resp. von Demenzerkrankungen im allgemeinen behandelt. Im zweiten Abschnitt wird darauf eingegangen, welchen differentialdiagnostischen Beitrag die CERAD-NP leisten kann.

8.1 Die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP als Instrument zur Früherkennung von Demenzerkrankungen

Die Hauptfragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob die deutschsprachige Version der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP ähnlich gut wie die amerikanische Originalversion in der Lage ist, Alzheimerpatienten aufgrund ihrer Testleistungen von gesunden älteren Personen zu unterscheiden. ROC Kurven zeigten, dass ausser den Intrusionen, der Konstruktiven Praxis und dem mod. Boston Naming Test alle Variablen sehr gut zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten trennten; der mod. Boston Naming Test unterschied die beiden Gruppen nur mittelmässig gut. Die optimalen Schwellenwerte der sehr gut diskriminierenden Variablen lagen zwischen z-Werten von -0.97 (Verbale Flüssigkeit) und -1.43 (Wortliste Savings) und wiesen eine diagnostische Genauigkeit zwischen 81% (Verbale Flüssigkeit, Wortliste Savings) und 87% (Wortliste Abrufen) auf. Eine logistische Regressionsanalyse ergab, dass die CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen am meisten zur Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten beitrugen. Bei der Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit aufgrund des logistischen Regressionsmodells mit den oben aufgeführten fünf CERAD-NP Variablen ergaben sich eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 98%, was einer diagnostischen Genauigkeit von 93% entspricht. Diese verringerte sich bei der Kreuzvalidierung des Modells nur unwesentlich auf 92%.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich klar schlussfolgern, dass auch die deutschsprachige Testbatterie CERAD-NP Alzheimerpatienten in einem frühen Erkrankungsstadium (MMSE \geq 18) und gesunde ältere Personen anhand ihrer Testleistungen zuverlässig voneinander unterscheiden kann. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Welsh

et al. (1992) erwies sich dabei das verzögerte Abrufen der Wortliste als diejenige CERAD-NP Variable, die die beiden Gruppen am besten trennte. Im Gegensatz zu Welsh et al. (1992) war aber nicht der mod. Boston Naming Test, sondern die Verbale Flüssigkeit diejenige Nicht-Gedächtnis Variable, die am besten zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten unterschied. Allerdings sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht direkt mit denjenigen von Welsh et al. (1992) vergleichbar. Denn diese hatten erstens nicht mit alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierten z-Werten gerechnet, sondern mit Rohwerten. Zweitens hatten sie ihre Daten mit einer schrittweise Diskriminanzanalyse analysiert, währenddessen in der vorliegenden Studie eine schrittweise logistische Regressionsanalyse und ROC Kurvenberechnungen durchgeführt wurden. Auf jeden Fall aber hatte der mod. Boston Naming Test nicht derart gute diskriminative Eigenschaften wie erwartet, sondern verfügte lediglich über eine diagnostische Genauigkeit von knapp akzeptablen 72%. Dieser Befund könnte verschiedene Ursachen haben. Zum einen mussten - auf Verlangen der Entwickler der Testbatterie in den Vereinigten Staaten - für die deutschsprachige Übersetzung der CERAD-NP dieselben Items und genau dieselben Itembezeichnungen verwendet werden wie in der amerikanischen Originalversion (z.B. amer. 'canoe', dt. 'Kanu'; amer. 'dominoes', dt. 'Dominosteine'). Es wäre denkbar, dass diese Bezeichnungen oder die Items selbst für den deutschen Sprachgebrauch weniger gut geeignet sind als für den amerikanischen. Zum anderen wurden in der deutschsprachigen Normierung die Antworten der Probanden sehr streng beurteilt. Möglich wäre, dass in der klinischen Praxis, d.h. auch in den an der Validierungsstudie beteiligten Zentren, die Antworten der Patienten nicht immer gleich streng, konsistent und entsprechend den Auswertungsinstruktionen beurteilt werden und dies zu einer Verringerung der diagnostischen Genauigkeit führte. Eine letzte Erklärungsmöglichkeit wäre, dass das Resultat der vorliegenden Studie ein weiterer Hinweis dafür ist, dass die in der CERAD-NP verwendete Kurzversion des Boston Naming Tests nicht die optimalste ist. In verschiedenen Untersuchungen stellte sich nämlich heraus, dass die Kurzform des Boston Naming Tests aus der CERAD-NP weniger gut mit der Originalform mit 60 Items übereinstimmt und schlechtere Itemeigenschaften aufweist als andere Kurzversionen mit 15 oder 30 Items (Franzen, Haut, Rankin & Keefover, 1995; Larrain & Cimino, 1998; Mack, Freed, Williams & Henderson, 1992).

Ähnliche Ergebnisse wie beim Vergleich der Testleistungen von gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten zeigten sich bei den Analysen zur Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und der Gruppe von Demenzpatienten unterschiedlicher Ätiologie. ROC Kurvenberechnungen ergaben, dass wiederum alle CERAD-NP Variablen ausser den Intrusionen, der Konstruktiven Praxis und dem mod.

Boston Naming Test sehr gut zwischen gesunden älteren Personen und Demenzpatienten trennen. Die optimalen Schwellenwerte der sehr gut diskriminierenden Variablen lagen im Bereich der z-Werte von -0.97 (Verbale Flüssigkeit) bis -1.48 (Diskriminabilität). Sie unterschieden die beiden Gruppen mit einer diagnostischen Genauigkeit zwischen 80% (Verbale Flüssigkeit) und 86% (Wortliste Abrufen). Erneut erreichte der mod. Boston Naming Test nur eine mittelmässige diagnostische Genauigkeit. Aus einer logistischen Regressionsanalyse gingen Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen als diejenigen CERAD-NP Variablen hervor, die die gesunden älteren Personen und die Demenzpatienten am besten voneinander trennten. Die Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit anhand des Regressionsmodells mit diesen fünf Variablen führte zu einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 97%. Die Kreuzvalidierung hatte keine Verschlechterung der Klassifizierung zur Folge. Die diagnostische Genauigkeit betrug 92%.

Der Vergleich der Ergebnisse zur Unterscheidung zwischen Alzheimerpatienten und gesunden älteren Personen einerseits sowie zwischen Demenzpatienten verschiedener Ätiologie und gesunden älteren Personen andererseits lassen den Schluss zu, dass die Testbatterie CERAD-NP nicht nur zur Frühdiagnose der Alzheimer Demenz, sondern generell zur Frühdiagnose von Demenzerkrankungen unabhängig von ihrer Ätiologie geeignet ist. Dagegen liesse sich einwenden, dass in der vorliegenden Studie die Alzheimerpatienten in der Gruppe der Demenzpatienten die Mehrheit ausmachten. Sie prägten dadurch höchstwahrscheinlich das Erscheinungsbild dieser Demenzgruppe. Allerdings zeigten die Mittelwertsvergleiche und die multivariaten Analysen, dass Patienten mit einer vaskulären, einer gemischten oder einer Alzheimer Demenz in der CERAD-NP sehr ähnliche Testleistungen aufwiesen. Aufgrund zu niedriger Stichprobengrössen waren leider keine Aussagen über die Ausfallprofile in der CERAD-NP von Patienten mit anderen Demenzursachen, z.B. einer frontotemporalen Degeneration oder einer Demenz mit Lewy Körpern, möglich. In der CERAD-NP wird ein Schwergewicht auf die Erfassung verschiedener Gedächtnisfunktionen gelegt. Dies ist sinnvoll, denn die beiden internationalen diagnostischen Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV verlangen für eine Demenzdiagnose zwingend den Nachweis von Gedächtnisdefiziten. Dies könnte auch eine Erklärung für die ähnlichen Testleistungen der Gruppe der Alzheimerpatienten und der Gruppe der Demenzpatienten unterschiedlicher Ätiologie sein. Solange die international verbreiteten Demenzdiagnosekriterien angewendet werden, ist es daher vertretbar zu postulieren, dass die CERAD-NP zur Frühdiagnose von Demenzerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie nutzbar ist.

Die oben zusammengefassten Ergebnisse über die am besten zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten, resp. generell Demenzpatienten trennenden CERAD-NP Variablen könnten zur Aussage verleiten, für die Demenzdiagnostik genüge es, die trennschärfsten CERAD-NP Untertests durchzuführen und die anderen wegzulassen. Es gibt jedoch mehrere Gründe, die entschieden dagegen sprechen. Ein erster und grundlegender Punkt ist, dass die Normierung auf der Durchführung der gesamten CERAD-NP Testbatterie beruht. Folglich würde das Weglassen einzelner Untertests die Gültigkeit der Normdaten gefährden.

Zweitens verlangen sowohl das DSM-IV als auch die ICD-10 für die Diagnose einer Demenz eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie mindestens einer weiteren höheren kognitiven Funktion. In der vorliegenden Arbeit zeigten die Analysen, welche Skalen gruppenstatistisch am besten zwischen gesunden älteren Personen und Demenzpatienten unterscheiden, im Einzelfall besteht jedoch eine grosse Heterogenität, welche kognitive Funktion nach dem Gedächtnis zuerst beeinträchtigt ist. Man spricht zwar beispielsweise bei der Demenz vom Alzheimer Typ von einem typischen Störungsbild im frühen Erkrankungsstadium, betont gleichzeitig aber auch die grosse interindividuelle Variabilität, die bei der Ausprägung der kognitiven Defizite beobachtet wird (Zec, 1993). So gibt es Patienten, bei denen neben dem Gedächtnis vor allem sprachliche Leistungen beeinträchtigt sind, solche, bei denen vor allem visuospatiale Fähigkeiten betroffen sind, oder andere, die neben Gedächtnisdefiziten ausgeprägte exekutive Dysfunktionen zeigen. Unter Fachleuten wird diskutiert, ob es sich dabei um eine unspezifische Heterogenität in der Art und Weise des Krankheitsverlaufs, um klinische Subgruppen oder um Patienten in unterschiedlichen Erkrankungsstadien handelt (Calabrese, 2000; Kertesz & Mohs, 1999). Ungeachtet des Ausgangs dieser Kontroverse sprechen diese Überlegungen dafür, bei der Durchführung der CERAD-NP im Rahmen der neuropsychologischen Demenzabklärung den mod. Boston Naming Test und die Konstruktive Praxis, welche die Bereiche Sprache und Praxie erfassen, unbedingt beizubehalten.

Ein dritter Grund gegen das Streichen von Untertests ist der, dass nicht unbedingt diejenigen Variablen, die für die Früherkennung einer dementiellen Erkrankung geeignet sind, auch dazu taugen, die kognitiven Leistungen im Krankheitsverlauf zu erfassen. Insbesondere beim unmittelbaren und verzögerten Abrufen zuvor gelernter Informationen zeigen sich bei den meisten Demenzpatienten früh floor-Effekte, d.h. diese Tests sind nicht sensitiv für Veränderungen im Krankheitsverlauf (Calabrese, 2000; Zec, 1993). Tests wie Wortflüssigkeit, Benennen, Wiedererkennen oder konstruktive Praxis hingegen erfassen weniger schnell abnehmende kognitive Funktionen. Dadurch ermöglichen sie es, auch im weiteren Krankheitsverlauf noch differenzierbare Leistungen zu untersuchen, und können dazu dienen, Patienten in verschiedenen

Erkrankungsstadien voneinander zu unterscheiden (Locascio, Growdon & Corkin, 1995; Welsh et al., 1992).

Viertens schliesslich können gerade diejenigen Variablen, die für die Früherkennung einer dementiellen Erkrankungen weniger relevant sind, am ehesten wichtige differentialdiagnostische Informationen liefern. Auf diesen Punkt wird in Abschnitt 8.2 noch ausführlicher eingegangen.

Im folgenden wird erörtert, welche Empfehlungen für die klinische Praxis sich aus den Ergebnissen der Schwellenwertberechnung und der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen gesunden älteren Personen und Alzheimerpatienten, resp. Demenzpatienten generell ergeben. Zunächst werden zwei Möglichkeiten vorgeschlagen, wie die Ergebnisse zur Bestimmung empirischer Schwellenwerte in der klinischen Praxis umgesetzt werden können.

Die ermittelten optimalen Schwellenwerte sind für alle CERAD-NP Variablen unterschiedlich. Die genaueste Methode ist daher, zur Interpretation von CERAD-NP Testleistungen die Schwellenwerte jeweils in der Tabelle nachzuschlagen. Bei der Verwendung der Schwellenwerte für die Intrusionen und die Konstruktive Praxis muss aber unbedingt die ungenügende diagnostische Genauigkeit bedacht werden. Diese ist bei der Konstruktiven Praxis in erster Linie auf eine geringe Sensitivität zurückzuführen. Das bedeutet, dass viele Demenzpatienten Testleistungen erbringen, die über dem errechneten Schwellenwert liegen, auch wenn nur wenig gesunde ältere Personen Leistungen zeigen, die unter diesem Wert liegen (vgl. die obige Diskussion der Heterogenität des kognitiven Störungsmusters bei Demenzpatienten). Ähnlich verhält es sich beim mod. Boston Naming Test, ausser dass dieser dank einer höheren Sensitivität eine bessere diagnostische Genauigkeit aufweist.

Zwar unterscheiden sich die Schwellenwerte der verschiedenen CERAD-NP Variablen, sie liegen jedoch alle in einem relativ schmalen Bereich in der Nähe des 10%-Perzentsils der Standardnormalverteilung, welches einem z-Wert von -1.28 entspricht. Als Faustregel kann daher empfohlen werden, Testleistungen in einer Variablen der CERAD-NP unterhalb eines z-Wertes von -1.28 als auffällig zu betrachten. Ein weiterer denkbarer Richtwert ist ein Schwellenwert von -1.0, womit Testleistungen, die mehr als eine Standardabweichung vom Durchschnitt der Normpopulation abweichen, als auffällig beurteilt werden. Diese empirisch basierten Richtwerte liegen im Bereich der Werte, die Fisseni (1990) und Lezak (1995) zur Interpretation von Testleistungen empfehlen und die z.B. auch Chen et al. (2001) in ihrer Studie verwendeten. Im Vergleich zum Wert von -1.28 erhöht man mit dem Wert von -1.0 die Sensitivität ein wenig, muss dafür jedoch eine etwas geringere Spezifität in Kauf nehmen. Allgemein ausgedrückt erhält man mit einem tieferen Schwellenwert eine höhere Spezifität auf Kosten einer

geringeren Sensitivität und umgekehrt mit einem höheren Schwellenwert eine bessere Sensitivität und eine geringere Spezifität. Die berechneten optimalen Schwellenwerte entsprechen den Werten, bei denen der Bedeutung von Sensitivität und Spezifität die gleiche Wichtigkeit beigemessen wird. Im Bereich von -1.0 bis -1.3 z-Werten ist jedoch die diagnostische Genauigkeit unverändert hoch und als sehr gut zu bezeichnen.

Die logistische Regressionsanalyse hat gezeigt, dass ein Regressionsmodell mit den CERAD-NP Variablen Verbale Flüssigkeit, Wortliste Gedächtnis, Wortliste Abrufen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen mit hoher Zuverlässigkeit vorhersagen konnte, ob jemand zur Gruppe der Kontrollpersonen oder der Alzheimerpatienten gehört. Die Formel des Regressionsmodells könnte nun so in das bereits bestehende CERAD-NP Computerauswertungsprogramm implementiert werden, dass für jede Person, deren CERAD-NP Testwerte in das Programm eingegeben werden, die Wahrscheinlichkeit berechnet und angezeigt wird, mit der diese Person eine Alzheimer Demenz hat, resp. mit der sie kognitiv gesund ist. Von dieser Möglichkeit wird jedoch aus folgenden Gründen abgeraten. Es ist nicht klar, nach welchen Kriterien die berechnete Wahrscheinlichkeit interpretiert werden sollte. Ab welcher Wahrscheinlichkeit leidet z.B. jemand 'höchstwahrscheinlich' an einer Demenz vom Alzheimer Typ? Welcher Wahrscheinlichkeitsbereich ist der Grenzbereich, in dem keine zuverlässigen Aussagen gemacht werden können? Des weiteren würde der Aufmerksamkeitsfokus durch solche Wahrscheinlichkeitsangaben zu sehr auf die Frage 'Alzheimer Demenz ja oder nein?' gelenkt. Die Ursachen für beeinträchtigte Testleistungen können jedoch sehr vielfältig sein und reichen von verschiedenen chronisch progredienten Demenzerkrankungen über reversible dementielle Syndrome bis hin zu affektiven Störungen. Ein nicht ausser acht zu lassender Punkt ist zudem, dass kognitive Beeinträchtigungen für eine Demenzdiagnose nicht genügen, sondern sie müssen erstens einen Verlust von früheren kognitiven Leistungen darstellen und sie müssen zusätzlich Beeinträchtigungen im Alltag zur Folge haben. Und schliesslich bestünde bei einer Wahrscheinlichkeitsangabe die Gefahr, dass sich jemand zu sehr auf diese Wahrscheinlichkeit stützt und die unverzichtbare klinische Beurteilung des Einzelfalls vernachlässigt.

8.2 Differentialdiagnostischer Beitrag der CERAD-NP

Die uni- und multivariaten Analysen der CERAD-NP Testleistungen von Patienten mit einer Alzheimer, einer vaskulären oder einer gemischten Demenz ergaben, dass diese Patienten sehr ähnliche Testleistungen erbringen und anhand dieser Leistungen nicht zuverlässig voneinander unterscheidbar sind. In den multivariaten Analysen zeigten sich Unterschiede in den Leistungen dieser drei Diagnosegruppen bei der Konstruk-

tiven Praxis Abrufen sowie bei den Nicht-Gedächtnis Variablen Verbale Flüssigkeit, mod. Boston Naming Test und Intrusionen. Patienten mit einer vaskulären Demenz zeigten generell weniger stark beeinträchtigte Leistungen, insbesondere im mod. Boston Naming Test waren ihre Leistungen deutlich besser als die der anderen beiden Gruppen. Patienten mit einer gemischten Demenz erbrachten sehr ähnliche Leistungen wie die Alzheimerpatienten, in der Verbalen Flüssigkeit und speziell bei den Intrusionen zeigten sie jedoch bessere Leistungen als die Alzheimerpatienten und auch als die Patienten mit einer vaskulären Demenz. Es soll aber betont werden, dass diese Differenzen erst in den multivariaten Analysen zum Vorschein kamen und sich in den univariaten Paarvergleichen ausser im mod. Boston Naming Test keine signifikanten Unterschiede zeigten. Die Leistungsunterschiede waren auch zu gering, um zuverlässige Vorhersagen der Gruppenzugehörigkeit anhand der multivariaten Modelle zu ermöglichen. Die Testleistungen der drei Diagnosegruppen überlappen sich zu stark, und die durch die multivariaten Modelle erbrachte Varianzaufklärung ist zu gering. Man beachte jedoch, dass unter den CERAD-NP Variablen, die zur Unterscheidung der drei Demenzgruppen am bedeutsamsten sind, insbesondere auch solche darunter sind, die zur Differenzierung von gesunden älteren Personen und Demenzpatienten wenig geeignet waren.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten mit einer Alzheimer, einer vaskulären oder einer gemischten Demenz in der Testbatterie CERAD-NP keine charakteristischen Ausfallsprofile zeigen. Entsprechend können keine zuverlässigen differentialdiagnostischen Empfehlungen zur Unterscheidung dieser drei dementiellen Syndrome in der klinischen Praxis gemacht werden. Die oben dargestellten multivariaten Unterschiede können jedoch in Kombination mit anderen während des Diagnoseprozesses gewonnenen Informationen wertvolle klinische Hinweise für die Differentialdiagnose liefern.

Als weiteres Ergebnis der multivariaten Analysen zeigte sich, dass sich auch die gesunden älteren Personen, die depressiven Patienten und die Patienten mit einer leichten kognitiven Störung nicht anhand ihrer CERAD-NP Leistungen differenzieren lassen. Zwar wiesen die Mittelwertsprofile auf, dass die Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und die depressiven Patienten generell schlechtere Leistungen als die gesunden älteren Personen erbrachten. Die multivariaten Analysen ergaben, dass diese - in Mittelwertsvergleichen zum Teil signifikanten - Unterschiede in der Verbalen Flüssigkeit und in den Gedächtnisvariablen am ausgeprägtesten waren. Intrusionen jedoch machten die depressiven Patienten tendenziell weniger als gesunde ältere Personen. Eine verlässliche Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit anhand der multivariaten Modelle war allerdings nicht möglich. Dies ist wieder dadurch zu erklären, dass

sich die Verteilungen der CERAD-NP Testleistungen dieser drei Gruppen zu sehr überschneiden und über eine grosse Streuung verfügen. Eine zuverlässige Differentialdiagnose zwischen gesunden älteren Personen, depressiven Patienten und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung ist somit anhand der Testleistungen in der CERAD-NP nicht realisierbar.

Eine bessere Unterscheidung erlaubten die CERAD-NP Leistungen zwischen Alzheimerpatienten und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung sowie zwischen Alzheimerpatienten und depressiven Patienten. Die Leistungen der Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und der depressiven Patienten lagen zwischen denjenigen der Alzheimerpatienten und der gesunden älteren Personen und waren deutlich weniger beeinträchtigt als die der Alzheimerpatienten. Ausser in der Konstruktiven Praxis wiesen die Alzheimerpatienten in den univariaten Vergleichen signifikant schlechtere Leistungen auf als die Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und als die depressiven Patienten. Die multivariaten Analysen zeigten, dass diese Unterschiede beim Vergleich der Leistungen von Alzheimerpatienten und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung in den Variablen Verbale Flüssigkeit, mod. Boston Naming Test, Intrusionen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen am ausgeprägtesten waren. Ein multivariates Modell mit diesen fünf Variablen konnte die Gruppenzugehörigkeit mit einer diagnostischen Genauigkeit von 79% vorhersagen. Bei der Gegenüberstellung der Leistungen der Alzheimerpatienten und der depressiven Patienten waren in den multivariaten Analysen die Unterschiede in den Variablen Wortliste Gedächtnis, Intrusionen, Diskriminabilität und Konstruktive Praxis Abrufen am stärksten. Ein multivariates Modell mit diesen Variablen erlaubte die Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit mit einer diagnostischen Genauigkeit von 77%.

Die diagnostische Genauigkeit dieser beiden multivariaten Modelle ist nicht als überragend zu bezeichnen und erlaubt sicher keine verlässliche Differentialdiagnose. In der klinischen Praxis können daraus jedoch wertvolle Informationen für den diagnostischen Prozess gewonnen werden.

Die Zusammenfassung dieser Ergebnisse machte deutlich, dass eine zuverlässige Differentialdiagnose alleine aufgrund der CERAD-NP Leistungen nicht möglich ist. Dies bestätigt die Meinung verschiedener Fachleute. Morris et al. (1989) wiesen bereits darauf hin, dass die CERAD-NP nicht zur Unterscheidung zwischen der Demenz vom Alzheimer Typ und anderen Demenzformen entwickelt wurde. Eine vergleichbare Aussage machte Pasquier (1999). Sie vertrat in ihrer Übersichtsarbeit die Auffassung, dass globale Erhebungsinstrumente wie die CERAD-NP nicht dazu geeignet seien, subtile kognitive Störungen zu erkennen oder kognitive Ausfallprofile verschiedener dementieller Syndrome zu unterscheiden. Vanderploeg et al. (2001) fanden in ihrer

Studie zwar signifikante Unterschiede in den episodischen und semantischen Gedächtnisleistungen von Alzheimerpatienten und Patienten mit einer vaskulären Demenz. Diese gruppenstatistischen Unterschiede reichten jedoch wegen einer zu grossen Überlappung der Leistungen der beiden Gruppen nicht für eine zuverlässige Differentialdiagnostik aus.

Aufgrund der oben dargestellten Ergebnisse und Überlegungen können somit folgende Empfehlungen für die klinische Praxis ausgesprochen werden.

Die Testbatterie CERAD-NP erfasst kognitive Bereiche nicht oder nur am Rande, die für eine Differentialdiagnose wichtig wären, nämlich die exekutiven Funktionen, das Arbeitstempo und die Aufmerksamkeit. Deshalb wird empfohlen, die CERAD-NP im Rahmen der neuropsychologischen Demenzabklärung standardmässig anzuwenden und daneben weitere Tests durchzuführen. Zur Erfassung des Arbeitstempos und der exekutiven Funktionen wird der Trail Making Test vorgeschlagen (vgl. z.B. Albert et al., 2001; Čamachová, 2002; Rasmusson, Zonderman, Kawas & Resnick, 1998; Spreen & Strauss, 1991). Bei jungen Patienten (unter 60 Jahren) oder in sehr frühen Erkrankungsstadien kann zudem die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP (Zimmermann & Fimm, 1994) durchgeführt werden. Um das Verhältnis der Leistungen in der semantischen im Vergleich zur phonematischen Flüssigkeit bestimmen zu können, sollte diese auch erfasst werden. Im deutschen Sprachraum wird dazu die Wortflüssigkeit mit S-Wörtern empfohlen, da in der deutschen Sprache Wörter, die mit 'S' beginnen, am häufigsten sind.

Der klinische Neuropsychologe sollte von Patient zu Patient entscheiden, wieviele und welche Tests er zusätzlich zur CERAD-NP durchführen soll. Wenn er beispielsweise aufgrund der Anamnese und der Ergebnisse in der CERAD-NP den Verdacht schöpft, sein Patient könnte subtile Gedächtnisstörungen aufweisen, für die die CERAD-NP zuwenig sensitiv ist, dann sollte er den Schwerpunkt der weiteren Abklärung auf das Gedächtnis legen und einen ausführlicheren Gedächtnistest durchführen, zum Beispiel den California Verbal Learning Test CVLT (Delis, Kramer, Kaplan & Ober, 1987; Ilmberger, 1988; Stricker, Brown, Wixted, Baldo & Delis, 2002). Wenn hingegen die Anamnese, die Verhaltensbeobachtung und die Leistungen in der CERAD-NP darauf hindeuten, dass besondere Beeinträchtigungen in den sprachlichen Funktionen vorliegen, sollte dieser Bereich genauer geprüft werden.

Selbstverständlich reicht in der Regel auch eine umfassende neuropsychologische Untersuchung alleine nicht aus für eine zuverlässige Differentialdiagnose. Es ist unerlässlich, auch den Emotionalstatus sorgfältig zu erfassen, um beispielsweise Anzeichen für eine depressive Symptomatik zu erkennen. Es muss auch abgeklärt werden, ob ein

Patient Verhaltensauffälligkeiten zeigt und welche Schwierigkeiten bei seinen gewohnten Alltagsaktivitäten auftreten. Unentbehrliche Informationen für die Differentialdiagnose liefern schliesslich auch die Anamnese, die medizinische Untersuchung, Laborbefunde und insbesondere auch bildgebende Verfahren. Demenzdiagnostik findet in einem interdisziplinären Kontext statt, in dem die Neuropsychologie einen wichtigen und notwendigen, jedoch nicht hinreichenden Beitrag leistet.

8.3 Ausblick

Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP ein verlässliches Instrument zur neuropsychologischen Abklärung und Frühdiagnose von Demenzerkrankungen ist. Ihr Status als minimales gemeinsames Untersuchungsinstrument im deutschsprachigen Europa wird aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit empirisch gestützt und ist somit berechtigt. Die Testbatterie CERAD-NP ist ein Instrument, das die Diagnostik auf einer empirischen Basis erleichtern und verbessern soll. Es soll aber nochmals betont werden, dass damit weder die klinische Erfahrung noch die klinische Beurteilung des Einzelfalles ersetzt werden können. Im Mittelpunkt soll stets der einzelne Patient mit seiner einzigartigen Persönlichkeit und seinem individuellen Krankheitsbild stehen.

Um innert kurzer Zeit möglichst viele Patientendaten - auch von selteneren Demenzformen - zu sammeln, wurde für diese Studie ein multizentrisches Untersuchungsdesign gewählt. Es stellte sich aber heraus, dass sehr wenige Daten von Patienten mit selteneren Demenzerkrankungen erhoben wurden; vielleicht, weil im Studienprotokoll nicht ausdrücklich darauf hingewiesen worden war, dass auch solche Patienten interessieren. So sind beispielsweise die Demenz mit Lewy Körpern und die frontotemporalen Degenerationen gewiss nicht sehr häufig, sie haben jedoch in bezug auf die Differentialdiagnostik und die Behandlungsplanung eine nicht zu unterschätzende Bedeutung. Deshalb wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Studien gezielt die neuropsychologischen Leistungen - nicht nur in der CERAD-NP - von Patienten mit solchen Demenzerkrankungen analysiert würden, und zwar in einem möglichst frühen Erkrankungsstadium. Bei den frontotemporalen Degenerationen sollten dabei die drei Syndrome frontotemporale Demenz, semantische Demenz und primär progressive Aphasie gesondert untersucht werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf den Daten von Patienten, die nach den beiden aktuellen, internationalen Diagnoseklassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV oder damit vergleichbaren Diagnosekriterien diagnostiziert wurden. Diese verlangen als

Kriterium für die Diagnose einer Demenz den Nachweis einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie mindestens einer weiteren höheren kognitiven Funktion. Die Demenzforschung der letzten Jahre hat jedoch Hinweise darauf erbracht, dass wahrscheinlich nicht alle dementiellen Syndrome mit einer Gedächtnisstörung beginnen, beziehungsweise nicht bei allen im Frühstadium eine Gedächtnisstörung im Vordergrund steht. Patienten mit einer vaskulären Demenz zum Beispiel scheinen oft ausgeprägte exekutive Dysfunktionen zu haben (Looi & Sachdev, 1999), und auch bei der frontotemporalen Demenz stehen Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen im Vordergrund (Neary et al., 1998). Deshalb ist es möglich und wahrscheinlich, dass die Demenzdiagnosekriterien in absehbarer Zeit überdacht und den neuen Erkenntnissen angepasst werden müssen.

Ein interessanter Gegenstand weiterer Forschungsbemühungen wäre auch zu untersuchen, inwieweit sich der Beitrag der Neuropsychologie an die Differentialdiagnose erhöht, wenn wie empfohlen neben der Testbatterie CERAD-NP weitere neuropsychologische Tests durchgeführt werden. So sollten bei einer zusätzlichen Erfassung der exekutiven Funktionen und des Arbeitstempos verlässlichere differentialdiagnostische Aussagen möglich sein.

Für eine reliable Differentialdiagnostik wäre es zudem wichtig, die verschiedenen bestehenden Diagnosekriterien international weiter zu vereinheitlichen. Denn gerade die vaskuläre Demenz und die leichte kognitive Störung stellen heute aufgrund der zum Teil unterschiedlichen Kriterien sehr heterogene Diagnosegruppen dar.

Auf dem Gebiet der Demenzforschung bestehen sicherlich noch viele unbeantwortete Fragen. Mit den in den nächsten Jahren oder Jahrzehnten zu erhoffenden Fortschritten der therapeutischen Möglichkeiten wird die Prävention und Früherkennung von Demenzerkrankungen eine immer grössere Bedeutung gewinnen. Das Ziel wird sein, Demenzerkrankungen zu erkennen - sei es mit neuropsychologischen oder biologischen Markern - und einer Behandlung zugänglich zu machen, bevor sie zu Beeinträchtigungen im Alltag führen.

Literaturverzeichnis

- Ala, T.A., Hughes, L.F., Kyrouac, G.A., Ghobrial, M.W., & Eible, R.J. (2001). Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*, 483-488.
- Albert, M.S., Butters, N., & Brandt, J. (1981). Patterns of remote memory in amnesic and demented patients. *Archives of Neurology*, *38*, 495-500.
- Albert, M.S., Heller, H.S., & Milberg, W. (1988). Changes in naming ability with age. *Psychology and Aging*, *3*, 173-178.
- Albert, M.S., Moss, M.B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological testing. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 631-639.
- Alzheimer, A. (1906). Über einen eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt*, *25*, 1134.
- Alzheimer Forum Schweiz. (1999). Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Krankheit. *Schweizerische Ärztezeitung*, *80*, 843-851.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R* (3rd, revised ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV* (4th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.
- Appell, J., Kertesz, A., & Fishman, M. (1982). A study of language functioning in Alzheimer patients. *Brain and Language*, *17*, 73-91.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O., & Lange, K.W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test RWT*. Göttingen: Hogrefe.
- Atkinson, R.C., & Shiffrin, R.M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, *221*, 82-90.
- Bachman, D.L., Wolf, P.A., Linn, R., Knoefel, J.E., Cobb, J., Belanger, A., et al. (1992). Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology*, *42*, 115-119.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon Press/Oxford University Press.
- Baddeley, A.D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, *114*, 2521-2542.
- Baddeley, A.D., & Warrington, E.K. (1970). Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *9*, 176-189.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Ballard, C.G., Ayre, G., O'Brien, J., Sahgal, A., McKeith, I.G., Ince, P.G., & Perry, R.H. (1999). Simple standardised neuropsychological assessments aid in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*, 104-108.

- Ballard, C., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., Ayre, G., Rowan, E., et al. (2001). Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *58*, 977-982.
- Baltes, P.B., & Baltes, M.M. (1990). Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In P.B. Baltes & M.M. Baltes (Eds.), *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences* (pp. 1-34). New York: Cambridge University Press.
- Barker, A., Jones, R., & Jennison, C. (1995). A prevalence study of age-associated memory impairment. *The British Journal of Psychiatry*, *167*, 642-648.
- Barr, A., & Brandt, J. (1996). Word-list generation deficits in dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *18*, 810-822.
- Bayles, K.A. (1982). Language functions in senile dementia. *Brain and Language*, *16*, 265-280.
- Benton, A.L., & Hamsher, K.deS. (1989). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, Iowa: AJA Associates.
- Benton-Sivan, A.-B., & Spreen, O. (1996). *Der Benton Test. Deutsche Version des Benton Visual Retention Test*. Bern: Huber.
- Berg, L., Danziger, W.L., Storandt, M., Coben, L.A., Gado, M., Hughes, C.P., et al. (1984). Predictive features in mild senile dementia of the Alzheimer type. *Neurology*, *34*, 563-569.
- Bernard, B.A., Wilson, R.S., Gilley, D.W., Bennett, D.A., Waters, W.F., & Fox, J.H. (1992). Memory failure in Binswanger's disease and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, *6*, 230-240.
- Berres, M., Monsch, A.U., Bernasconi, F., Thalmann, B., & Stähelin, H.B. (2000). Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Studies in Health Technology and Informatics*, *77*, 195-199.
- Bhutani, G.E., Montaldi, D., Brooks, D.N., & McCulloch, J. (1992). A neuropsychological investigation into frontal lobe involvement in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, *6*, 211-224.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S.F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *60*, 91-93.
- Birren, J.E. (1974). Translations in gerontology - From lab to life: Psychophysiology and speed of response. *American Psychologist*, *29*, 808-815.
- Borod, J.C., Goodglass, H., & Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and the Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *2*, 209-215.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler* (5., vollst. überarb. Aufl.). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Bouchard, R.W., & Rossor, M.N. (1999). Typical clinical features. In S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (2nd ed., pp. 57-71). London: Martin Dunitz.

- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., & Larson, E.B. (1997). Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet*, *349*, 763-765.
- Bowles, N.L., & Poon, L.W. (1985). Aging and retrieval of words in semantic memory. *Journal of Gerontology*, *40*, 71-77.
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J.L., Berent, S., & Foster, N.L. (2001). Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Archives of Neurology*, *58*, 411-416.
- Brennan, M., Welsh, M.C., & Fisher, C.B. (1997). Aging and executive function skills - an examination of a community-dwelling older adult population. *Perceptual and Motor Skills*, *84*, 1187-1197.
- Brickenkamp, R. (1981). *Test d2. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test* (7. Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Buckholtz, N. (1997). Background and purpose of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neurology*, *49* (Suppl. 3), S1.
- Bühl, A., & Zöfel, P. (2000). *SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. München: Addison-Wesley.
- Buschke, H. (1973). Selective reminding for analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *12*, 543-550.
- Buschke, H., & Fuld, P.A. (1974). Evaluating storage, retention, and retrieval in disordered memory and learning. *Neurology*, *24*, 1019-1025.
- Butters, N., & Albert, M.S. (1982). Processes underlying failures to recall remote events. In B.S. Cermak (Ed.), *Human memory and amnesia*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Caine, E.D. (1986). The neuropsychology of depression: The pseudodementia syndrome. In I. Grant & K.M. Adams (Eds.), *Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders* (pp. 221-243). New York: Oxford University Press.
- Calabrese, P. (2000). Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz. In P. Calabrese & H. Förstl (Hrsg.), *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen* (S. 31-50). Lengerich, D: Pabst.
- Calabrese, P., & Kessler, J. (2000). *DemTect - Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik*. Karlsruhe: Pfizer GmbH.
- Calderon, J., Perry, R.J., Erzinclioglu, S.W., Berrios, G.E., Dening, T.R., & Hodges, J.R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*, 157-164.
- Čamachová, Z. (2002). *Kognitive exekutive Funktionen bei älteren Menschen mit und ohne Demenz vom Alzheimer Typ*. Dissertation, Universität Zürich.
- Camicioli, R., Howieson, D., Lehman, S., & Kaye, J. (1997). Talking while walking: The effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *48*, 955-958.
- Campbell, S., Stephens, S., & Ballard, C. (2001). Dementia with Lewy bodies: Clinical features and treatment. *Drugs and Aging*, *18*, 397-407.

- Capitani, E., Sala, S.D., Lucchelli, F., Soave, P., & Spinnler, H. (1988). Perceptual attention in aging and dementia measured by Gottschaldt's Hidden Figure Test. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, *43*, P157-163.
- Carew, T.G., Lamar, M., Cloud, B.S., Grossman, M., & Libon, D.J. (1997). Impairment in category fluency in ischemic vascular dementia. *Neuropsychology*, *11*, 400-412.
- Cattell, R.B. (1963). Theory of fluid and cristallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, *54*, 1-22.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, *55*, 1847-1853.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., & Ganguli, M. (2001). Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease. A prospective community study. *Archives of General Psychiatry*, *58*, 853-858.
- Cherrier, M.M., Mendez, M.F., Perryman, K.M. Pachana, N.A., Miller, B.L., & Cummings, J.L. (1997). Frontotemporal dementia versus vascular dementia: Differential features on mental status examination. *Journal of the American Geriatrics Society*, *45*, 579-583.
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, *113*, 397-417.
- Chui, H.C., Victoroff, J.I., Margolin, D., Jagust, W., Shankle, R., & Katzman, R. (1992). Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, *42*, 473-480.
- Clark, A.W., White, C.L., Manz, H.J., Parhad, I.M., Curry, B., Whitehouse, P.J., et al. (1986). Primary degenerative dementia without Alzheimer pathology. *Canadian Journal of Neurological Nciences*, *13*, 462-470.
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive Dysfunction in Alzheimer's Desease. *Cortex*, *35*, 57-72.
- Collie, A., Shafiq-Antonacci, R., Maruff, P., Tyler, P. & Currie, J. (1999). Norms and the effects of demographic variables on a neuropsychological battery for use in healthy ageing Australian populations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *33*, 568-575.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, *261*, 921-923.
- Corey-Bloom, J., Galasko, D., Hofstetter, C. R., Jackson, J. E., & Thal, L. J. (1993). Clinical features distinguishing large cohorts with possible AD, probable AD, and mixed dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *41*, 31-37.
- Coria, F., Gomez de Caso, J.A., Minguez, F., Rodriquez-Artalejo, F., & Claveria, L.E. (1993). Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *56*, 973-976.
- Corkin, S. (1982). Some relationships between global amnesias and the memory impairments in Alzheimer's disease. In S. Corkin, K.L. Davies, J.H. Growden, E.

- Usdin & R.J. Wurtman (Eds.), *Alzheimer's disease: A report of research in progress* (pp. 192-207). New York: Raven Press.
- Cox, D.R., & Snell, E.J. (1989). *Analysis of binary data* (2nd ed.). London: Chapman and Hall.
- Craik, F.I.M. (1977). Age differences in human memory. In J.E. Birren & K.W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (pp. 384-420). New York: Van Nostrand Reinhold.
- Craik, F.I.M. (1999). Age-related changes in human memory. In D. Park & N. Schwarz (Eds.), *Cognitive aging: A primer* (pp. 757-92). Philadelphia: University Press.
- Craik, F.I.M., & Byrd, M. (1982). Aging and cognitive deficits: The role of attentional resources. In F.I.M. Craik & S. Trehub (Eds.), *Aging and cognitive processes* (pp. 191-211). New York: Plenum Press.
- Craik, F.I.M., Byrd, M., & Swanson, J.M. (1987). Patterns of memory loss in three elderly samples. *Psychology and Aging, 2*, 79-86.
- Craik, F.I.M., & Jennings, J.M. (1992). Human memory. In F.I.M. Craik & T.A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 51-110). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Craik, F.I.M., & McDowd, J.M. (1987). Age differences in recall and recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 13*, 474-479.
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D., & Gershon, S.G. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - report of a National Institutes of Health Working Group. *Developmental Neuropsychology, 2*, 261-276.
- Cummings, J.L. (1991). *Subcortical dementia as a manifestation of cerebrovascular disease*. NINDS/AIREN International Workshop on Vascular Dementia. Workshop conducted at Bethesda, MD, April 19-21.
- Cummings, J.L., & Benson, D.F. (1992). *Dementia: A clinical approach*. Boston: Butterworth's.
- Cummings, J.L., & Benson, D.F. (1984). Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Archives of Neurology, 41*, 874-879.
- Cummings, J.L., Benson, D.F., Hill, M., & Read, S. (1985). Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology, 35*, 394-397.
- Dahl, G. (1972). *Reduzierter Wechsler-Intelligenztest (WIP)*. Meisenheim/Glan: Hain.
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E. & Ober, B.A. (1987). *California Verbal Learning Test*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Deweer, B., Ergis, A.M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex, 30*, 113-126.
- Di Carlo, A., Baldereschi, M., Amaducci, L., Maggi, S., Grigoletto, F., Scarlato, G., & Inzitari, D. (2000). Cognitive impairment without dementia in older people: Prevalence, vascular risk factors, impact on disability: The Italian longitudinal study on aging. *Journal of the American Geriatrics Society, 48*, 775-782.
- Dobbs, A.R., & Rule, B.G. (1989). Adult age differences in working memory. *Psychology and Aging, 4*, 500-503.

- Dobson, A.J. (1990). *An introduction to generalized linear models*. London: Chapman and Hall.
- Drach, L.M., Steinmetz, H.E., Wach, S., & Bohl, J. (1997). High proportion of dementia with Lewy bodies in the postmortems of a mental hospital in Germany. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12, 301-306.
- Durkin, M., Prescott, L., Furchtgott, E., Cantor, J., & Powell, D.A. (1993). Concomitant eyeblink and heart rate classical conditioning in young, middle-aged and elderly human subjects. *Psychology and Aging*, 8, 571-581.
- Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., & D'Agostino, R.B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of Neurology*, 57, 808-813.
- Erzigkeit, H. (1992). *Syndrom-Kurztest SKT. Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen*. Weinheim: Beltz.
- Farlow, M., Anand, R., Messina, J. Jr., Hartman R., & Veach, J. (2000). A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *European Neurology*, 44, 236-241.
- Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J., Vellas, B., Subbiah, P., & Whalen, E. (2001). A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*, 57, 613-620.
- Filipp, S.-H., & Schmidt, K. (1995). Mittleres und höheres Erwachsenenalter. In R. Oerter & L. Montada (Hrsg.), *Entwicklungspsychologie: Ein Lehrbuch* (3. vollst. überarb. und erw. Auflage, S.439-486). Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Filoteo, J.V., Delis, D.C., Massman, P.J., Demadura, T., Butters, N., & Salmon, D.P. (1992). Directed and divided attention in Alzheimer's disease: Impairment in shifting of attention to global and local stimuli. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 871-883.
- Fisseni, H.-J. (1990). *Lehrbuch der psychologischen Diagnostik*. Göttingen: Verlag für Psychologie.
- Flicker, C., Ferris, S.H., Crook, T., Reisberg, B., & Bartus, R.T. (1988). Equivalent spatial-rotation deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 387-399.
- Flury, B., & Riedwyl, H. (1983). *Angewandte multivariate Statistik: Computergestützte Analyse mehrdimensionaler Daten*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag.
- Förstl, H., Besthorn, C., Geiger-Kabisch, C., Sattel, H., & Schreiter-Gasser, U. (1993). Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: Relationship to cognitive, electroencephalographic and computerized tomography findings. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87, 359-399.
- Förstl, H., Sattel, H., & Bahro, M. (1993). Alzheimer's disease: Clinical features. *International Review of Psychiatry*, 5, 327-349.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). "Mini Mental State" - A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Forster, E. (1999). Neuropsychologische Aspekte der Demenzdiagnostik. *Therapeutische Umschau*, 56, 83-87.

- Franzen, M.D., Haut, M.W., Rankin, E., & Keefover, R. (1995). Empirical comparison of alternate forms of the Boston Naming Test. *Clinical Neuropsychologist*, 9, 225-229.
- Fratiglioni, L., De Ronchi, D., & Agüero-Torres, H. (1999). Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & Aging*, 15, 365-375.
- Fristoe, N.M., Salthouse, T.A. & Woodard, J.L. (1997). Examination of age-related deficits on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychology*, 11, 428-436.
- Frölich, L., Kratzsch, T., Ihl, R., & Förstl, H. (2000). Diagnose- und Behandlungsleitlinien für die Alzheimer-Demenz. In P. Calabrese & H. Förstl (Hrsg.), *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen* (S. 11-30). Lengerich, D: Pabst.
- Fuld, P.A. (1981). *Fuld Object-Memory Evaluation*. Stoelting Instrument Company, 1-17.
- Gabrieli, J.D., Corkin, S., Mickel, S.F., & Growdon, J.H. (1993). Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 107, 899-910.
- Gainotti, G., & Marra, C. (1994). Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 65-78.
- Gainotti, G., Parlato, V., Monteleone, D., & Carlomagno, S. (1992). Neuropsychological markers of dementia on visual-spatial tasks: A comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 239-252.
- Ganguli, M., Ratcliff, G., Huff, F.J., Belle, S., Kancel, M.J., Fischer, L., et al. (1991). Effects of age, gender, and education on cognitive tests in a rural elderly community sample: Norms from the Monongahela Valley Independent Elderly Survey. *Neuroepidemiology*, 10, 42-52.
- Gatterer, G. (1990). *Alters-Konzentrations-Test (AKT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Gauthier, S. (2002). Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Canadian Medical Association Journal*, 166, 616-623.
- Gladsjo, J.A., Miller, S.W., & Heaton, R.K. (1999). *Norms for letter and category fluency: Demographic corrections for age, education, and ethnicity*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Glosser, G., & Friedman, R.B. (1991). Lexical but not semantic priming in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 6, 522-527.
- Gormley, N.M., Rizwan, R., & Lovestone, S. (1998). Clinical predictors of aggressive behaviour in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 109-115.
- Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., et al. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 576-596.
- Graham, J.E., Rockwood, K., Beattie, B.L., Eastwood, R., Gauthier, S., Tuokko, H., & McDowell, I. (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*, 349, 1793-1796.

- Grant, D.A. & Berg, E.A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 404-411.
- Greene, J.D., Hodges, J.R., & Baddeley, A.D. (1995). Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 33, 1647-1670.
- Grigsby, J., Kaye, K., & Robbins, L.J. (1995). Behavioral disturbance and impairment of executive functions among the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 21, 167-177.
- Grosse, D.A., Gilley, D.W., Bernard, B.A., Wilson, R.S., & Bennett, D.A. (1991). Semantic and episodic memory in Binswanger's versus Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 70.
- Gustafson, L. (1993). Clinical picture of frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type. *Dementia*, 4, 143-148.
- Gutzwiller F. (1999). Demenzen in der Schweiz. Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin*, 11, 189-190.
- Härting, C., Markowitsch, H.-J., Neufeld, H., Calabrese, P., Deisinger, K., & Kessler, J. (Hrsg.). (2000). *Wechsler Gedächtnistest - Revidierte Fassung*. Bern: Huber.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hashtroudi, A., Chrosniak, L.S., & Schwartz, B.L. (1991). Effects of aging on priming and skill learning. *Psychology and Aging*, 6, 605-615.
- Hautzinger, M., & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressionsskala (ADS)*. Weinheim: Beltz.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI) - Deutsche Fassung*. Bern: Huber.
- Heindel, W.C., Salmon, D.P., Shults, C.W., Walicke, P.A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: A comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *Journal of Neuroscience*, 9, 582-587.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Deutsche Version des Rey Auditory Verbal Learning Test AVLT*. Göttingen: Hogrefe.
- Henderson, V.W., Mack, W., & Williams, B.W. (1989). Spatial disorientation in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 46, 391-394.
- Heubrock, D. (1992). Der Auditiv-Verbale Lerntest (AVLT) in der klinischen und experimentellen Neuropsychologie. Durchführung, Auswertung und Forschungsergebnisse. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 3, 161-174.
- Heyman, A., & Fillenbaum, G.G. (1997). Overview: Clinical sites, case material, and special studies. *Neurology*, 49 (Suppl. 3), S2-S6.
- Hodges, J.R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia*, 33, 441-459.

- Hodges, J.R., Salmon, D.P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, *30*, 301-314.
- Hodges, J.R., Salmon, D.P., & Butters, N. (1991). The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain*, *114*, 1547-1558.
- Horn, J.L., & Cattell, R.B. (1967). Refinement and test of the theory of fluid and crystallized ability intelligences. *Journal of Educational Psychology*, *57*, 253-270.
- Howieson, D.B., Dame, A., Camicioli, R., Sexton, G., Payami, H., & Kaye, J.A. (1997). Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*, *45*, 584-589.
- Huber, W., Poeck, K., Weniger, D., & Willmes, K. (1983). *Aachener Aphasie Test (AAT)*. Göttingen: Testzentrale.
- Hummert, M.L., Garstka, T.A., Shaner, J.L., & Strahm, S. (1994). Stereotypes of the elderly held by young, middle-aged, and elderly adults. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*, *49*, 240-249.
- Ihl, R., & Frölich, L. (1991). *Brief Cognitive Rating Scale (BCRS)*. Deutsche Fassung. Weinheim: Beltz.
- Ihl, R., & Frölich, L. (1991). *Functional Assessment Staging (FAST)*. Deutsche Fassung. Weinheim: Beltz.
- Ihl, R., & Frölich, L. (1991). *Global Deterioration Scale (GDS)*. Deutsche Fassung. Weinheim: Beltz.
- Ihl, R., & Weyer, G. (1993). *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) - Deutsche Fassung*. Göttingen: Testzentrale.
- Ilmberger, J. (1988). *Münchener Verbaler Gedächtnistest*. München: Institut für Medizinische Psychologie.
- Isaacs, B., & Kennie, A.T. (1973). The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *British Journal of Psychiatry*, *123*, 467-470.
- Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L., & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, *45*, 957-962.
- Jelicic, M., Craik, F.I.M., & Moscovitch, M. (1996). Effects of ageing on different explicit and implicit memory tasks. *European Journal of Cognitive Psychology*, *8*, 225-234.
- Jorm, A.F., & Jolley, D. (1998). The incidence of dementia: A meta-analysis. *Neurology*, *51*, 728-733.
- Jorm, A.F., Korten, A.E., & Henderson, A.S. (1987). The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *76*, 465-479.
- Kaplan, E.F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1978). *The Boston Naming Test*. Boston, MA: Veterans Administration Medical Center.
- Katzman, R., & Kawas, C. (1994). The epidemiology of dementia and Alzheimer disease. In R.D. Terry, R. Katzman & K.L. Bick (Eds.), *Alzheimer Disease* (pp. 105-122). New York: Raven Press.

- Katzman, R., Lasker, B., & Bernstein, N. (1988). Advances in the diagnosis of dementia: Accuracy of diagnosis and consequences of misdiagnosis of disorders causing dementia. In R.D. Terry (Ed.), *Aging and the brain* (pp. 17-62). New York: Raven Press.
- Kawas, C., Gray, S., Brookmeyer, R., Fozard, J., & Zonderman, A. (2000). Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, *54*, 2072-2077.
- Keane, M.M., Gabrieli, J.D., Growdon, J.H., & Corkin, S. (1994). Priming in perceptual identification of pseudowords is normal in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *32*, 343-356.
- Kemper, S. (1992). Language and aging. In F.I.M. Craik & T. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 213-270). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Kempler, D., & Zelinski, E.M. (1994). Language in dementia and normal aging. In F.A. Huppert, C. Brayne & D.W. O'Connor (Eds.), *Dementia and normal aging* (pp. 331-365). New York: Cambridge University Press.
- Kertesz, A., & Mohs, R.C. (1999). Cognition. In S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease* (2nd ed., pp. 179-196). London: Martin Dunitz.
- Kessler, J., Denzler, P., & Markowitsch, H.-J. (1988). *Demenz-Test*. Weinheim: Beltz.
- Kessler, J. & Kalbe, E. (2000). Gerontoneuropsychologie - Grundlagen und Pathologie. In W. Sturm, M. Herrmann & C.W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (S. 648-662). Lisse, NL: Swets & Zeitlinger.
- Korten, A.E., Henderson, A.S., Cristensen, H., Jorm, A.F., Rodgers, B., Jacomb, P., & Mackinnon, A.J. (1997). A prospective study of cognitive function in the elderly. *Psychological Medicine*, *27*, 919-930.
- Kosunen, O., Soininen, H., Paljarvi, L., Heinonen, O., Talasniemi, S., & Riekkinen, P.J., Sr. (1996). Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: A neuropathological study. *Acta Neuropathologica*, *91*, 185-193.
- Kraepelin, E. (1913). *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* (8. Auflage). Leipzig: Barth.
- Kratz, B., Schröder, J., Pantel, J., Weimer, D., Minnemann, E., Lehr, U., & Sauer, H. (1998). Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter: Ergebnisse einer gerontologischen Untersuchung. *Nervenarzt*, *69*, 975-982.
- Kretschmar, H.A., & Neumann, M. (2000). Die neuropathologische Diagnostik neurodegenerativer und dementieller Krankheiten. *Pathologe*, *21*, 364-374.
- La Rue, A. (1992). *Aging and Neuropsychological Assessment*. New York: Plenum Press.
- Lafleche, G., & Albert, M.S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *9*, 313-320.
- Lafosse, J.M., Reed, B.R., Mungas, D., Sterling, S.B., Wahbeh, H., & Jagust, W.J. (1997). Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *11*, 514-522.
- Lambon Ralph, M.A., Powell, J., Howard, D., Whitworth, A.B., Garrard, P., & Hodges, J.R. (2001). Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and

- dementia of Alzheimer's type: A comparative neuropsychological study and literature review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70, 149-156.
- Larrabee, G.J., & Crook, T.H. (1994). Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *International Psychogeriatrics*, 6, 95-104.
- Larrain, C.M., & Cimino, C.R. (1998). Alternate forms of the Boston Naming Test in Alzheimer's disease. *Clinical Neuropsychologist*, 12, 525-530.
- Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L.A., et al. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, 52, 78-84.
- Lawton, M.P., & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, 9, 179-186.
- Lehrl, S. (1977). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Form B (MWT-B)*. Erlangen: Straube.
- Lehrl, S., Merz, J., Erzigkeit, H., & Galster, V. (1974). Mehrfachwahl-Wortschatz-Test Form A (MWT-A). *Nervenarzt*, 45, 364-369.
- Leon, J., Cheng, C.K., & Neumann, P.J. (1998). Alzheimer's disease care: Costs and potential savings. *Health Affairs*, 17, 206-216.
- Levine, B., Stuss, D.T., & Milberg, W.P. (1995). Concept generation: Validation of a test of executive functioning in a normal aging population. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, 17, 740-758.
- Levy, R., Howard, R.J., Richards, M., Amaducci, L.A., Derouesne, C., Hofman, A., et al. (1994). Aging-associated cognitive decline. *International Psychogeriatrics*, 6, 63-68.
- Levy-Lahad, E., Wijsman, E.M., Nemens, E., Anderson, L., Goddard, K.A., Weber, J.L., et al. (1995). A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*, 269, 970-973.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lienert, G.A., & Raatz, U. (1994). *Testaufbau und Testanalyse* (5. völlig Neubearb. und erw. Aufl.). Weinheim: Beltz, Psychologie Verlags Union.
- Light, L.L. (1993). Language changes in old age. In G. Blanken, J. Dittmann, H. Grimm, J.C. Marshall & C.W. Wallesch (Eds.), *Linguistic disorders and pathologies*. Berlin: Walter de Gruyter.
- Light, L.L. (1991). Memory and aging: Four hypotheses in search of data. *Annual Review of Psychology*, 42, 333-376.
- Light, L.L. (1992). The organization of memory in old age. In F.I.M. Craik & T.A. Salt-house (Eds.), *The handbook of aging and cognition* (pp. 111-165). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Light, L.L., & LaVoie, D. (1993). Direct and indirect measures of memory in old age. In P. Graf & M.E.J. Masson (Eds.), *Implicit memory: New directions in cognition, development, and neuropsychology* (pp. 207-230). Hillsdale, NJ: Erlbaum.

- Light, L.L., & Singh, A. (1987). Implicit and explicit memory in young and older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *13*, 531-541.
- Lindenberger, U., & Baltes, P.B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology and Aging*, *9*, 339-355.
- Lines, C.R., Dawson, C., Preston, G.C., Reich, S., Foster, C., & Traub, M. (1991). Memory and attention in patients with senile dementia of the Alzheimer type and in normal elderly subjects. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, *13*, 691-702.
- Locascio, J.J., Growdon, J.H., & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, *52*, 1087-1099.
- Looi, J.C.L., & Sachdev, P.S. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, *53*, 670-678.
- Ludin, H.P. (1999). Diagnose und Differentialdiagnose der dementiellen Syndrome. *Therapeutische Umschau*, *56*, 74-78.
- Mack, W.J., Freed, D.M., Williams, B.W., & Henderson, V.W. (1992). Boston Naming Test: Shortened versions for use in Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology*, *47*, P154-158.
- Marcopulos, B.A. (1989). Pseudodementia, dementia, and depression: Test differentiation. In T. Hunt & C.J. Lindley (Eds.), *Testing older adults* (pp. 70-91). Austin, TX: Pro-ed.
- Martin, A., Brouwers, P., Cox, C., & Fedio, P. (1985). On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *25*, 323-341.
- Martin, A., & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, *19*, 124-141.
- Matthes-von Cramon, G., & von Cramon, D.Y. (2000). Störungen exekutiver Funktionen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (S. 392-410). Lisse, NL: Swets & Zeitlinger.
- Mattis, S. (1988). *Dementia Rating Scale: Professional Manual*. Odessa, Fla: Psychological Assessment Resources Inc.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellak & T. Karasu (Eds.), *Geriatric psychiatry: A handbook for psychiatrists and primary care physicians* (pp. 77-101). New York: Grune & Stratton.
- Max, W. (1996). The cost of Alzheimer's disease. *PharmacoEconomics*, *9*, 5-10.
- McDowd, J.M., & Birren, J.E. (1990). Aging and attentional processes. In J.E. Birren & K.W. Schaie (Eds.), *Handbook of the psychology of aging* (pp. 222-233). New York: Academic Press.
- McDowd, J.M., & Craik, F.I.M. (1988). Effects of aging and task difficulty on divided attention performance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *14*, 267-280.

- McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E.K., Dickson, D.W., Hansen, L.A., et al. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, *47*, 1113-1124.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group. *Neurology*, *34*, 939-944.
- McPherson, S.E., & Cummings, J.L. (1996). Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain and Cognition*, *31*, 269-282.
- Meier, D., Ermini-Fünfschilling, D., Monsch, A.U., & Stähelin, H.B. (1996). Kognitives Kompetenztraining mit Patienten im Anfangsstadium einer Demenz. *Zeitschrift für Gerontopsychologie*, *9*, 207-217.
- Meier, D., Ermini-Fünfschilling, D., Monsch, A.U., & Stähelin, H.B. (1999). Pflegende Familienangehörige von Demenzpatienten. Ihre Belastungen und ihre Bedürfnisse. *Zeitschrift für Gerontopsychologie*, *12*, 85-96.
- Mendez, M.F., Cherrier, M., Perryman, K.M., Pachana, N., Miller, B.L., & Cummings, J.L. (1996). Frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease: Differential cognitive features. *Neurology*, *47*, 1189-1194.
- Mendez, M.F., Underwood, K.L., Zander, B.A., Mastri, A.R., Sung, J.H., & Frey, W.H. 2nd. (1992). Risk factors in Alzheimer's disease: A clinicopathologic study. *Neurology*, *42*, 770-775.
- Miller, E. (1971). On the nature of the memory disorder in presenile dementia. *Neuropsychologia*, *9*, 75-81.
- Möller, H.-J., Laux, G., & Deister, A. (1996). *Psychiatrie*. Stuttgart: Hippokrates-Verlag.
- Mohs, R.C., Kim, Y., Johns, C.A., Dunn, D.D., & Davis, K.L. (1986). Assessing change in Alzheimer's disease: Memory and language tests. In L.W. Poon et al. (Ed.), *Handbook for clinical memory assessment of older adults* (pp. 149-155). Washington, DC: American Psychological Association.
- Monsch, A.U. (1997). Die neuropsychologische Untersuchung bei Demenzabklärungen. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*, *86*, 1340-1342.
- Monsch, A.U. (1999). Die neuropsychologische Untersuchung bei einer Demenzabklärung. *Tribuna Medica Ticinese*, *64*, 147-149.
- Monsch, A.U. (2001). *In search for preclinical cognitive markers of Alzheimer's disease*. Habilitationsschrift, Philosophisch-Historische Fakultät, Universität Basel.
- Monsch, A.U., Bondi, M.W., Butters, N., Paulsen, J.S., Salmon, D.P., Brugger, P., & Swenson, M.R. (1994). A comparison of category and letter fluency in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Neuropsychology*, *8*, 25-30.
- Monsch, A.U., Bondi, M.W., Butters, N., Salmon, D.P., Katzman, R., & Thal, L.J. (1992). Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of Alzheimer Type. *Archives of Neurology*, *49*, 1253-1258.
- Monsch, A.U., Ermini-Fünfschilling, D., Mulligan, R., Meier, D., Juillerat, A.C., Michel, J.P., Stähelin, H.B., and the Collaborative Group of Swiss Memory Clinics (1998). Memory Clinics in Switzerland. *Annales de Médecine Interne*, *149*, 221-227.

- Monsch, A.U., Thalmann, B., Schneitter, M., Bernasconi, F., Aebi, C., Čamachová Davet, Z., & Stähelin, H.B. (2000). The Basel Study on the Elderly's search for preclinical cognitive markers of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *21*, S31.
- Montgomery, S.A., & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, *134*, 382-389.
- Morris, J.C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, *43*, 2412-2414.
- Morris, J.C., Edland, S., Clark, C., Galasko, D., Koss, E., Mohs, R., et al. (1993). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*, 2457-2465.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., et al. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*, 1159-1165.
- Morris, J.C., Mohs, R.C., Rogers, H., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1988). Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacology Bulletin*, *24*, 641-652.
- Morris, R.G. (1994). Working memory in Alzheimer-type dementia. *Neuropsychology*, *8*, 544-554.
- Morris, R.G., & Baddeley, A.D. (1988). Primary and working memory in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *10*, 279-296.
- Mortimer, J.A. (1990). Epidemiology of dementia: Cross-cultural comparisons. *Advances in Neurology*, *51*, 27-33.
- Mortimer, J.A., van Duijn, C.M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A.B., Heyman, A., et al. (1991). Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology*, *20* (Suppl 2), 28-35.
- Mossman, D., & Somoza, E. (1991). ROC curves, test accuracy, and the description of diagnostic tests. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *3*, 330-333.
- Murphy, J.M., Berwick, D.M., Weinstein, M.C., Borus, J.F., Budman, S.H., & Klerman, G.L. (1987). Performance of screening and diagnostic tests: Application of receiver operating characteristic analysis. *Archives of General Psychiatry*, *44*, 550-555.
- Murrell, J., Farlow, M., Ghetti, B., & Benson, M.D. (1991). A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science*, *254*, 97-99.
- Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*, 1546-1554.
- Nebes, R.D., & Brady, C.B. (1993). Phasic and tonic alertness in Alzheimer's disease. *Cortex*, *29*, 77-90.

- Nebes, R.D., & Brady, C.B. (1990). Preserved organization of semantic attributes in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging, 5*, 574-579.
- Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex, 12*, 313-324.
- Norman, D.A., & Shallice, T. (1986). Attention to action. Willed and automatic control of behavior. In R.J. Davidson, G.E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation. Advances in research and theory, Vol. 4* (pp. 1-18). New York: Plenum Press.
- Norman, S., Kemper, S., Kynette, D., Cheung, H., & Anagnopoulos, C. (1991). Syntactic complexity and adults' running memory span. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences, 46*, 346-351.
- O'Brien. (1988). Vascular dementia is underdiagnosed. *Archives of Neurology, 45*, 797-798.
- Ober, B.A., & Shenaut, G.K. (1988). Lexical decision and priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 26*, 273-286.
- Orgass, B. (1982). *Token-Test*. Weinheim: Beltz.
- Osterrieth, R.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie, 30*, 286-356.
- Oswald, W.D., & Fleischmann, U.M. (1995). *Nürnberger-Alters-Inventar* (3. Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Ott, A., Breteler, M.M., van Harskamp, F., Claus, J.J., van der Cammen, T.J., Grobbee, D.E., & Hofman, A. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ, 310*, 970-973.
- Parasuraman, R., Greenwood, P.M., Haxby, J.V., & Grady, C.L. (1992). Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain, 115*, 711-733.
- Park, D.C., Puglisi, J.T., & Smith, A.D. (1986). Memory for pictures: Does an age-related decline exist? *Psychology and Aging, 1*, 11-17.
- Park, D.C., Smith, A.D., Lautenschlager, G., Earles, J.L., Frieske, D., Zwahr, M., & Gaines, C.L. (1996). Mediators of long-term memory performance across the life span. *Psychology and Aging, 11*, 621-637.
- Parkinson, S.R., Lindholm, J.M., & Inman, V.W. (1982). An analysis of age differences in immediate recall. *Journal of Gerontology, 37*, 425-431.
- Pasquier, F. (1999). Early diagnosis of dementia: Neuropsychology. *Journal of Neurology, 246*, 6-15.
- Perry, R.J., & Hodges, J.R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain, 122*, 383-404.
- Perry, R.J., Watson, P., & Hodges, J.R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia, 38*, 252-271.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology, 58*, 1985-1992.

- Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E., & Tangalos, E.G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, *44*, 867-872.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, *56*, 303-308.
- Philadelphia Geriatric Center. (1988). Physical Self-Maintenance Scale (PSMS). Original observer-rated version. *Psychopharmacology Bulletin*, *24*, 793-794.
- Plude, D.J., & Doussard-Roosevelt, J.A. (1989). Aging, selective attention, and feature integration. *Psychology and Aging*, *4*, 98-105.
- Posner, M.I., & Petersen, S.E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*, 25-42.
- Posner, M.I., & Rafal, R.D. (1987). Cognitive theories of attention and the rehabilitation of attentional deficits. In M.J. Meier, A.L. Benton, & L. Diller (Eds.), *Neuropsychological rehabilitation* (pp. 182-201). New York: Guilford Press.
- Randolph, C., Tierney, M.C., Mohr, E., & Chase, T.N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): Preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*, 310-319.
- Ransmayr, G. (2000). Dementia with Lewy bodies: Prevalence, clinical spectrum and natural history. *Journal of Neural Transmission*, *60* (Suppl.), 303-314.
- Rapcsak, S.Z., Crosswell, S.C., & Rubens, A.B. (1989). Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*, 664-668.
- Rapcsak, S.Z., & Ochipa, C. (1990). *The apraxias: Neuropsychological mechanisms, clinical assessment, and differential diagnosis*. Paper presented at the 10th annual conference of the National Academy of Neuropsychology, Reno, NV.
- Rasmusson, D.X., Zonderman, A.B., Kawas, C. & Resnick, S.M. (1998). Effects of age and dementia on the Trail Making Test. *The Clinical Neuropsychologist*, *12*, 169-178.
- Rauchfleisch, U. (1980). *Testpsychologie: Eine Einführung in die Psychodiagnostik*. Göttingen: Vandenhoeck und Ruprecht.
- Regard, M., Strauss, E., & Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, *55*, 839-844.
- Reid, W., Broe, G., Creasey, H., Grayson, D., McCusker, E., Bennett, H., et al. (1996). Age at onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early-stage Alzheimer's disease: A study of a community based population. *Archives of Neurology*, *53*, 1056-1061.
- Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., Ferris, S.H., Franssen, E., & Georgotas, A. (1987). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, *48* (Suppl. 5), 9-15.
- Reitan, R.M. (1958). Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*, 271-276.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Press Universaire de France.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, *28*, 286-340.

- Ritchie, K., Kildea, D., & Robine, J.M. (1992). The relationship between age and the prevalence of senile dementia: A meta-analysis of recent data. *International Journal of Epidemiology*, 21, 763-769.
- Rockwood, K., Bowler, J., Erkinjuntti, T., Hachinski, V., & Wallin, A. (1999). Subtypes of vascular dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 13 (Suppl. 3), S59-S65.
- Rockwood, K., Macknight, C., Wentzel, C., Black, S., Bouchard, R., Gauthier, S., et al. (2000). The diagnosis of "mixed" dementia in the Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition (CIVIC). *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 522-528.
- Rogers, W.A. (1999). Attention and aging. In D. Park & N. Schwarz (Eds.), *Cognitive aging: A primer* (pp. 57-73). Philadelphia: University Press.
- Rogers, W.A., Bertus, E.L., & Gilbert, D.K. (1994). A dual-task assessment of age differences in automatic process development. *Psychology and Aging*, 9, 398-413.
- Román, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., et al. (1993). Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250-260.
- Rosen, W.G., Mohs, R.C., & Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356-1364.
- Royall, D.R., Cordes, J.A., & Polk, M. (1998). CLOX: An executive clock drawing task. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64, 588-594.
- Rubin, E.H., Storandt, M., Miller, J.P., Kinscherf, D.A., Grant, E.A., Morris, J.C., & Berg, L. (1998). A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Archives of Neurology*, 55, 395-401.
- Ryden, M.B. (1988). Aggressive behavior in persons with dementia who live in the community. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2, 342-355.
- Salmon, D.P., Butters, N., & Chan, A. (1999). The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 53, 108-116.
- Salmon, D.P., Galasko, D., Hansen, L.A., Masliah, E., Butters, N., Thal, L.J., & Katzman, R. (1996). Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain and Cognition*, 31, 148-165.
- Salmon, D.P., Shimamura, A.P., Butters, N., & Smith, S. (1988). Lexical and semantic priming deficits in patients with Alzheimer disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 477-494.
- Salthouse, T.A. (1992). Influence of processing speed on adult age differences in working memory. *Acta Psychologica*, 79, 155-170.
- Salthouse, T.A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.
- Salthouse, T.A. (1991). *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Salthouse, T.A., Rogan, J.D., & Prill, K.A. (1984). Division of attention: Age differences on a visually presented memory task. *Memory and Cognition*, 12, 613-620.

- Schacter, D.L., & Tulving, E. (1994). What are the memory systems of 1994? In D.L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994* (pp. 1-38). Cambridge, MA: MIT Press.
- Schaie, K.W. (1994). The course of adult intellectual development. *American Psychologist*, *49*, 304-313.
- Schellenberg, G.D., Bird, T.D., Wijsman, E.M., Orr, H.T., Anderson, L., Nemens, E., et al. (1992). Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*, *258*, 688-671.
- Schmidt, K.-H., & Metzler, P. (1992). *Wortschatztest WST*. Weinheim: Beltz.
- Schnider, A. (1997). *Verhaltensneurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Schröder, S.G. (2000). Psychopathologie der Alzheimer-Demenz. In P. Calabrese & H. Förstl (Hrsg.), *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen* (S. 51-67). Lengerich, D: Pabst.
- Schuri, U. (2000). Gedächtnisstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (S. 375-391). Lisse, NL: Swets & Zeitlinger.
- Schuri, U., & Benz, R. (2000). *Gesichter-Namen-Lerntest GNL*. Frankfurt: Swets.
- Shulman, K.I., Sheldetsky, R., & Silver, I.L. (1986). The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *1*, 135-140.
- Shuttleworth E.C., & Huber S.J. (1988). The naming disorder of dementia of Alzheimer type. *Brain and Language*, *34*, 222-234.
- Simon, H.A. (1975). The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychology*, *7*, 268-288.
- Small, S.A., Stern, Y., Tang, M., & Mayeux, R. (1999). Selective decline in memory function among healthy elderly. *Neurology*, *52*, 1392-1396.
- Smith, J., & Baltes, P.B. (1996). Altern aus psychologischer Perspektive: Trends und Profile im hohen Alter. In K.U. Mayer & P.B. Baltes (Hrsg.), *Die Berliner Altersstudie* (S. 221-250). Berlin: Akademie Verlag.
- Somberg, B., & Salthouse, T.A. (1982). Divided attention abilities in young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *8*, 651-665.
- Spiegel, R., Brunner, C., Ermini-Fünfschilling, D., Monsch, A., Notter, M., Puxty, J., & Tremmel, L. (1991). A new behavioral assessment scale for geriatric out- and inpatients: The NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients). *Journal of the American Geriatrics Society*, *39*, 339-347.
- Spinnler, H., Della Sala, S., Bandera, R., & Baddeley, A.D. (1988). Dementia, aging and the structure of human memory. *Cognitive Neuropsychology*, *5*, 193-211.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1991). *A compendium of neuropsychological tests*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L.R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, *44*, 453-495.

- Stähelin, H.B., Monsch, A.U., & Spiegel, R. (1997). Early diagnosis of dementia via a two-step screening and diagnostic procedure. *International Psychogeriatrics, 9* (Suppl. 1), 123-130.
- Stähelin, H.B., & Widmer, M.T. (1998). 39 Jahre Basler Studie (1959-1998). *Geriatric Praxis, 9*, 34-40.
- Stoppe, G. (2000). Depression und Alzheimer-Demenz. In P. Calabrese & H. Förstl (Hrsg.), *Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen* (S. 68-86). Lengerich, D: Pabst.
- Storandt, M., Botwinick, J., Danziger, W.L., Berg, L., & Hughes, C.P. (1984). Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer's type. *Archives of Neurology, 41*, 497-499.
- Stricker, J.L., Brown, G.G., Wixted, J., Baldo, J.V., & Delis, D.C. (2002). New semantic and serial clustering indices for the California Verbal Learning Test - second edition: Background, rationale, and formulae. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*, 425-435.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*, 643-662.
- Sturm, W., Willmes, K., & Horn, W. (1993). *Leistungsprüfsystem für 50-90jährige (LPS 50+)*. Göttingen: Hogrefe.
- Sturm, W., & Zimmermann, P. (2000). Aufmerksamkeitsstörungen. In W. Sturm, M. Herrmann & C.W. Wallesch (Hrsg.), *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie* (S. 345-365). Lisse, NL: Swets & Zeitlinger.
- Swets, J. (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science, 240*, 1285-1293.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision (HAWIE-R)*. Bern, Stuttgart: Huber.
- Thalmann, B., Monsch, A.U., Ermini-Fünfschilling, D., Stähelin, H.B., & Spiegel, R. (1997). Zeitzeichen: Demenzscreening in der hausärztlichen Praxis. *Geriatric Praxis, 8*, 31-32.
- Thalmann, B., Monsch, A.U., Schneitter, M., Bernasconi, F., Aebi, C., Čamachová Davet, Z., & Stähelin, H.B. (2000). The CERAD neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB) - A minimal dataset as a common tool for German-speaking Europe. *Neurobiology of Aging, 21*, S30.
- Thalmann, B., Spiegel, R., Stähelin, H.B., Brubacher, D., Ermini-Fünfschilling, D., Bläsi, S., & Monsch, A.U. (2002). *Dementia screening in general practice: Simplified scoring for the Clock Drawing Test*. Manuscript submitted for publication.
- The Lund and Manchester Groups. (1994). Consensus statement. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 57*, 416-418.
- Tierney, M.C., Black, S.E., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nadon, G., & Chui, H.C. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology, 58*, 1654-1659.

- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, A., Nadon, G., et al. (1996). Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*, *46*, 661-665.
- Tomer, R., & Levin, B.E. (1993). Differential effects of aging on two verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, *76*, 465-466.
- Troyer, A.K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, *22*, 370-378.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, *40*, 385-398.
- van Duijn, C.M., de Knijff, P., Cruts, M., Wehnert, A., Havekes, L.M., Hofman, A., & Van Broeckhoven, C. (1994). Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, *7*, 74-78.
- Vanderploeg, R.D., Yuseph, R.L., & Schinka, J.A. (2001). Differential episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 563-573.
- Walker, Z., Allen, R.L., Shergill, S., & Katona, C.L. (1997). Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, *170*, 156-158.
- Wang, P.L. (1987). Concept formation and frontal lobe function. In E. Perecman (Ed.), *The frontal lobes revisited* (pp. 189-205). New York: The IRBN Press.
- Warrington, E., James, M., Beckers, K., & Canavan, A. (1992). *Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (VOSP)*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Watson, Y.I., Arfken, C.L., & Birge, S.J. (1993). Clock completion: An objective screening test for dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, *41*, 1235-1240.
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*. New York: The Psychological Corporation.
- Weingartner, H., Grafman, J., Boutelle, W., Kaye, W., & Martin, P.R. (1983). Forms of memory failure. *Science*, *221*, 380-382.
- Welsh, K.A., Butters, N., Hughes, J.P., Mohs, R.C., & Heyman, A. (1992). Detection and staging of dementia in Alzheimer's Disease: Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, *49*, 448-452.
- Welsh, K.A., Butters, N., Mohs, R.C., Beekly, D., Edland, S., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1994). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, *44*, 609-614.
- Welsh, K., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R., & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Archives of Neurology*, *48*, 278-281.
- Welsh-Bohmer, K.A., & Mohs, R.C. (1997). Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *49* (Suppl. 3), S11-S13.

- Weltgesundheitsorganisation WHO. (1994). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F); Forschungskriterien*. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber.
- Weltgesundheitsorganisation WHO (1991). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen : ICD-10 Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber.
- Wenzel, G., & Schröder, S.G. (1998). Tagesrhythmik psychomotorischer Unruhe bei Demenz. *Nervenarzt, 69 (Suppl.)*, 127.
- Wettstein, A. (1999). Epidemiologie der Demenz und regionale Versorgungskonzepte für Demenzkranke und ihre Angehörigen. *Therapeutische Umschau, 56*, 69-73.
- Widmer, L.K., Stähelin, H.B., Nissen, C., & da Silva, A. (1981). *Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen: Prospektiv-epidemiologische Untersuchung. Basler Studie I-III 1959-1978*. Bern; Stuttgart; Wien: Huber.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Baddeley, A. (1985). *The Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)*. Reading: Thames Valley Test Company.
- Wilson, R.S., Bacon, L.D., Fox, J.H., & Kaszniak, A.W. (1983). Primary memory and secondary memory in dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Clinical Neuropsychology, 5*, 337-344.
- Wimo, A., Winblad, B., & Grafstrom, M. (1999). The social consequences for families with Alzheimer's disease patients: Potential impact of new drug treatment. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 14*, 338-347.
- Winblad, B. (2001). Maintaining functional and behavioral abilities in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 15 (Suppl. 1)*, S34-40.
- Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wimo, A., et al. (2001). A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology, 57*, 489-495.
- Wingfield, A., Stine, E.A., Lahar, C.J., & Aberdeen, J.S. (1988). Does the capacity of working memory change with age? *Experimental Aging Research, 14* 103-107.
- Wolfe, N., Linn, R., Babikian, V.L., Knoefel, J.E., & Albert, M.L. (1990). Frontal systems impairment following multiple lacunar infarcts. *Archives of Neurology, 47*, 129-132.
- Woodruff-Pak, D.S. (1997). *The neuropsychology of aging*. Malden (MA): Blackwell Publishers Inc.
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, O. (1983). Development and validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research, 17*, 37-49.
- Zaudig, M. (1992). A new systematic method of measurement and diagnosis of "mild cognitive impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. *International Psychogeriatrics, 4 (Suppl. 2)*, 203-219.
- Zaudig, M. (1995). *Demenz und "leichte kognitive Beeinträchtigung" im Alter. Diagnostik, Früherkennung und Therapie*. Bern: Huber.
- Zaudig, M., & Hiller, W. (1991). *SIDAM - Structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia, and dementias of other*

- etiology according to DSM-III-R and ICD-10. Manual. Volume 1. The SIDAM user's guide.* Munich: Logomed.
- Zaudig, M., Mittelhammer, J., Hiller, W., Pauls, A., Thora, C., Morinigo, A., & Mombour W. (1991). SIDAM - A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia, and dementias of other etiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychological Medicine*, 21, 225-236.
- Zec, R.F. (1993). Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease. In R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias* (pp. 3-80). New York: Oxford University Press.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1994). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)*. Herzogenrath: Psytest.

Anhang A

- Neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP des "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease"
- Übersichtsformular über die Resultate in der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP

Anhang B

- Studienprotokoll "Multicenter-Studie - Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP"
- Begleitbrief zum Studienprotokoll mit Einladung zur Teilnahme an der Validierungsstudie

Anhang C

- Medizinische Ausschlusskriterien für die Normpopulation der deutschsprachigen neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP.
- Diagnosen der in der Diagnosegruppe ANDERE zusammengefassten Patienten
- Von den teilnehmenden Zentren zur Diagnosestellung eingesetzte Untersuchungen und Testverfahren.

Anhang D

Ergänzende Angaben zu den statistischen Analysen:

- Deskriptive Masszahlen zu den CERAD-NP Rohwerten.
- Interkorrelationen zwischen den CERAD-NP Skalen in der Normpopulation.
- Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der binären logistischen Regressionen zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Diagnosegruppen anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.
- Mittelwerte in den CERAD-NP Variablen und Mittelwertsvergleiche der richtig vs. falsch klassifizierten Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten sowie der richtig vs. falsch klassifizierten Kontrollpersonen und Demenzpatienten (Klassifizierungen aufgrund logistischer Regressionsmodelle).

ID-Nr.: Initialen Testperson: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Name, Vorname Untersucher/-in _____

CERAD

The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

Neuropsychologische Testbatterie

Anwendungs- und Bewertungs-Manual

für die

Neuropsychologische Testbatterie CERAD

Allgemeine Instruktionen

Es muss unbedingt gewährleistet werden, dass die neuropsychologischen Daten, welche von den Testpersonen (TP) und Kontrollgruppen erhoben werden und in die CERAD-Datenbank eingehen, reliabel sind. Deshalb ist es wichtig, dass die Tests, welche die kognitiven Funktionen untersuchen, exakt gemäss den Instruktionen angewendet werden.

Alle CERAD-Aufgaben müssen in ihrer entsprechenden Reihenfolge durchgeführt werden. Ferner muss die gesamte CERAD-Batterie immer **vor** allen anderen neuropsychologischen Tests, welche an den jeweiligen klinischen Zentren verwendet werden, durchgeführt werden. Die Versuchsleiter, welche die Untersuchung mit der Testbatterie durchführen, sollen die TP dazu ermutigen die Aufgaben zu beenden, ohne aber die Testsituation noch mehr zu belasten. Sie sollen neutrale Aufforderungen zur Unterstützung der TP anbieten, wenn eine TP eine Aufgabe nicht erfüllen kann. Ein Feedback für die TP sollte positiv sein, darf aber **keine** Information über die Richtigkeit der Antwort enthalten.

Angemessene Sätze, welche verwendet werden können, sind: "**Das ist gut!**" oder "**Sie machen das ausgezeichnet!**". Ausserdem müssen die Bewertungsblätter ausserhalb des Sichtfeldes der TP plziert werden.

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 3

0. Zusammenfassung der Tests

Durchgeführte Tests		Nicht durchgeführte Tests			
Score = 0	Score = > 0	Körperliche Behinderung (Welche?)	Nicht kooperativ	Kognitiv beeinträchtigt	Andere Gründe (Welche?)

1. Verbale Flüssigkeit	0	1	2	3	4	5
2. Boston Naming Test	0	1	2	3	4	5
3. Mini-Mental Status	0	1	2	3	4	5
4. Wortliste Gedächtnis	0	1	2	3	4	5
5. Konstruktive Praxis	0	1	2	3	4	5
6. Wortliste Abrufen	0	1	2	3	4	5
7. Wortliste Wiedererkennen	0	1	2	3	4	5
8. Konstr. Praxis (Abrufen)	0	1	2	3	4	5

Kommentar: _____

1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

Dieser Test misst einerseits Störungen in der verbalen Produktion, andererseits ist es ein Test zur Untersuchung des semantischen Gedächtnis und der Sprache.

Instruktion:

"Ich werde Ihnen eine Kategorie nennen und möchte, dass Sie so schnell Sie können alle Dinge aufzählen, die in diese Kategorie gehören. Wenn ich zum Beispiel 'Kleidungsstücke' sage, können Sie 'Hemd', 'Krawatte' oder 'Hut', usw. aufzählen. Können Sie mir weitere Kleidungsstücke nennen?"

Warten Sie bis die TP **zwei** Wörter genannt hat. Gelingt es ihr, dann sagen Sie, dass die Antworten korrekt sind und fahren sie mit dem eigentlichen Test (**Kategorie 'Tiere'**) fort.

Nennt die TP ein falsches Wort oder gibt eine unpassende Antwort, korrigieren sie die Antwort und wiederholen sie die Instruktion. Misslingt es der TP abermals zu antworten, wiederholen sie die Instruktion ein zweites Mal. Wenn es eindeutig wird, dass die TP die Instruktion immer noch nicht versteht, beenden sie diese Aufgabe und klären sie ab, weshalb dies so ist.

Wenn sie überzeugt sind, dass die TP die Aufgabe versteht und zwei Wörter genannt hat, die Kleidungsstücke bezeichnen, sagen Sie:

"Gut! Ich möchte Sie nun bitten, mir alle Dinge aufzuzählen, die zu einer anderen Kategorie gehören nämlich zur Kategorie 'Tiere'. Sie haben eine Minute Zeit. Sind Sie bereit? Bitte beginnen Sie!"

Die Bearbeitungszeit dieses Tests ist auf 60 Sekunden beschränkt. Hört die TP vor Ablauf dieser Zeit auf, ermutigen Sie sie weitere Wörter zu finden. Nennt er/sie länger als 15 Sekunden keine Tiere, wiederholen Sie die Instruktion ("**Zählen Sie mir alle Tiere auf, die Ihnen in den Sinn kommen**"). Auch wenn die Instruktion während der Untersuchung wiederholt werden muss, wird kein Zeitzuschlag gewährt!

Bewertung:

Im Verlaufsprotokoll werden die Antworten entsprechend den vier 15-Sekunden-Intervallen notiert. Der Punktwert der TP ist die Summe der korrekten Tiernennungen aus jedem 15 Sekunden-Intervall. Korrekt als 'Tier' bewertet wird alles, was lebendig ist und weder Pflanze noch Mineral darstellt. Jeder Vertreter des Tierreiches, real oder fiktiv, jede männliche, weibliche und kindliche Tierbezeichnung, jede Tierart oder -rasse innerhalb einer Spezies wird als richtig bewertet. Ausnahmen bilden Repetitionen und Eigennamen.

Beispiele für die Bewertung:

<u>Antworten</u>	<u>Punkte</u>
Hund	1
Terrier	1
Dackel	1
Köter	1
Grosser Hund	0 - Repetition
Welpen	1
Hündin	1
Fido	0 - Eigenname
Einhorn	1
Amöbe	1
Hundebaby	0 - Repetition
Grizzly	1
Braunbär	1

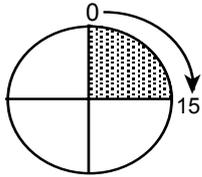
ID-Nr.:

Untersuchungsdatum: Tag Monat Jahr

1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

Zeitintervalle:

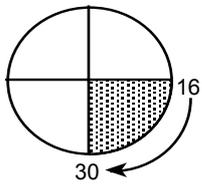
TIERE



.....

.....

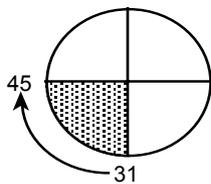
.....



.....

.....

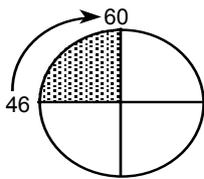
.....



.....

.....

.....



.....

.....

.....

Bewertung:

Richtige

0 - 15 Sekunden

16 - 30 Sekunden

31 - 45 Sekunden

46 - 60 Sekunden

Total

2. 15 Items des Boston Naming Test

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S, Segal O. (1978). Boston Naming Test.
Lea & Febiger, Philadelphia.

Dieser Test untersucht die sprachliche Fähigkeit der TP Objekte, welche als Strichzeichnungen vorliegen, zu benennen. Diese Kurzform enthält 15 Items, welche dem Boston Naming Test (Kaplan et al., 1978) entnommen sind. Die Auswahl enthält 5 häufige, 5 mittelhäufige und 5 weniger häufige Items. Jeder TP werden alle 15 Items (siehe Testheft) angeboten. Die richtigen Bezeichnungen der abgebildeten Objekte befinden sich auf dem Antwortblatt.

Instruktion:

"Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heissen."

Fragen Sie bei jedem Bild:

"Wie ist der Name dieses Gegenstandes?" oder **"Wie heisst das?"**

Notieren Sie fortlaufend alle Antworten wörtlich. Ist die Antwort falsch, notieren Sie die Antwort der TP und fahren Sie mit dem nächsten Item fort.

Gewähren Sie pro Bild eine maximale Antwortzeit von 10 Sekunden. Ist die TP nicht in der Lage, das Bild in dieser Zeit zu benennen, ermuntern Sie die TP und gehen Sie zum nächsten Item über. Macht die TP einen Fehler und korrigiert sich selbst spontan, wird die Antwort als richtig gewertet.

Bewertung:

Die Summe aller korrekten Benennungen der häufigen, mittelhäufigen und weniger häufigen Items ergibt den Gesamtwert.

Es dürfen keine semantischen oder phonematischen Hilfen angeboten werden. Eine unspezifische Hilfe darf **nur dann** angeboten werden, wenn die Antwort zu allgemein ist. Zum Beispiel, wenn die TP für das Item 'Kanu' die Antwort 'Boot' gibt, fragen Sie dann: **"Gibt es einen anderen Namen dafür?"**, aber fragen Sie **nicht**: **"Ist dies nicht eine spezielle Art von Boot?"** Müssen Sie eine Hilfe nach einer zu allgemeinen Antwort (z.B. 'Boot') anbieten, wird nur die korrigierte Antwort (z.B. 'Kanu') bewertet. Regionale Varianten von Ausdrücken und Synonyma, falls verifiziert, werden als richtig bewertet.

Beispiele für die Bewertung:

<u>Item</u>	<u>Beispiele für korrekte Antworten</u>
Blume	Rose, Distel
Haus	Schulhaus, Spital
Maske	Larve, Halbmaske
Harmonika	Mundharmonika, Schnurengeige, Maulorgel
Kamel	Dromedar

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 7

2. Boston Naming Test

"Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heißen."

(Notieren Sie alle Antworten wörtlich. Die maximale Bilddarbietungsdauer beträgt 10 Sekunden.)

Bild	Antwort	falsch	richtig
[HÄUFIG]			
Baum	_____	0	1
Bett	_____	0	1
Pfeife	_____	0	1
Blume	_____	0	1
Haus	_____	0	1
[MITTEL]			
Kanu	_____	0	1
Zahnbürste	_____	0	1
Vulkan	_____	0	1
Maske	_____	0	1
Kamel	_____	0	1
[SELTEN]			
Mundharmonika	_____	0	1
Zange	_____	0	1
Hängematte	_____	0	1
Trichter	_____	0	1
Dominosteine	_____	0	1

Richtige Antworten

[HÄUFIG]	<input type="checkbox"/>
[MITTEL]	<input type="checkbox"/>
[SELTEN]	<input type="checkbox"/>
Total	<input type="text"/>

3. Mini-Mental Status

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State"- A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 1975;12:189-198.

Stellen Sie die Fragen genau so, wie sie aufgeschrieben sind. Die drei Beiblätter können lose von den Untersuchungsbeilagen sein, vergewissern Sie sich aber, dass die CERAD ID-Nr. und das Datum auf jedem Blatt vermerkt sind.

Vorbemerkungen:

- ad Fragen: 5) Welchen Monat haben wir? Sowohl der Monatsname (z.B. 'Juli') als auch die entsprechende Zahl (z.B. der 'siebte' Monat) werden richtig gewertet.
- 7) Kanton? Gemeint ist der Kanton in welchem der Test durchgeführt wird. Fragen Sie **nicht** nach dem Heimatkanton!
- 10) Adresse? Fragen Sie nach dem "Namen oder der Adresse". Sowohl Name, als auch Adresse werden richtig gewertet.
- 12) Bewertung des rückwärts buchstabierten Wortes "**PREIS**"
- korrekte Sequenz = 5 Punkte.
 - je 1 Fehler für jede Auslassung, Buchstabentranspositionen (Verwechseln benachbarter Buchstaben), Einfügungen (Einfügen eines neuen Buchstaben) oder Fehlplazierungen (Fehlplatzierung der Buchstaben **P, R, E, I, S** um mehr als nur einen ihm angestammten Platz).

Beispiele: (Punktzahlen in Klammern)

Richtig = **S I E R P** (5)

	Auslassung	Transposition	Einschub	Fehlplatzierung
Auslassung	S I R P (4)			
Transposition	S R I P (3)	S I R E P (4)		
Einschub	S I T R P (3)	I E P P R S (3)	S I E E R P (4)	
Fehlplatzierung	I R P S (3)	I E P R S (3)	I E P R P S (3)	I E R P S (4)

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
 Tag Monat Jahr

3. Mini-Mental Status

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9
0	1	9

"Nun möchte ich Ihnen einige Fragen stellen, um Ihr Gedächtnis und Ihre Konzentration zu prüfen. Einige Fragen mögen einfach, andere schwieriger sein."

- 1) "Welches Jahr haben wir?" _____
- 2) "Welche Jahreszeit?" _____
- 3) "Den wievielten des Monates?" _____
- 4) "Welcher Wochentag ist heute?" _____
- 5) "Welcher Monat?" _____
- 6) "In welchem Land sind wir?" _____
- 7) "In welchem Kanton?" _____
- 8) "In welcher Ortschaft?" _____
- 9) "Auf welchem Stockwerk?" _____
- 10) "An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns hier?" _____
- 11) "Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder an diese Wörter zu erinnern."
"Zitrone" Bitte wiederholen Sie die Wörter!
"Schlüssel" (Die **erste** Wiederholung ergibt die Punktzahl [1 Punkt pro genanntes Wort]. Werden nicht alle drei Wörter im ersten Versuch nachgesprochen, wiederholen Sie die drei Begriffe bis zu 3 Mal, bis alle Wörter gelernt sind.)
"Ball"
- 12) "Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitte Sie dieses vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist "PREIS". Können Sie es vorwärts buchstabieren?
 Bitte buchstabieren Sie es jetzt rückwärts!"

(Wiederholen Sie das Wort wenn nötig und helfen Sie, wenn nötig, beim Vorwärtsbuchstabieren.)

Bewertung: Anzahl richtige Buchstaben in der korrekten Reihenfolge:

_ S _ I _ E _ R _ P

(0 bis 5; 9 = nicht durchführbar).

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 11

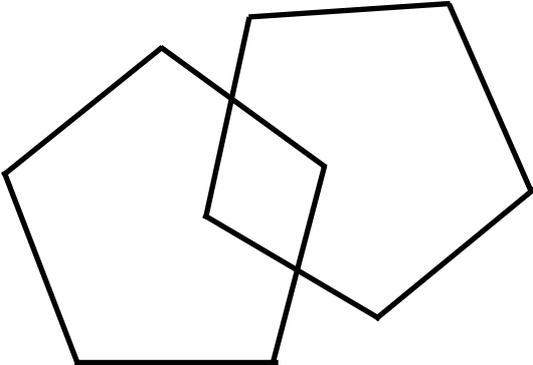
Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	"Welches sind die drei Wörter, die Sie sich merken sollten?"
0	1	9	13) " Zitrone " _____
0	1	9	14) " Schlüssel " _____
0	1	9	15) " Ball " _____
0	1	9	16) (Zeigen Sie der TP ihre <u>Armbanduhr</u>) "Was ist das?" _____
0	1	9	17) (Zeigen Sie der TP einen <u>Bleistift</u>) "Was ist das?" _____
0	1	9	18) "Sprechen Sie mir nach: (Der Satz lautet:) ' BITTE KEINE WENN UND ABER '." Es ist nur ein Versuch erlaubt!
0	1	9	19) "Lesen Sie bitte was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus!" (Auf dem Blatt steht:) " SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN " Richtig ist , wenn die TP die Augen schliesst !
0	1	9	20) "Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, Rechte Hand falten Sie es mit beiden Händen und Falten legen es dann auf Ihren Schoss!" Auf Schoss Lesen Sie zuerst die vollständige Instruktion und reichen Sie erst dann der TP das Blatt mit <u>beiden</u> Händen. Wiederholen Sie weder die Instruktion, noch leiten Sie die TP an.
0	1	9	21) "Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier!"
0	1	9	22) "Hier ist eine Figur. Bitte zeichnen Sie diese Figur auf dem gleichen Blatt Papier ab!" Richtig ist, wenn die zwei sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind.

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

Total

(Summe aller Punkte der 22 Fragen, ausgeschlossen sind Scores von '9'.)

Schliessen Sie Ihre Augen



ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 14

4. Wortliste Gedächtnis

Dieser Wortlisten-Gedächtnistest mit zehn alltäglichen Begriffen dient dazu, die Fähigkeit der TP zu untersuchen, neu gelernte Information zu erinnern. Um sicher zu stellen, dass die TP mit den Wörtern vertraut ist und diese auch möglichst gut aufnimmt, wird sie gebeten, die Wörter einzeln aus dem Testheft vorzulesen. Die zehn Wörter werden in gleichmässiger Geschwindigkeit nacheinander präsentiert. Unmittelbar nach der Präsentation der Wörter bitten Sie die TP, so viele wie möglich zu erinnern. Die Reihenfolge spielt dabei keine Rolle.

(Denjenigen TPen, die aufgrund einer Sehbehinderung oder minimaler Bildung die Wörter nicht lesen können, werden die Wörter vom Testleiter vorgelesen und die TPen müssen die Wörter laut wiederholen. Allerdings ist festzuhalten, dass diese Vorgehensweise nicht dem laut lesen lassen entspricht, kommt der Originalaufgabe aber am nächsten. Auf diese Weise ist es möglich auch sehbehinderte und wenig gebildete TPen zu untersuchen, welche sonst nicht getestet werden könnten).

Es gibt **drei** Durchgänge, in jedem werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge präsentiert.

Die **Instruktion** für den ersten Durchgang lautet:

"Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, alle diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen."

Zeigen Sie der TP die Wörter des ersten Durchganges im Abstand von zwei Sekunden. Sollte die TP ein Wort nicht lesen können, lesen Sie es ihr/ihm vor und vermerken Sie es auf dem Antwortblatt für das entsprechende Wort in der Spalte "Kann nicht lesen". Nachdem das letzte Wort gelesen wurde, soll die TP versuchen, möglichst viele dieser Wörter zu erinnern. Die TP hat maximal 90 Sekunden Zeit. Verfahren Sie dann in gleicher Weise mit dem zweiten und dritten Durchgang dieser Wörter; ändern Sie Ihre Instruktion ein wenig, um die TP zu ermutigen.

Der Punktwert der TP ergibt sich aus der Summe der richtig erinnerten Wörter pro Durchgang. Vermerken Sie auch bei jedem Durchgang die Anzahl Wörter, welche die TP "erinnert", die aber nicht in der Liste enthalten sind (Intrusionen).

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum: Tag Monat Jahr

4. Wortliste Gedächtnis

Instruktion:

"Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen."

Expositionszeit: je 1 Wort im Abstand von 2 Sekunden
Erinnerungszeit: maximum 90 Sekunden pro Durchgang

———— Nummerieren Sie jedes Wort so, wie es erinnert wurde ————

**Kann nicht
lesen**

1. Durchgang

2. Durchgang

3. Durchgang

<input type="checkbox"/>	Butter	<input type="checkbox"/>	Karte	<input type="checkbox"/>	Königin	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Arm	<input type="checkbox"/>	Hütte	<input type="checkbox"/>	Gras	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Strand	<input type="checkbox"/>	Butter	<input type="checkbox"/>	Arm	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Brief	<input type="checkbox"/>	Strand	<input type="checkbox"/>	Hütte	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Königin	<input type="checkbox"/>	Motor	<input type="checkbox"/>	Stange	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hütte	<input type="checkbox"/>	Arm	<input type="checkbox"/>	Strand	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Stange	<input type="checkbox"/>	Königin	<input type="checkbox"/>	Butter	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Karte	<input type="checkbox"/>	Brief	<input type="checkbox"/>	Motor	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Gras	<input type="checkbox"/>	Stange	<input type="checkbox"/>	Karte	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Motor	<input type="checkbox"/>	Gras	<input type="checkbox"/>	Brief	<input type="checkbox"/>

Intrusionen:

Total:

<= Kann nicht lesen

Richtige =>

Intrusionen =>

5. Konstruktive Praxis

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease.
American Journal of Psychiatry 1984;11:1356-64.

Diese vier einfachen geometrischen Figuren von Rosen (1984) werden benutzt, um die konstruktive Praxis zu untersuchen, welche bei der Demenz beeinträchtigt ist. Die vier Figuren nehmen in ihrer Komplexität zu, so dass sowohl Patienten mit milderem als auch schwereren Beeinträchtigungen beurteilt werden können.

Instruktionen:

Zeigen Sie der TP das Blatt mit dem Kreis (*Figur 1*) und sagen Sie, indem Sie auf die untere leere Hälfte des Blattes zeigen:

"Hier ist ein Kreis. Bitte zeichnen Sie ihn hier direkt darunter ab!"

Die meisten TP können einen geschlossenen Kreis zeichnen.

Zeigen Sie der TP das Blatt mit dem Rhombus (*Figur 2*) und sagen Sie:

"Hier haben wir die Zeichnung eines Rhombus. Zeichnen Sie sie ebenfalls so gut es geht darunter ab."

Hat die TP diese Figur abgezeichnet, zeigen Sie ihr das Blatt mit den sich überschneidenden Rechtecken (*Figur 3*):

"Gut! Und nun zeichnen Sie bitte auch diese dritte Figur!"

Nach der Figur der sich überschneidenden Rechtecke zeigen Sie der TP das Blatt mit dem Würfel (*Figur 4*):

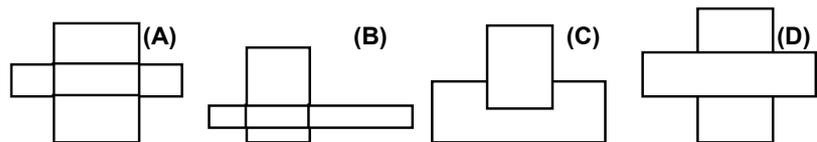
"Nun kommt die schwierigste Figur, die Sie zeichnen sollen. Lassen Sie sich Zeit!"

Lassen Sie der TP für jede zu kopierende Figur maximal 2 Minuten Zeit. Wiederholen Sie die Instruktion **einmal**, wenn die TP die Aufgabe nicht beim ersten Mal versteht. Es ist den TPen erlaubt, Fehler zu korrigieren, weshalb für diese Aufgabe ein Bleistift verwendet werden muss. Wenn die TP mehrere Male beginnt, ist dies erlaubt, ermutigen Sie sie/ihn aber **nicht** dazu. Bewertet wird der letzte Versuch oder diejenige Figur, welche von der TP als diejenige mit der Vorlage am besten übereinstimmend, angegeben wird.

Bewertung (spezielle Details):

Figur 1 (= 'Kreis') und **2** (= 'Rhombus'): zwischen den Linien einer Figur werden Lücken von 3 mm akzeptiert.

Figur 3 (= 'Rechtecke'):

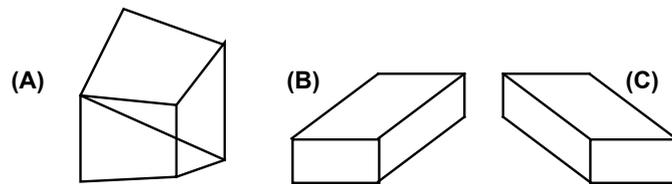


- 1. Beide Rechtecke haben 4 Seiten (= 1 Punkt)
- 2. Die Überschneidung entspricht in

	(A)	(B)	(C)	(D)
	1	1	0	0
	1	1	0	1
Score	<u>2</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	<u>1</u>

Figur 4 (= 'Würfel'):

* Die Frontseite kann links- oder rechtherum orientiert sein. Dies ist abhängig von der individuellen Sichtweise.



- 1. Dreidimensionalität (= 1 Punkt)
- 2. Vorderseite korrekt orientiert (= 1 Punkt)*
- 3. Innere Linien korrekt gezeichnet (= 1 Punkt)
- 4. Gegenüberliegende Seiten sind parallel (= 1 Punkt)

	(A)	(B)	(C)
	0	1	1
	1	1	1
	0	0	0
	0	1	1
Score	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>3</u>

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 17

5. Konstruktive Praxis

	Falsch	Richtig
Figur 1: 'Kreis'		
a) geschlossener Kreis (Lücken ≤ 3 Millimeter)	0	1
b) annähernd kreisförmig	0	1
Figur 2: 'Rhombus'		
a) vier Seiten vorhanden	0	1
b) geschlossene Linien (Lücken ≤ 3 Millimeter)	0	1
c) Seiten alle etwa gleich lang	0	1
Figur 3: 'Rechtecke'		
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1
b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich	0	1
Figur 4: 'Würfel'		
a) Figur ist dreidimensional	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1

Total richtig:

Figur 1 ('Kreis')



Figur 2 ('Rhombus')

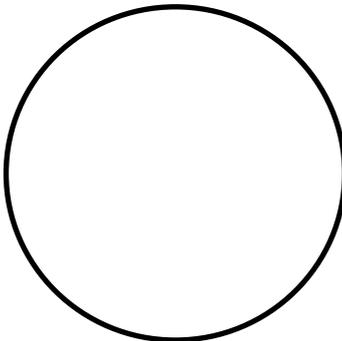


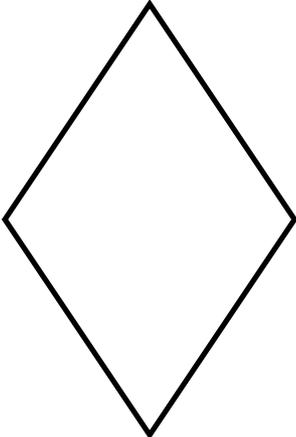
Figur 3 ('Rechtecke')

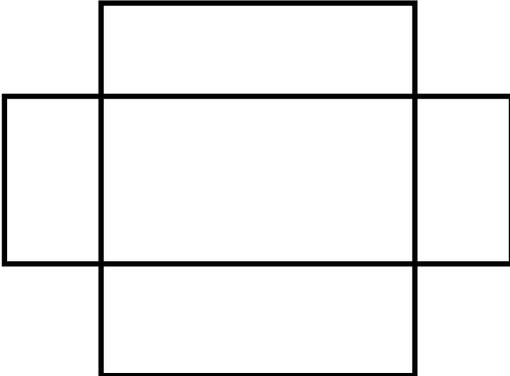


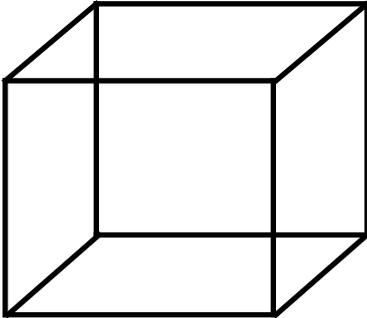
Figur 4 ('Würfel')











ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 26

6. Wortliste Abrufen

Das Ziel dieser Aufgabe ist es festzustellen, wie gut sich die TP noch an die Wörter von **Aufgabe 4** erinnern kann.

Die **Instruktion** für diese Erinnerungsaufgabe lautet:

"Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen von verschiedenen Kärtchen vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzuzählen!"

Die TP hat für diese Aufgabe 90 Sekunden Zeit. Die erinnerten Wörter werden auf dem Antwortbogen entsprechend der durch die TP reproduzierten Reihenfolge numeriert.

Bewertung:

Die Summe der richtig erinnerten Wörter ergibt den Punktwert.

Notieren und bewerten Sie ebenfalls Wörter, welche durch die TP aufgezählt werden, die aber **nicht** auf dieser Liste figurierten (= Intrusionen!).

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

6. Wortliste Abrufen

Instruktion:

"Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen von verschiedenen Kärtchen vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzuzählen!"

Zeitlimite: 90 Sekunden

Nummerieren Sie die Wörter
entsprechend der Nennung
durch die TP

- Butter
- Arm
- Strand
- Brief
- Königin
- Hütte
- Stange
- Karte
- Gras
- Motor

Intrusionen:

.....
.....
.....
.....

Total:

Richtige:

Intrusionen:

7. Wortliste Wiedererkennen

Die **Instruktion** für diesen Erkennungstest lautet:

"Als nächstes werde ich Ihnen eine Reihe von auf Kärtchen geschriebenen Wörtern zeigen. Einige davon sind Wörter, die Sie auf der früheren Liste schon gesehen haben und einige sind Wörter, die ich Ihnen noch nicht gezeigt habe. Ich möchte Sie bitten, mir diejenigen Wörter zu nennen, die Sie auf der früheren Liste bereits gesehen haben, und welche dieser Wörter neu sind." (Zeigen Sie nun die erste Karte mit dem ersten Wort ['Kirche']). "Ist das eines der Wörter, das sie vorher schon gesehen haben?"

Wiederholen Sie bei jedem Wort diese letzte Frage oder sagen Sie:

"Und wie ist es mit diesem Wort?"

Notieren Sie sich die Antworten der TP auf dem Antwortblatt.

Bewertung:

Die Bewertung für diesen Test berücksichtigt die richtig erkannten Wörter, die zuvor auch gesehen wurden (richtige **'Ja'**-Antworten [= 'hit']) und die Anzahl der korrekt zurückgewiesenen neuen Wörter (richtige **'Nein'**-Antworten [= 'correct rejection']).

Fordern Sie die TP dazu auf, die Frage mit **'Ja'** oder **'Nein'** zu beantworten, weil **"Ich weiss es nicht"**-Antworten nicht bewertbar sind.

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 29

7. Wortliste Wiedererkennen

"Als nächstes werde ich Ihnen eine Reihe von auf Kärtchen geschriebenen Wörtern zeigen. Einige davon sind Wörter, die Sie auf der früheren Liste bereits gesehen haben und einige sind Wörter, die ich Ihnen noch nicht gezeigt habe. Ich möchte Sie bitten, mit 'JA' zu antworten, wenn das Wort, welches ich Ihnen zeige, eines ist, das Sie früher schon gesehen haben."

Nur 'JA'- oder 'NEIN'-Antworten sind zulässig!

	Richtige 'JA'-Antworten	Richtige 'NEIN'-Antworten
Kirche		1
Kaffee		1
Butter *	1	
Dollar		1
Arm *	1	
Strand *	1	
Fünf		1
Brief *	1	
Hotel		1
Berg		1
Königin *	1	
Hütte *	1	
Pantoffel		1
Stange *	1	
Dorf		1
Band		1
Karte *	1	
Heer		1
Gras *	1	
Motor *	1	

Total richtige
'JA':

Total richtige
'NEIN':

* **Originalwörter** aus Aufgabe 4 (Wortliste Gedächtnis)

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 31

8. Konstruktive Praxis (Abrufen)

"Vor einiger Zeit habe ich Ihnen auf separaten Blättern einige Zeichnungen gezeigt. Sie mussten sie sich ansehen und dann auf dem gleichen Blatt Papier abzeichnen. Erinnern Sie sich noch an diese Figuren? Ich möchte Sie nun bitten, diese Figuren aus dem Gedächtnis auf dieses Blatt Papier zu zeichnen."

	Erinnert		Erinnert mit Cue*	
	Nein	Ja	Nein	Ja
1. "Kreis"				
a) geschlossener Kreis	0	1	0	1
b) zirkuläre Form	0	1	0	1
2. "Rhombus"				
a) vier Seiten vorhanden	0	1	0	1
b) alle Winkel geschlossen	0	1	0	1
c) alle Seiten etwa gleich lang	0	1	0	1
3. "Rechtecke"				
a) beide Figuren haben vier Seiten	0	1	0	1
b) Überschneidung entspricht in etwa dem Original	0	1	0	1
4. "Würfel"				
a) Figur ist dreidimensional	0	1	0	1
b) Frontseite korrekt orientiert	0	1	0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet	0	1	0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)	0	1	0	1

* Wird eine der obigen Figuren ausgelassen, geben Sie der TP neutrale Gedächtnisstützen, wie z.B.:
"Erinnern Sie sich noch an andere Figuren?"

Zeichnet die TP die 5-Eck-Figuren aus dem MMS, bewerten Sie sie nach untenstehender Formel.
Werden die 5-Eck-Figuren aus dem MMS nicht gezeichnet, fragen Sie die TP:

"Waren da noch andere Zeichnungen?"

5. "Fünfecke"

a) zwei fünfseitige Figuren	0	1	0	1
b) sich überschneidend	0	1	0	1
c) der sich überschneidende Teil ist eine Figur mit vier Seiten	0	1	0	1

Total Richtig:

Item 1 Item 2
Item 3 Item 4 Item 5

Zusammenfassung der CERAD-NP Resultate

Name des Zentrums: _____ Zentrum-Nr.: _____ (*)

Name d. Unters.: _____ Tel.nummer: _____

Initialen Testperson (Name/Vorname): _____ ID-Nr.: _____

Alter (in Jahren): _____ Schule u. Ausbildung (in Jahren): _____ Geschlecht (W/M): _____

Diagnose: _____

Dauer der Krankheit (in Monaten): _____ Untersuchungsdatum (Tag/Monat/Jahr): _____

(*) = bitte leer lassen

1. Verbale Flüssigkeit (Anzahl korrekte Wörter)

0 - 15 Sekunden: _____

16 - 30 Sekunden: _____

31 - 45 Sekunden: _____

46 - 60 Sekunden: _____

Total korrekt (1 Minute): _____

2. Boston Naming Test (Anzahl richtige Antworten)

"HÄUFIG": _____ / 5

"MITTEL": _____ / 5

"SELTEN": _____ / 5

Total Boston Naming Test: _____ / 15

3. Mini-Mental Status (total): _____ / 30

4. Wortliste Gedächtnis

	Durchgang 1	Durchgang 2	Durchgang 3	Total (1-3)
Richtige:	_____ / 10	_____ / 10	_____ / 10	_____ / 30
Intrusionen:	_____	_____	_____	_____

5. Konstruktive Praxis

'Kreis': _____ / 2

'Rhombus': _____ / 3

'Rechtecke': _____ / 2

'Würfel': _____ / 4

Total Konstruktive Praxis: _____ / 11

6. Wortliste Abrufen

Richtige: _____ / 10

Intrusionen: _____

7. Wortliste Wiedererkennen

Anzahl richtige "JA" (Hits, richtig Positive): _____ / 10

Anzahl richtige "NEIN" (Correct rejections, richtig Negative): _____ / 10

8. Konstruktive Praxis (Abrufen)

'Kreis': _____ / 2

'Rhombus': _____ / 3

'Rechtecke': _____ / 2

'Würfel': _____ / 4

'Fünfecke': _____ / 3

Total Konstruktive Praxis (Abrufen): _____ / 14

Bemerkungen; für Diagnose verwendete Tests: _____

STUDIENPROTOKOLL

MULTICENTER-STUDIE

VALIDIERUNG DER CERAD- NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTBATTERIE (CERAD-NP)

Studienkoordination:

Chantal Aebi, lic. phil., Doktorandin
Memory Clinic
Geriatrische Universitätsklinik
Hebelstrasse 10
CH-4031 Basel
Tel. ++41 61 325 94 27
Email: chantal.aebi@unibas.ch

1. Einleitung

Am Memory Clinic Treffen Ende November 1997 in Zürich wurde vereinbart, dass für die Demenzabklärung in Deutschland, Österreich und der Schweiz die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP als minimales gemeinsames Testinstrument verwendet werden soll. Diese wurde im Rahmen des Projekts BASEL (Basel Study on the Elderly), einer Nationalfondsstudie zur Erforschung präklinischer Marker der Demenz vom Alzheimer Typ, an der Memory Clinic Basel aus dem Amerikanischen ins Deutsche übersetzt und an einer Population von 614 altersentsprechend gesunden älteren Personen normiert.

Am Memory Clinic Treffen 1999 in Wien stellte sich heraus, dass bei vielen Fachleuten eine grosse Unsicherheit darüber besteht zu entscheiden, welche Testleistungen noch als unauffällig und welche als auffällig, d.h. beeinträchtigt zu bezeichnen sind. Es wurde deshalb beschlossen, eine gemeinsame Validierungsstudie durchzuführen.

2. Die neuropsychologische Testbatterie CERAD

Im Jahre 1986 gründete das National Institute on Aging (NIA) in den Vereinigten Staaten das *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*. Das Ziel war es, kurze, standardisierte Instrumente zur Erfassung von klinischen, neuropathologischen und neuropsychologischen Anzeichen einer Demenz vom Alzheimer Typ zu entwickeln, um (1) die in der Demenzabklärung bislang sehr unterschiedlichen Untersuchungsansätze zu vereinheitlichen und um (2) vergleichbare Daten für die Forschung zur Verfügung zu haben (Heyman & Fillenbaum, 1997).

Die in diesem Zusammenhang entwickelte neuropsychologische Testbatterie erfasst Hirnleistungen aus denjenigen Funktionsbereichen, in welchen bei der Demenz vom Alzheimer Typ spezifische kognitive Defizite beobachtet werden können, nämlich Gedächtnisstörungen, Sprachstörungen, Apraxie und Desorientierung (Welsh-Bohmer & Mohs, 1997). Insgesamt besteht die Testbatterie aus acht verschiedenen Aufgaben:

1. Verbale Flüssigkeit (Kategorie 'Tiere')

Die Probanden werden aufgefordert, eine Minute lang so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Mit dieser Aufgabe werden die Geschwindigkeit und die Leichtigkeit der verbalen Produktionsfähigkeit, semantisches Gedächtnis, Sprache, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität untersucht (Lezak, 1995; Morris et al, 1988).

2. Modifizierter Boston Naming Test (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1978)

Die Probanden sollen 15 Objekte benennen, welche in Form von Strichzeichnungen dargestellt sind (die Bezeichnungen der Objekte werden unterschieden nach der Häufigkeit ihres Auftretens in der amerikanischen Sprache: häufig, mittel, selten). Damit werden die visuelle Wahrnehmung, das Benennen und die Wortfindung erfasst.

3. Mini-Mental Status Examination MMSE (Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Der Mini-Mental Status stellt eine weit verbreitete, kurze Testbatterie zur Untersuchung der Orientierung, der Konzentrationsfähigkeit, des Gedächtnisses, der Sprache und der konstruktiven Praxis dar.

4. Wortliste Gedächtnis

Die Probanden lesen nacheinander 10 gedruckte Wörter und sollen diese anschliessend aus dem Gedächtnis frei abrufen (Free Recall). In zwei weiteren Durchgängen werden die Wörter in einer anderen Reihenfolge nochmals gezeigt und sollen jeweils anschliessend aus dem Gedächtnis wieder aufgezählt werden. Mit dieser Aufgabe wird die Fähigkeit erfasst, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen.

5. Konstruktive Praxis

Um die konstruktive Praxis zu untersuchen, werden die Probanden gebeten, vier Figuren steigender Komplexität nachzuzeichnen (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel).

6. Wortliste Abrufen

Die Probanden werden aufgefordert, die zuvor in Aufgabe 4 gelernten 10 Wörter frei zu erinnern (Delayed Recall). Damit wird das verbale Gedächtnis getestet, d.h. es wird geprüft, ob die Probanden neu gelernte verbale Informationen über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten können.

7. Wiedererkennen

Die Probanden sollen die 10 Wörter aus Aufgabe 4 von 10 Distraktoren unterscheiden. Diese Aufgabe ermöglicht es zu differenzieren, ob bei Gedächtnisstörungen primär ein Abruf- oder ein Speicherdefizit vorliegt.

8. Konstruktive Praxis (Abrufen)

Zum Schluss werden die Probanden aufgefordert, die zuvor abgezeichneten Figuren aus dem Gedächtnis nochmals zu zeichnen. Damit wird das Gedächtnis in der nonverbalen Modalität untersucht.

Der Schwierigkeitsgrad der Aufgaben wurde so gewählt, dass eine Untersuchung über den Krankheitsverlauf möglich ist (Morris et al., 1989).

Die Durchführung der Testbatterie erfordert ca. 30-45 Minuten.

3. Ziele der beabsichtigten Studie

3.1 Unterscheidung zwischen unauffälligen und auffälligen Testleistungen

Ziel der beabsichtigten Studie ist, anhand des Vergleichs von Leistungen von dementen Patienten und altersentsprechend gesunden älteren Personen präzisere Aussagen darüber zu erlauben, welche in der CERAD-NP erzielten Leistungen noch innerhalb des Normbereichs liegen und welche als auffällig anzusehen sind und daher Anzeichen für einen dementiellen Prozess liefern können.

3.2 Erstellen einer gemeinsamen Datenbank

Es ist geplant, die mit der CERAD-NP erhobenen Daten einer Datenbank zuzuführen, welche den an der Studie Beteiligten für weitere Forschungsarbeiten zur Verfügung steht.

4. Methodik

4.1 Rekrutierung der Kontrollgruppe

Die Daten der Kontrollgruppe wurden bereits im Rahmen der deutschsprachigen Normierung der CERAD-NP gesammelt. Es handelt sich bei den Probanden um die noch lebenden Teilnehmer der Basler Studie (Widmer, Stähelin, Nissen & da Silva, 1981), welche sich bereit erklärt hatten, am Projekt BASEL (Basel Study on the Elderly) teilzunehmen. Die Kontrollgruppe besteht aus 614 altersentsprechend gesunden älteren Personen deutscher Muttersprache. Diese sind durchschnittlich 70.2 Jahre alt (SD = 7.6, Minimum = 53, Maximum = 92), der Anteil Männer beträgt 70%, derjenige der Frauen 30%.

4.2 Rekrutierung der Patienten

Für die vorliegende Fragestellung von Interesse ist eine Population von Patienten, welche im Rahmen einer Abklärung oder einer Verlaufsuntersuchung an einer Memory Clinic resp. in einer Gedächtnissprechstunde untersucht werden. Es sollen Daten von möglichst vielen Patienten gesammelt werden, wobei davon ausgegangen wird, dass die grösste Gruppe aus Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ bestehen wird und sich die übrigen Patienten auf weitere verschiedene diagnostische Untergruppen verteilen werden. Die Frage, inwieweit diese Untergruppen für eine differentielle Validierung der CERAD-NP ausreichen werden, muss zum jetzigen Zeitpunkt noch offen gelassen werden.

4.3 Datenerhebung bei den Patienten

Patienten, die für eine Demenzabklärung/Verlaufsuntersuchung an eine Memory Clinic / Gedächtnissprechstunde kommen, sollen angefragt werden, ob sie bereit wären, an der Validierungsstudie teilzunehmen. Falls dies der Fall ist, werden sie mit der CERAD-NP untersucht. Um einen Zirkelschluss zu vermeiden, ist es wichtig, dass die mit der CERAD-NP erhobenen Daten nicht für die Diagnosestellung verwendet werden. Dies bedeutet, dass für die Diagnosestellung neben der CERAD-NP weitere Tests durchgeführt werden müssen.

Es spielt für die Validierungsstudie keine Rolle, ob die Tests für die Diagnosestellung und die CERAD-NP am selben oder an verschiedenen Terminen durchgeführt werden. Für die diagnostische Subgruppe der 'Major Depression' gilt die Bedingung, dass sich die Patienten zum Zeitpunkt der Testung in einer depressiven Episode befinden müssen.

Da die Validierung eine Unterscheidung zwischen Gesunden und Frühdezenten erlauben soll, scheint es sinnvoll, für diese Frage nur Daten von Patienten mit MMS \geq 18 Punkten zu verwenden. Allerdings ist es denkbar, dass in Zukunft auch Verlaufsanalysen gemacht werden sollen, so dass wir hier keine grundsätzlichen Einschränkungen vorsehen möchten.

Für die Auswertung der Daten benötigt die Studienkoordination in Basel von den beteiligten Zentren folgende Angaben:

- Geburtsdatum, Geschlecht, Schule und Ausbildung (jeweils Art und Anzahl Jahre) der getesteten Patienten sowie eine Nummer, welche die Identifikation der Patienten am jeweiligen Zentrum erlaubt.
- Untersuchungsdatum resp. -daten, falls die CERAD-Untersuchung und die Testung für die Diagnosestellung nicht am gleichen Tag stattfanden.
- Untersuchungsergebnisse in der CERAD-NP.
- für die Diagnosestellung verwendete Informationen und Tests (ohne Resultate).
- Diagnose(n)

Die Daten sollen in anonymisierter Form nach Basel transferiert werden. Am praktikabelsten ist es, die Daten mit dem Excel Add-In CERAD V2.0 einzugeben und in der integrierten Datenbank zu speichern. Diese Datenbankdatei kann dann via Diskette oder Email an die Studienkoordination geschickt werden. Sollte es einer Institution nicht möglich sein, die Daten in eine elektronische Form zu überführen, können die CERAD-NP Resultate auch auf Papier in das dazu entwickelte Übersichtsformular eingetragen und anschliessend nach Basel gesendet werden. Weitere Möglichkeiten des Datentransfers können mit der Studienkoordination abgesprochen werden.

5. Besonderes

Einverständniserklärung

Die Patienten oder deren Angehörige werden um ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gebeten. Die Studienbedingungen werden allen Teilnehmern mündlich erklärt; auf Fragen wird vollumfänglich eingegangen.

Datenschutz

Für die Datenanalyse werden die Namen der Patienten nicht verwendet. Zudem unterliegen alle an der Studie beteiligten Personen der Schweigepflicht.

Studiendauer

Die Datenerhebung soll bis Ende Dezember 2000 abgeschlossen sein.

Publikation

Die an der Studie beteiligten Zentren streben eine gemeinsame Publikation in einer Fachzeitschrift an. Alle Zentren, die sich an der Datensammlung beteiligt haben, werden zur Ko-Autorenschaft eingeladen.

Ethikkommission

Die an der Studie beteiligten Zentren müssen das Studienprotokoll der jeweiligen örtlichen Ethikkommission zur Prüfung vorlegen.

6. Literatur

- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr Res*, 12, 189-198.
- Heyman, A., & Fillenbaum, G.G. (1997). Overview: Clinical sites, case material, and special studies. *Neurology*, 49 (Suppl. 3), 2-6.
- Kaplan, E.F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1978). *The Boston Naming Test*. Boston, MA: Veterans Administration Medical Center.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellitis, E.D., & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 1159-1165.
- Morris, J.C., Mohs, R.C., Rogers, H., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1988). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol. Bull*, 24, 641-652.
- Welsh-Bohmer, K.A., & Mohs, R.C. (1997). Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 49 (Suppl. 3), 11-13.
- Widmer, L.K., Stähelin, H.B., Nissen, C., & da Silva (1981). Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen: Prospektiv-epidemiologische Untersuchung Basler Studie I-III 1959-1978. Bern; Stuttgart; Wien: Huber.

Herr
Dr. Hans Muster
Gedächtnissprechstunde
Geriatrische Universitätsklinik
D-1000 Muster

Basel, im Juni 2000

Multicenter-Studie: Validierung der CERAD Neuropsychologischen Testbatterie (CERAD-NP)

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Am Memory Clinic Treffen 1999 in Wien wurde das Ziel formuliert, für die Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP eine gemeinsame Studie in Angriff zu nehmen. Die Memory Clinic Basel, welche bereits die deutsche Übersetzung und Normierung durchführte, hat sich für die Studienkoordination zur Verfügung gestellt und ein Studienprotokoll erarbeitet. Dieses wird mit dem vorliegenden Schreiben an die in Wien beteiligten Institutionen verteilt.

Im Studienprotokoll wird u.a. beschrieben, wie sich die Datenerhebung und der Datentransfer gestalten sollen. In der Beilage befinden sich ausserdem folgende im Studienprotokoll erwähnte Unterlagen:

- die in Basel eingesetzte Patienteninformation und Einverständniserklärung, welche als Vorlage verwendet und an die jeweiligen örtlichen Gegebenheiten angepasst werden kann.
- ein Bestellformular für die in Wien angekündigte Computer-Version der CERAD-NP, welche eine internetunabhängige Dateneingabe und z-Wert-Berechnung ermöglicht. Ausserdem werden die eingegebenen Daten in einer Datenbank gespeichert, die eigene statistische Analysen erleichtert und auch für den Datentransfer im Rahmen der Validierungsstudie verwendet werden kann.
- ein Übersichtsformular für CERAD-NP Resultate für Institutionen, in denen sich bezüglich des elektronischen Datentransfers Schwierigkeiten ergeben oder die es bevorzugen, die für die Validierungsstudie erhobenen Daten "auf Papier" festzuhalten und uns in dieser Form zu übermitteln.

Bei Unklarheiten stehen wir selbstverständlich für Fragen jederzeit zu Ihrer Verfügung.

Wir hoffen auf eine fruchtbare Zusammenarbeit und verbleiben mit freundlichen Grüssen.

Dr. phil. Andreas U. Monsch
Forschungsleiter Memory Clinic
Geriatrische Universitätsklinik

Lic. phil. Chantal Aebi, Doktorandin
Studienkoordination
Memory Clinic, Geriatr. Universitätsklinik

- Beilagen: erwähnt

Anhang C

Tabelle C.1

Medizinische Ausschlusskriterien für die Normpopulation der deutschsprachigen neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP.

A. Klinische Befunde (aktuell)

1. schwere auditive, visuelle oder sprachliche Defizite, welche die Durchführung der Testung behindern;
2. sensorische Defizite (d.h. Unfähigkeit, ein Gespräch zu führen und/oder Unfähigkeit, ohne Lupe die Zeitung zu lesen);
3. motorische Defizite, die zur Alltagsbehinderung führen (Parese, essentieller Tremor, Dyskinesie, etc.);
4. schwere Systemerkrankungen (Herz, Lungen, Nieren, endokrines System, Magen-Darm-Trakt);
5. andauernde leichte oder starke Schmerzen;
6. psychiatrische Probleme (Depression, Psychose, etc.).

B. Medizinische Anamnese (zeitlebens)

1. ZNS Krankheiten (z.B. M. Parkinson, Chorea Huntington, Multiple Sklerose, "Stiff-man syndrome", Epilepsie, Enzephalitis, Meningitis, etc.);
2. alle Krankheiten oder Ereignisse die sich sehr wahrscheinlich auf das ZNS auswirk(t)en, im Einzelnen:
 - Kopfverletzung mit Bewusstlosigkeit, die länger als 5 Minuten dauerte
 - chirurgischer Eingriff am Gehirn
 - Totalanästhesie innerhalb der letzten drei Monate
 - psychiatrische Krankheiten, die zur Hospitalisation führten
 - Einnahme von potenten psychoaktiven Substanzen (Ausnahme: Tranquilizers)
 - Insulinabhängiger Diabetes
 - Alkoholabusus (mehr als 80g reiner Alkohol pro Tag)
 - Vergiftung mit Substanzen, die toxisch auf das ZNS wirken (z.B. Butan, Cyanchlorid, etc.);
3. zerebro-vaskuläre Krankheiten (transiente ischämische Attacke (TIA), Hirnschlag);
4. generalisierte Atherosklerose, definiert als:
 - beide, das periphere* *und* das koronare** vaskuläre System sind betroffen, *oder*
 - nur eines, das periphere* *oder* das koronare** vaskuläre System ist betroffen, jedoch sind zusätzlich vaskuläre Risikofaktoren*** vorhanden.

* Betroffenheit des peripheren vaskulären Systems ist definiert als claudicatio aufgrund vaskulärer Probleme.

** Betroffenheit des koronaren vaskulären Systems ist definiert als das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Ereignisse: Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzmuskelschwäche, kardiale Arrhythmie, By-pass Eingriff.

*** vaskuläre Risikofaktoren sind definiert als das Vorhandensein von mindestens drei der folgenden vier: Bluthochdruck (diastolisch über 110 mm/Hg), Diabetes, Rauchen (mehr als 10 pack-years), Hyperlipidämie.

Tabelle C.2

Diagnosen der in der Diagnosegruppe ANDERE zusammengefassten Patienten.

Diagnose	Häufigkeit	Prozent
Affektive Störung	1	1.9%
Allgemeines Erschöpfungssyndrom	1	1.9%
Amnestisches Syndrom	1	1.9%
Anpassungsstörung	1	1.9%
Cerebro-vaskulärer Insult (CVI)	2	3.8%
Chronisches Schmerzsyndrom mit Depression	2	3.8%
CVI mit Depression	3	5.8%
CVI mit Hirnleistungsstörungen	1	1.9%
CVI mit leichten kognitiven Störungen	1	1.9%
DAT mit Angststörung	1	1.9%
DAT mit Depression, Panikattacken, Temporallappenepilepsie	1	1.9%
DAT, Alkoholabusus	1	1.9%
Delir	1	1.9%
Demenz infolge Multipler Sklerose	1	1.9%
Demenz vaskulärer und äthylischer Ätiologie	1	1.9%
Depression, Alkoholabusus	1	1.9%
Depression, Anpassungsstörung	1	1.9%
Depression, PTSD F43.1	1	1.9%
Depression, Angststörung	1	1.9%
Depression, zentrale Hirnatrophie	1	1.9%
Dysthymie	1	1.9%
Dysthymie, Persönlichkeitsstörung	1	1.9%
Gemischte Demenz, Alkoholabusus, Parkinson	1	1.9%
Gemischte Demenz, Parkinson-Syndrom	1	1.9%
Hydrocephalus malresorptivus	1	1.9%
Leichte kognitive Störung, Alkoholabusus	1	1.9%
Migräne	1	1.9%
Morbus Parkinson	1	1.9%
Morbus Parkinson, vaskuläre Demenz, Depression	1	1.9%
Morbus Parkinson mit Depression	2	3.8%
Nicht näher bezeichnete Demenz	13	25.0%
Schizoaffektive Psychose, derzeit depressive Symptomatik	1	1.9%
Unklare psychiatrische Erkrankung	2	3.8%
Unklare wahnhaftige Störung	1	1.9%
Total	52	100.0%

Tabelle C.3

*Von den Zentren zur Diagnosestellung eingesetzte Untersuchungen und Testverfahren
(Erläuterungen zu den verwendeten Abkürzungen und Referenzen am Schluss der Tabelle)*

	Berlin ^{A)}	Erlangen-Nürnberg ^{A)}	Frankfurt ^{A)}	Göttingen ^{A)}	Heidelberg ^{A)}	Magdeburg ^{B)}
Anamnese		X	X	X	X	X
Fremdanamnese	X	X	X	X	X	X
Medizinische Untersuchung:						
internistisch	X		X	X	X	X
neurologisch	X	X	X	X	X	X
psychiatrisch	X	X	X	X	X	X
Labor	X	X	X	X	X	X
Bildgebung						
EEG			X	X		X
CT	X	X	X	X	X	X
MRI		X	X	X	X	X
PET			X			
SPECT		X		X		X
Liquordiagnostik				X		
Neuropsychologie:						
ADAS			X	X		X
ADS	X					
AKT	X				X	X
AVLT	X					
BCRS			X			
BDI			X			
BEHAVE-AD			X			
Benton					X	
CDR	X					
d2					X	
DemTect	X		X			
FAST			X			
GDS			X		X	
Gemeinsamkeiten			X			
Geriatric Depr. Scale	X		X	X	X	X
HAMD						X
HAWIE-R				X		
IADL			X			
Labyrinth-Test			X			
MADRS	X		X	X		
MWT	X				X	X
MMSE	X	X	X	X	X	X
PSMS			X			
RBMT	X					
SIDAM	X		X			X
SKT	X		X			
Stroop	X			X		X
Textpassage					X	
TMT					X	
Uhrentest	X		X	X	X	X
Verbale Flüssigkeit, semantisch			X			
Verbale Flüssigkeit, phonematisch	X				X	
Wortliste lernen	X					
Zahlen Nachsprechen					X	
ZVT	X		X			X

Tabelle C.3 (Fortsetzung)

	München TU ^{B)}	München Uni ^{A)}	München ZAGF ^{B)}	Regensburg ^{A)}	Innsbruck ^{B)}
Anamnese	X	X	X	X	X
Fremdanamnese	X	X	X	X	X
Medizinische Untersuchung:					
internistisch	X	X	X	X	X
neurologisch	X	X		X	X
psychiatrisch	X	X	X	X	X
Labor	X	X	X	X	X
Bildgebung					
EEG	(X)	X		X	X
CT	(X)	(X)	X	X	X
MRI	X	X	X	X	X
PET	X	(X)	(X)	X	
SPECT	X				
Liquordiagnostik	X	X		X	
Neuropsychologie:					
ADAS			X		
AKT					(X)
Alertness	X				
BDI	X				
Benennen	X				
Benton	X				
CVLT	X				X
GDS				X	
Gemeinsamkeiten				X	
Geriatric Depr. Scale			X		X
Geteilte Aufmerks.	X				
Labyrinth-Test			X		
LPS50+ Subtest 6			X		
Mattis					X
mWCST	X				
MWT	X				
MMSE				X	
Mosaiktest	X				
RBANS		X			
Rey-Osterrieth	X				
SIDAM			X	X	
SKT				X	
Spannenmasse	X				
Sprachverständnis	X				
SRT Bilder			X		
Stroop					X
TMT					X
Turm von Hanoi	X				
Uhrentest		X	X	X	X
Verbale Flüssigkeit, semantisch	X				X
Verbale Flüssigkeit, phonematisch	X				
Visuelle Merkspanne	X				
Visuelles Scanning	X				
VOSP					X
WIP	X				
Wortliste lernen			X	X	X
WST		X			
Zahlen Nachsprechen	X		X		X
Zahlen-Symbol-Test	X				
ZVT	X	X	X		X
5-Punkt-Test					(X)

Tabelle C.3 (Fortsetzung)

	Klagenfurt ^{B)}	Basel MC ^{A)}	Basel PUK ^{B)}	Münsterlingen ^{C)}	St. Gallen ^{C)}	Zürich ^{A)}
Anamnese	X	X	X	X	X	X
Fremdanamnese	X	X	X	X	X	X
Medizinische Untersuchung:						
internistisch	X	X	X	X	X	
neurologisch	X	X		X	X	X
psychiatrisch	X		X	X		X
Labor	X	X	X	X	X	X
Bildgebung						
EEG	X		X	X		
CT	X	X	X	X	X	
MRI	X	X	X		X	X
PET	(X)	(X)				
SPECT		(X)				
Liquordiagnostik	(X)					X
Neuropsychologie:						
AKT	X					
Apraxie-Test					X	X
AVLT	X					
Benennen	X	X		X		X
Benton	X					
Berühmte Gesichter		X			X	
d2						X
Gemeinsamkeiten		X	X	X		
Geriatric Depr. Scale		X	X		X	
GNL	X					
HAWIE-R	(X)					
Labyrinth-Test	(X)			X		X
LPS50+ Subtest 16	X					
MADRS						X
MMSE			X		X	X
Mosaiktest	X					
NOSGER		X	X		X	
OME		X		X	X	
Rey-Osterrieth	X		X			X
SIDAM	X					
SKT	X					
Spannenmasse	X		X			X
Stroop	X	X	X	X	X	X
Textpassage	X	X		X		X
TMT		X	X			
Token Test	X					X
Uhrentest	X	X	X	X	X	
Urteilsvermögen		X				
Verbale Flüssigkeit, semantisch	X	X		X	X	X
Verbale Flüssigkeit, phonematisch	X	X	X	X	X	X
Verb. Paarerkenntung	X					
Visuelle Wiedergabe						X
Zahlen Nachsprechen	X					X
Zahlen-Symbol-Test	X			X		
ZVT	X					
5-Punkt-Test		X	X			X

A) Basis von Verfahren, die immer durchgeführt werden. Zusätzliche Verfahren variierten je nach Patient.

B) Die Verfahren variierten, z.B. je nach Belastbarkeit des Patienten, es wurden nicht bei jedem Patienten dieselben Tests verwendet.

C) Es wurden immer dieselben Verfahren durchgeführt

X wird oft durchgeführt

(X) wird selten durchgeführt

AAT = Aachener Aphasie Test (Huber, Poeck, Weniger & Willmes, 1983)
ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale (Ihl & Weyer, 1993; Rosen, Mohs & Davies, 1984)
ADS = Allgemeine Depressions-Skala (Hautzinger & Bailer, 1993)
AKT = Alters-Konzentrations-Test (Gatterer, 1990)
Alertness = Untertest aus der TAP
AVLT = Auditory Verbal Learning Test (Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001; Heubrock, 1992; Rey, 1964)
BCRS = Brief Cognitive Rating Scale (Ihl & Frölich, 1991)
Benennen = Untertest aus dem AAT
BDI = Beck-Depressions-Inventar (Hautzinger, Bailer, Worall & Keller, 1994)
BEHAVE-AD (Reisberg et al., 1987)
Benton = Benton Visual Retention Test (Benton-Sivan & Spreen, 1996)
Berühmte Gesichter erkennen (vgl. Albert, Butters & Brandt, 1981; Butters & Albert, 1982)
CDR = Clinical Dementia Rating (Morris, 1993)
CVLT = California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987; Ilmberger, 1988)
d2 = Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Brickenkamp, 1981)
DemTect, Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenz-Diagnostik (Calabrese & Kessler, 2000)
FAST = Functional Assessment Staging (Ihl & Frölich, 1991)
GDS = Global Deterioration Scale (Ihl & Frölich, 1991)
Gemeinsamkeiten = Untertest aus dem HAWIE-R
Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1983)
Geteilte Aufmerksamkeit = Untertest der TAP
GNL = Gesichter-Namen-Lerntest (Schuri & Benz, 2000)
HAMD = Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960)
HAWIE-R = Hamburg Wechsler Intelligenz Test für Erwachsene - Revision (Tewes, 1991)
IADL = Instrumental Activities of Daily Living Scale IADL (Lawton & Brody, 1969)
Labyrinth-Test, z.B. Version dem NAI
LPS 50+ = Leistungsprüfsystem für 50-90jährige LPS 50+ (Sturm, Willmes & Horn, 1993)
MADRS = Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (Montgomery & Åsberg, 1979)
Mattis = Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976, 1988)
mWCST = Modified Wisconsin Card Sorting Test (Nelson, 1976)
MMSE = Mini Mental State Examination (Folstein et al., 1975)
Mosaiktest, z.B. Version aus dem HAWIE-R oder dem WIP
MWT = Mehrfachwahl-Wortschatz-Test, Form A (Lehrl, Merz, Erzigkeit & Galster, 1974) oder B (Lehrl, 1977)
NAI = Nürnberger-Alters-Inventar (Oswald & Fleischmann, 1995)
NOSGER = Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (Spiegel et al., 1991)
OME = Fuld Object-Memory Evaluation (Fuld, 1981)
PSMS = Physical Self Maintenance Scale (Philadelphia Geriatric Center, 1988)
RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (Randolph, Tierney, Mohr & Chase, 1998)
RBMT = Rivermead Behavioural Memory Test (Wilson, Cockburn & Baddeley, 1985)
Rey-Osterrieth = Rey-Osterrieth Complex Figure (Osterrieth, 1944; Rey, 1941)
RWT = Regensburger Wortflüssigkeits-Test (Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000)
SIDAM = Strukturiertes Interview zur Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarktdemenz und Demenzen anderer Ätiologie (Zaudig & Hiller, 1991; Zaudig et al., 1991)
SKT = Syndrom-Kurztest (Erzigkeit, 1992)
Sprachverständnis = Untertest aus dem AAT
SRT = Selective Reminding Test (Buschke, 1973; Buschke & Fuld, 1974)
Stroop = Stroop Test (Stroop, 1935), z.B. Farb-Wort-Test aus dem NAI und von Bäumlner (1985)
Textpassage = Textpassage lernen, z.B. Logisches Gedächtnis (Untertest aus der WMS)
TAP = Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung TAP (Zimmermann & Fimm, 1994)
Token-Test (Orgass, 1982)
TMT = Trail Making Test A & B (Reitan, 1958)
Turm von Hanoi (Simon, 1975)
Uhrentest: z.B. Scoringssysteme nach Thalmann et al. (1997, 2002), nach Watson, Arfken & Birge (1993), nach Shulman, Sheldetsky & Silver (1986) oder nach Royall, Cordes & Polk (1998)
Urteilsvermögen (vgl. Wechsler, 1981)
Verbale Flüssigkeit, semantisch: z.B. RWT oder Supermarktaufgabe aus DemTect oder Demenztest (Kessler, Denzler & Markowitsch, 1988)
Verbale Flüssigkeit, phonematisch: z.B. RWT oder FAS-Test (Benton & Hamsher, 1989)
Verbale Paarerkenntung = Untertest aus der WMS
Visuelle Merkspanne = Untertest aus der WMS

Visuelles Scanning = Untertest der TAP

Visuelle Wiedergabe = Untertests aus der WMS

VOSP = Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung (Warrington, James, Beckers, & Canavan, 1992)

WIP= Reduzierter Wechsler-Intelligenztest (Dahl, 1972)

WMS = Wechsler Memory Scale (Härting et al., 2000)

Wortliste lernen, z.B. Wortliste aus dem NAI oder Delayed Recall nach Schnider (1997)

WST = Wortschatztest, z.B. Version von Schmidt & Metzler (1992)

Zahlen Nachsprechen, z.B. Versionen aus dem NAI oder der WMS

Zahlen-Symbol-Test, z.B. Version aus der NAI

ZVT = Zahlen-Verbindungs-Test, z.B. aus dem NAI oder dem HAWIE-R

5-Punkt-Test (Regard, Strauss & Knapp, 1982)

Anhang D

Tabelle D.1

Deskriptive Angaben zu den CERAD-NP Rohwerten.

Diagnosegruppe	Verbale Flüssigkeit				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	21.33	21	5.52	8 - 39
DAT	150	11.23	11	4.55	3 - 23
VAD	25	10.80	10	4.92	3 - 22
MIX	25	12.12	12	5.07	5 - 22
FTD	9	10.11	8	5.86	5 - 23
DLB	5	10.80	11	3.03	7 - 15
DEP	34	17.41	17	5.93	8 - 30
LKS	120	17.59	17	6.48	3 - 39
	Mod. Boston Naming Test				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	14.04	14	1.13	7 - 15
DAT	150	11.71	12	2.71	4 - 15
VAD	25	12.96	13	1.67	9 - 15
MIX	25	11.36	12	2.36	6 - 15
FTD	9	11.67	12	2.78	6 - 15
DLB	5	11.60	11	3.44	7 - 15
DEP	34	13.94	14	1.35	10 - 15
LKS	120	13.89	14	1.26	9 - 15
	Wortliste Gedächtnis Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	20.13	20	3.67	10 - 30
DAT	150	12.08	12.5	4.48	1 - 24
VAD	25	12.76	12	3.84	6 - 20
MIX	25	11.84	12	4.02	4 - 21
FTD	9	14.44	14	4.82	8 - 24
DLB	5	13.80	14	6.42	4 - 22
DEP	34	20.00	20	4.10	9 - 28
LKS	120	17.49	18	4.00	7 - 30
	Wortliste Abrufen				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	6.89	7	1.96	0 - 10
DAT	150	2.25	2	2.11	0 - 10
VAD	25	2.64	2	2.10	0 - 7
MIX	25	1.96	2	1.65	0 - 5
FTD	9	3.78	4	2.22	0 - 7
DLB	5	2.60	3	2.51	0 - 5
DEP	34	6.15	6.5	2.83	0 - 10
LKS	120	5.03	5	2.50	0 - 10

Tabelle D.1 (Fortsetzung)

Diagnosegruppe	Intrusionen Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	0.79	0	1.42	0 - 11
DAT	150	2.09	1	3.06	0 - 22
VAD	25	1.20	1	1.29	0 - 4
MIX	25	1.44	0	2.71	0 - 10
FTD	9	1.56	2	1.42	0 - 4
DLB	5	0.60	1	0.55	0 - 1
DEP	34	0.53	0	0.86	0 - 3
LKS	120	1.23	0	2.42	0 - 16
	Wortliste Savings				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	86.21	87.5	20.32	0 - 150.0
DAT	150	43.49	41.4	41.97	0 - 300.0
VAD	25	47.01	50.0	31.93	0 - 125.0
MIX	25	38.54	42.9	30.71	0 - 100.0
FTD	9	54.60	66.7	25.77	0 - 83.3
DLB	5	37.78	50.0	36.73	0 - 83.3
DEP	34	75.30	84.5	29.72	0 - 116.7
LKS	120	67.46	71.4	28.71	0 - 133.3
	Diskriminabilität				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	97.00	100	4.86	75 - 100
DAT	150	82.87	85	11.99	50 - 100
VAD	25	84.60	85	11.98	55 - 100
MIX	25	81.80	85	13.14	55 - 100
FTD	9	83.33	85	13.69	60 - 100
DLB	5	87.00	85	10.37	75 - 100
DEP	34	95.00	100	6.96	75 - 100
LKS	120	92.92	95	8.85	60 - 100
	Konstruktive Praxis Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	10.42	11	0.86	6 - 11
DAT	150	9.07	10	2.03	2 - 11
VAD	25	9.28	10	1.49	7 - 11
MIX	25	8.60	9	1.94	4 - 11
FTD	9	7.67	9	3.50	1 - 11
DLB	5	8.20	8	2.77	5 - 11
DEP	34	10.06	11	1.39	6 - 11
LKS	120	10.03	10.5	1.29	5 - 11

Tabelle D.1 (Fortsetzung)

Diagnosegruppe	Konstruktive Praxis Abrufen Total				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	8.94	10	2.18	2 - 11
DAT	150	3.03	3	2.79	0 - 11
VAD	25	4.04	4	3.01	0 - 11
MIX	25	2.08	2	1.96	0 - 6
FTD	9	5.78	6	3.90	0 - 11
DLB	5	3.40	3	3.78	0 - 9
DEP	34	7.44	8	3.11	0 - 11
LKS	120	7.22	8	3.19	0 - 11

Diagnosegruppe	Konstruktive Praxis Savings				
	<i>n</i>	Mittelwert	Median	<i>SD</i>	<i>Min - Max</i>
NC	614	85.69	90.9	19.83	18.2 - 142.9
DAT	150	32.65	28.6	29.07	0 - 37.5
VAD	25	44.42	36.4	32.22	0 - 110.0
MIX	25	24.63	22.2	25.24	0 - 80.0
FTD	9	72.38	66.7	34.98	0 - 111.1
DLB	5	35.45	45.5	35.27	0 - 81.8
DEP	34	73.23	78.0	28.16	0 - 114.3
LKS	120	70.96	76.4	30.08	0 - 128.6

Tabelle D.2
 Pearson Interkorrelationen zwischen den CERAD-NP Skalen (z-Werte) in der Normpopulation (N=614).

	Verbale Flüssigkeit	Boston Naming Test	MMSE	Wortliste Gedächtnis	Wortliste Abrufen	Wortliste Intrusionen	Wortliste Savings	Diskrimi- nabilität	Konstruktive Praxis	Konstr. Praxis Abrufen	Konstr. Praxis Savings
Verbale Flüssigkeit	1.00	0.20	0.13	0.19	0.17	-0.03	0.07	0.07	0.12	0.06	0.01
Boston Naming Test	0.20	1.00	0.19	0.10	0.19	0.09	0.14	0.09	0.11	0.15	0.12
MMSE	0.13	0.19	1.00	0.25	0.26	0.11	0.14	0.15	0.12	0.11	0.06
Wortliste Gedächtnis	0.19	0.10	0.25	1.00	0.65	0.21	0.20	0.34	0.11	0.19	0.14
Wortliste Abrufen	0.17	0.19	0.26	0.65	1.00	0.29	0.77	0.47	0.06	0.15	0.13
Intrusionen	-0.03	0.09	0.11	0.21	0.29	1.00	0.27	0.19	0.02	0.08	0.07
Wortliste Savings	0.07	0.14	0.14	0.20	0.77	0.27	1.00	0.39	0.01	0.07	0.08
Diskriminabilität	0.07	0.09	0.15	0.34	0.47	0.19	0.39	1.00	0.04	0.10	0.09
Konstruktive Praxis	0.12	0.11	0.12	0.11	0.06	0.02	0.01	0.04	1.00	0.29	-0.11
Konstr. Praxis Abrufen	0.06	0.15	0.11	0.19	0.15	0.08	0.07	0.10	0.29	1.00	0.89
Konstr. Praxis Savings	0.01	0.12	0.06	0.14	0.13	0.07	0.08	0.09	-0.11	0.89	1.00

Tabelle D.3

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' (n=614) und 'DAT-Patienten' (n=150) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.
Schritt 1	z_vf	-1.373	0.249	30.394	1	0.000
	z_bnt	-0.097	0.153	0.401	1	0.527
	z_wg	-0.453	0.277	2.679	1	0.102
	z_wa	-0.676	0.513	1.737	1	0.187
	z_intru	-0.171	0.180	0.902	1	0.342
	z_wgsave	-0.024	0.256	0.009	1	0.925
	z_diskri	-0.383	0.185	4.292	1	0.038
	z_kp	0.079	0.232	0.115	1	0.735
	z_kpab	-1.412	0.771	3.355	1	0.067
	z_kpsave	0.138	0.700	0.039	1	0.843
	Konstante	-5.440	0.490	123.409	1	0.000
Schritt 2	z_vf	-1.370	0.247	30.804	1	0.000
	z_bnt	-0.098	0.153	0.410	1	0.522
	z_wg	-0.437	0.222	3.889	1	0.049
	z_wa	-0.716	0.277	6.661	1	0.010
	z_intru	-0.170	0.180	0.896	1	0.344
	z_diskri	-0.383	0.185	4.289	1	0.038
	z_kp	0.077	0.232	0.111	1	0.739
	z_kpab	-1.407	0.771	3.336	1	0.068
	z_kpsave	0.136	0.701	0.038	1	0.846
	Konstante	-5.446	0.486	125.573	1	0.000
	Schritt 3	z_vf	-1.372	0.247	30.963	1
z_bnt		-0.094	0.151	0.384	1	0.535
z_wg		-0.439	0.222	3.923	1	0.048
z_wa		-0.712	0.277	6.626	1	0.010
z_intru		-0.172	0.180	0.913	1	0.339
z_diskri		-0.386	0.184	4.388	1	0.036
z_kp		0.046	0.163	0.078	1	0.780
z_kpab		-1.265	0.224	31.822	1	0.000
Konstante		-5.436	0.482	127.293	1	0.000
Schritt 4		z_vf	-1.362	0.244	31.234	1
	z_bnt	-0.088	0.150	0.343	1	0.558
	z_wg	-0.439	0.222	3.926	1	0.048
	z_wa	-0.712	0.275	6.674	1	0.010
	z_intru	-0.176	0.179	0.960	1	0.327
	z_diskri	-0.387	0.184	4.423	1	0.035
	z_kpab	-1.255	0.221	32.217	1	0.000
	Konstante	-5.431	0.481	127.664	1	0.000

Tabelle D.3 (Fortsetzung)

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 5	z_vf	-1.380	0.241	32.741	1	0.000
	z_wg	-0.453	0.220	4.248	1	0.039
	z_wa	-0.720	0.274	6.909	1	0.009
	z_intru	-0.182	0.178	1.040	1	0.308
	z_diskri	-0.394	0.183	4.648	1	0.031
	z_kpab	-1.256	0.220	32.588	1	0.000
	Konstante	-5.441	0.480	128.224	1	0.000
Schritt 6	z_vf	-1.350	0.237	32.420	1	0.000
	z_wg	-0.480	0.219	4.820	1	0.028
	z_wa	-0.738	0.274	7.282	1	0.007
	z_diskri	-0.398	0.183	4.759	1	0.029
	z_kpab	-1.268	0.220	33.285	1	0.000
	Konstante	-5.412	0.476	129.132	1	0.000

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Schema für Tabelle D.4

Diagnosegruppe	aufgrund des Regressionsmodells vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit	
	NC	DAT
NC	a	b
DAT	c	d

Tabelle D.4

Mittelwerte in den CERAD-NP Variablen und Mittelwertsvergleiche der richtig vs. falsch klassifizierten Kontrollpersonen und Alzheimerpatienten (Klassifizierung aufgrund des logistischen Regressionsmodells).

	a (n=601) M	c (n=19) M	b (n=13) M	d (n=131) M	a vs. b	c vs. d
z_vf	0.03 (0.98)	-0.93 (1.02)	-1.34 (0.75)	-1.81 (0.91)	$t(612) = 5.01^*$	$t(148) = 3.90^*$
z_bnt	0.00 (0.98)	-0.44 (1.45)	-0.55 (1.50)	-1.43 (1.53)	$t(12.2^a) = 1.32$	$t(148) = 2.67^*$
z_wg	0.03 (0.98)	-0.55 (1.08)	-1.36 (0.88)	-2.81 (1.31)	$t(612) = 5.08^*$	$t(148) = 7.14^*$
z_wa	0.03 (0.97)	-0.73 (0.91)	-1.81 (0.64)	-2.41 (0.85)	$t(612) = 6.80^*$	$t(148) = 7.98^*$
z_intru	0.01 (0.99)	-0.55 (1.02)	-0.50 (1.22)	-0.62 (1.17)	$t(612) = 1.84$	$t(148) = .23$
z_wgsave	0.03 (0.97)	-0.37 (1.10)	-1.58 (1.18)	-2.27 (2.11)	$t(612) = 5.91^*$	$t(40.7^a) = 6.05^*$
z_diskri	0.02 (0.97)	-0.53 (1.21)	-1.65 (1.10)	-2.25 (1.20)	$t(612) = 6.15^*$	$t(148) = 5.84^*$
z_kp	0.02 (1.00)	0.04 (1.11)	-0.25 (1.10)	-0.96 (1.52)	$t(612) = .98$	$t(148) = 2.76^*$
z_kpab	0.03 (0.98)	-0.67 (0.79)	-1.50 (0.58)	-2.05 (0.71)	$t(13.5^a) = 9.24^*$	$t(148) = 7.73^*$
z_kpsave	0.03 (0.98)	-0.61 (0.98)	-1.36 (0.72)	-1.85 (0.78)	$t(612) = 5.07^*$	$t(148) = 6.25^*$

Anmerkungen. In Klammern sind die Standardabweichungen aufgeführt.

z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

^a t-Werte und Freiheitsgrade bei ungleichen Varianzen.

* $p < .01$

Tabelle D.5

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' (n=614) und 'Demenzpatienten' (n=214) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 1	z_vf	-1.303	0.201	41.845	1	0.000
	z_bnt	-0.061	0.136	0.202	1	0.653
	z_wg	-0.481	0.234	4.241	1	0.039
	z_wa	-0.681	0.434	2.466	1	0.116
	z_intru	-0.168	0.155	1.184	1	0.277
	z_wgsave	-0.109	0.220	0.245	1	0.621
	z_diskri	-0.282	0.150	3.537	1	0.060
	z_kp	0.034	0.196	0.030	1	0.863
	z_kpab	-1.462	0.586	6.219	1	0.013
	z_kpsave	0.374	0.532	0.496	1	0.481
	Konstante	-4.734	0.385	150.973	1	0.000
Schritt 2	z_vf	-1.301	0.201	41.908	1	0.000
	z_bnt	-0.057	0.134	0.182	1	0.669
	z_wg	-0.481	0.234	4.227	1	0.040
	z_wa	-0.682	0.434	2.473	1	0.116
	z_intru	-0.170	0.154	1.218	1	0.270
	z_wgsave	-0.106	0.219	0.233	1	0.629
	z_diskri	-0.283	0.150	3.580	1	0.058
	z_kpab	-1.392	0.424	10.761	1	0.001
	z_kpsave	0.310	0.383	0.655	1	0.418
	Konstante	-4.729	0.384	151.882	1	0.000
	Schritt 3	z_vf	-1.310	0.199	43.142	1
z_wg		-0.482	0.234	4.257	1	0.039
z_wa		-0.690	0.433	2.542	1	0.111
z_intru		-0.176	0.154	1.308	1	0.253
z_wgsave		-0.105	0.218	0.233	1	0.629
z_diskri		-0.290	0.149	3.787	1	0.052
z_kpab		-1.404	0.424	10.949	1	0.001
z_kpsave		0.318	0.383	0.689	1	0.406
Konstante		-4.735	0.384	152.360	1	0.000
Schritt 4	z_vf	-1.302	0.198	43.100	1	0.000
	z_wg	-0.414	0.185	5.015	1	0.025
	z_wa	-0.868	0.230	14.180	1	0.000
	z_intru	-0.171	0.153	1.254	1	0.263
	z_diskri	-0.284	0.148	3.659	1	0.056
	z_kpab	-1.411	0.426	10.980	1	0.001
	z_kpsave	0.328	0.386	0.725	1	0.394
	Konstante	-4.760	0.382	155.586	1	0.000

Tabelle D.5 (Fortsetzung)

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 5	z_vf	-1.315	0.197	44.342	1	0.000
	z_wg	-0.421	0.185	5.183	1	0.023
	z_wa	-0.852	0.231	13.643	1	0.000
	z_intru	-0.161	0.152	1.116	1	0.291
	z_diskri	-0.287	0.148	3.730	1	0.053
	z_kpab	-1.087	0.179	36.794	1	0.000
	Konstante	-4.726	0.376	158.043	1	0.000
Schritt 6	z_vf	-1.296	0.195	43.945	1	0.000
	z_wg	-0.436	0.184	5.603	1	0.018
	z_wa	-0.869	0.230	14.253	1	0.000
	z_diskri	-0.293	0.148	3.926	1	0.048
	z_kpab	-1.088	0.179	37.058	1	0.000
	Konstante	-4.697	0.372	159.225	1	0.000

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Schema für Tabelle D.6

Diagnosegruppe	aufgrund des Regressionsmodells vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit	
	NC	DEM
NC	a	b
DEM	c	d

Anmerkung. DEM = Demenzpatienten.

Tabelle D.6

Mittelwerte in den CERAD-NP Variablen und Mittelwertsvergleiche der richtig vs. falsch klassifizierten Kontrollpersonen und Demenzpatienten (Klassifizierung aufgrund des logistischen Regressionsmodells).

	a (n=595) M	c (n=27) M	b (n=19) M	d (n=187) M	a vs. b	c vs. d
z_vf	0.04 (0.98)	-0.78 (0.99)	-1.30 (0.68)	-1.80 (0.92)	$t(20.4^a) = 8.32^*$	$t(212) = 5.34^*$
z_bnt	0.00 (0.98)	-0.26 (1.42)	-0.36 (1.42)	-1.38 (1.48)	$t(18.6^a) = 1.11$	$t(212) = 3.70^*$
z_wg	0.05 (0.97)	-0.50 (1.11)	-1.49 (0.84)	-2.71 (1.28)	$t(612) = 6.85^*$	$t(212) = 8.53^*$
z_wa	0.04 (0.96)	-0.70 (0.84)	-1.67 (0.61)	-2.34 (0.81)	$t(21.0^a) = 11.75^*$	$t(212) = 9.73^*$
z_intru	0.02 (0.99)	-0.48 (0.99)	-0.61 (1.11)	-0.51 (1.17)	$t(612) = 2.72^*$	$t(37.2^a) = .12$
z_wgsave	0.04 (0.96)	-0.41 (1.11)	-1.17 (1.30)	-2.23 (1.93)	$t(612) = 5.32^*$	$t(52.2^a) = 7.08^*$
z_diskri	0.03 (0.96)	-0.47 (1.24)	-1.45 (1.04)	-2.20 (1.24)	$t(612) = 6.60^*$	$t(212) = 6.77^*$
z_kp	0.02 (1.00)	-0.24 (1.11)	-0.16 (1.07)	-1.01 (1.52)	$t(612) = .77$	$t(41.8^a) = 3.21^*$
z_kpab	0.04 (0.98)	-0.57 (0.88)	-1.32 (0.72)	-1.98 (0.75)	$t(612) = 6.06^*$	$t(212) = 9.00^*$
z_kpsave	0.04 (0.98)	-0.42 (1.10)	-1.22 (0.77)	-1.76 (0.86)	$t(612) = 5.53^*$	$t(30.7^a) = 6.06^*$

Anmerkungen. In Klammern sind die Standardabweichungen aufgeführt.

z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

^a t-Werte und Freiheitsgrade bei ungleichen Varianzen.

* $p < .01$

Tabelle D.7

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' (n=150) und 'VAD-Patienten' (n=25) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 1	z_vf	-0.105	0.277	0.143	1	0.705
	z_bnt	0.321	0.160	4.035	1	0.045
	z_wg	-0.195	0.252	0.597	1	0.440
	z_wa	0.903	0.577	2.447	1	0.118
	z_intru	0.184	0.207	0.788	1	0.375
	z_wgsave	-0.390	0.276	1.986	1	0.159
	z_diskri	0.030	0.210	0.021	1	0.884
	z_kp	-0.063	0.219	0.082	1	0.775
	z_kpab	0.646	0.813	0.632	1	0.427
	z_kpsave	-0.231	0.725	0.102	1	0.750
	Konstante	-0.198	0.641	0.095	1	0.758
Schritt 2	z_vf	-0.113	0.272	0.171	1	0.679
	z_bnt	0.321	0.160	4.028	1	0.045
	z_wg	-0.190	0.250	0.579	1	0.447
	z_wa	0.921	0.563	2.676	1	0.102
	z_intru	0.184	0.207	0.791	1	0.374
	z_wgsave	-0.387	0.274	1.999	1	0.157
	z_kp	-0.063	0.219	0.082	1	0.775
	z_kpab	0.661	0.805	0.674	1	0.412
	z_kpsave	-0.242	0.721	0.113	1	0.737
	Konstante	-0.205	0.639	0.103	1	0.749
	Schritt 3	z_vf	-0.109	0.271	0.162	1
z_bnt		0.315	0.158	3.962	1	0.047
z_wg		-0.200	0.248	0.654	1	0.419
z_wa		0.909	0.560	2.631	1	0.105
z_intru		0.191	0.206	0.861	1	0.353
z_wgsave		-0.378	0.269	1.972	1	0.160
z_kpab		0.536	0.672	0.637	1	0.425
z_kpsave		-0.124	0.590	0.044	1	0.833
Konstante		-0.217	0.637	0.116	1	0.734
Schritt 4		z_vf	-0.094	0.261	0.130	1
	z_bnt	0.314	0.158	3.939	1	0.047
	z_wg	-0.189	0.242	0.611	1	0.434
	z_wa	0.881	0.547	2.599	1	0.107
	z_intru	0.190	0.206	0.849	1	0.357
	z_wgsave	-0.371	0.268	1.919	1	0.166
	z_kpab	0.406	0.265	2.345	1	0.126
	Konstante	-0.243	0.625	0.151	1	0.698

Tabelle D.7 (Fortsetzung)

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 5	z_bnt	0.310	0.157	3.886	1	0.049
	z_wg	-0.212	0.233	0.826	1	0.363
	z_wa	0.886	0.545	2.646	1	0.104
	z_intru	0.184	0.205	0.807	1	0.369
	z_wgsave	-0.372	0.268	1.934	1	0.164
	z_kpab	0.402	0.265	2.299	1	0.129
	Konstante	-0.146	0.562	0.068	1	0.795
Schritt 6	z_bnt	0.310	0.157	3.901	1	0.048
	z_wg	-0.220	0.235	0.875	1	0.350
	z_wa	0.895	0.546	2.682	1	0.102
	z_wgsave	-0.389	0.268	2.100	1	0.147
	z_kpab	0.417	0.265	2.484	1	0.115
	Konstante	-0.245	0.550	0.198	1	0.656
	Schritt 7	z_bnt	0.292	0.157	3.461	1
z_wa		0.564	0.404	1.950	1	0.163
z_wgsave		-0.279	0.241	1.334	1	0.248
z_kpab		0.360	0.254	2.017	1	0.156
Konstante		-0.317	0.533	0.353	1	0.552
Schritt 8	z_bnt	0.296	0.155	3.634	1	0.057
	z_wa	0.160	0.229	0.488	1	0.485
	z_kpab	0.369	0.252	2.155	1	0.142
	Konstante	-0.580	0.496	1.368	1	0.242
Schritt 9	z_bnt	0.319	0.152	4.418	1	0.036
	z_kpab	0.442	0.230	3.677	1	0.055
	Konstante	-0.760	0.428	3.153	1	0.076

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Tabelle D.8

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' (n=150 und 'MIX-Patienten' (n=25) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 1	z_vf	0.552	0.278	3.950	1	0.047
	z_bnt	-0.100	0.165	0.363	1	0.547
	z_wg	-0.062	0.248	0.062	1	0.804
	z_wa	0.218	0.617	0.125	1	0.724
	z_intru	0.499	0.208	5.741	1	0.017
	z_wgsave	-0.035	0.250	0.019	1	0.889
	z_diskri	-0.011	0.209	0.003	1	0.957
	z_kp	-0.178	0.199	0.796	1	0.372
	z_kpab	-0.403	0.966	0.174	1	0.676
	z_kpsave	0.089	0.906	0.010	1	0.922
	Konstante	-1.529	0.832	3.374	1	0.066
Schritt 2	z_vf	0.553	0.277	3.973	1	0.046
	z_bnt	-0.099	0.164	0.360	1	0.548
	z_wg	-0.064	0.245	0.067	1	0.795
	z_wa	0.209	0.595	0.124	1	0.725
	z_intru	0.500	0.208	5.775	1	0.016
	z_wgsave	-0.034	0.250	0.018	1	0.892
	z_kp	-0.178	0.199	0.797	1	0.372
	z_kpab	-0.403	0.966	0.174	1	0.677
	z_kpsave	0.087	0.906	0.009	1	0.923
	Konstante	-1.526	0.831	3.377	1	0.066
	Schritt 3	z_vf	0.545	0.266	4.207	1
z_bnt		-0.097	0.163	0.352	1	0.553
z_wg		-0.065	0.245	0.069	1	0.793
z_wa		0.220	0.589	0.140	1	0.709
z_intru		0.499	0.208	5.768	1	0.016
z_wgsave		-0.037	0.249	0.022	1	0.883
z_kp		-0.188	0.169	1.232	1	0.267
z_kpab		-0.315	0.323	0.950	1	0.330
Konstante		-1.514	0.824	3.378	1	0.066
Schritt 4		z_vf	0.548	0.265	4.284	1
	z_bnt	-0.099	0.163	0.367	1	0.544
	z_wg	-0.047	0.214	0.048	1	0.827
	z_wa	0.145	0.302	0.230	1	0.631
	z_intru	0.502	0.206	5.940	1	0.015
	z_kp	-0.189	0.169	1.247	1	0.264
	z_kpab	-0.318	0.322	0.975	1	0.323
	Konstante	-1.562	0.763	4.188	1	0.041

Tabelle D.8 (Fortsetzung)

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 5	z_vf	0.528	0.247	4.555	1	0.033
	z_bnt	-0.105	0.161	0.421	1	0.517
	z_wa	0.108	0.253	0.182	1	0.669
	z_intru	0.498	0.205	5.911	1	0.015
	z_kp	-0.195	0.167	1.374	1	0.241
	z_kpab	-0.319	0.321	0.988	1	0.320
	Konstante	-1.574	0.762	4.263	1	0.039
Schritt 6	z_vf	0.545	0.244	4.999	1	0.025
	z_bnt	-0.095	0.160	0.356	1	0.551
	z_intru	0.488	0.202	5.815	1	0.016
	z_kp	-0.188	0.166	1.288	1	0.256
	z_kpab	-0.293	0.317	0.854	1	0.356
	Konstante	-1.715	0.697	6.055	1	0.014
Schritt 7	z_vf	0.518	0.239	4.679	1	0.031
	z_intru	0.496	0.202	6.014	1	0.014
	z_kp	-0.210	0.163	1.664	1	0.197
	z_kpab	-0.299	0.316	0.896	1	0.344
	Konstante	-1.657	0.690	5.772	1	0.016
Schritt 8	z_vf	0.499	0.241	4.297	1	0.038
	z_intru	0.488	0.201	5.879	1	0.015
	z_kp	-0.246	0.162	2.309	1	0.129
	Konstante	-1.144	0.407	7.900	1	0.005
Schritt 9	z_vf	0.412	0.228	3.263	1	0.071
	z_intru	0.487	0.202	5.821	1	0.016
	Konstante	-1.022	0.391	6.836	1	0.009

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Tabelle D.9

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'VAD-Patienten' (n=25) und 'MIX-Patienten' (n=25) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	
Schritt 1	z_vf	0.982	0.488	4.052	1	0.044	
	z_bnt	-0.618	0.309	4.013	1	0.045	
	z_wg	-0.020	0.512	0.001	1	0.970	
	z_wa	-0.248	1.572	0.025	1	0.874	
	z_intru	0.247	0.334	0.544	1	0.461	
	z_wgsave	0.228	0.626	0.133	1	0.715	
	z_diskri	0.045	0.319	0.020	1	0.888	
	z_kp	-0.211	0.349	0.365	1	0.546	
	z_kpab	-0.789	1.800	0.192	1	0.661	
	z_kpsave	-0.328	1.615	0.041	1	0.839	
	Konstante	-1.277	1.623	0.619	1	0.431	
Schritt 2	z_vf	0.975	0.448	4.745	1	0.029	
	z_bnt	-0.616	0.304	4.108	1	0.043	
	z_wa	-0.292	1.079	0.073	1	0.787	
	z_intru	0.248	0.331	0.562	1	0.454	
	z_wgsave	0.244	0.477	0.261	1	0.610	
	z_diskri	0.042	0.306	0.018	1	0.892	
	z_kp	-0.212	0.348	0.371	1	0.542	
	z_kpab	-0.779	1.783	0.191	1	0.662	
	z_kpsave	-0.336	1.604	0.044	1	0.834	
	Konstante	-1.301	1.503	0.749	1	0.387	
	Schritt 3	z_vf	0.973	0.447	4.735	1	0.030
z_bnt		-0.613	0.303	4.078	1	0.043	
z_wa		-0.247	1.032	0.057	1	0.811	
z_intru		0.256	0.327	0.612	1	0.434	
z_wgsave		0.234	0.473	0.244	1	0.621	
z_kp		-0.210	0.348	0.364	1	0.546	
z_kpab		-0.780	1.788	0.190	1	0.663	
z_kpsave		-0.325	1.606	0.041	1	0.840	
Konstante		-1.295	1.505	0.741	1	0.389	
Schritt 4		z_vf	0.992	0.439	5.108	1	0.024
		z_bnt	-0.608	0.302	4.060	1	0.044
	z_wa	-0.308	0.997	0.095	1	0.757	
	z_intru	0.242	0.319	0.576	1	0.448	
	z_wgsave	0.253	0.465	0.296	1	0.586	
	z_kp	-0.170	0.288	0.350	1	0.554	
	z_kpab	-1.129	0.500	5.105	1	0.024	
	Konstante	-1.423	1.377	1.068	1	0.301	

Tabelle D.9 (Fortsetzung)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.
Schritt 5	z_vf	1.017	0.436	5.440	1	0.020
	z_bnt	-0.620	0.299	4.301	1	0.038
	z_intru	0.243	0.318	0.581	1	0.446
	z_wgsave	0.129	0.235	0.302	1	0.582
	z_kp	-0.193	0.280	0.478	1	0.490
	z_kpab	-1.172	0.480	5.955	1	0.015
	Konstante	-1.110	0.896	1.534	1	0.216
Schritt 6	z_vf	0.975	0.429	5.174	1	0.023
	z_bnt	-0.593	0.289	4.213	1	0.040
	z_intru	0.228	0.315	0.525	1	0.469
	z_kp	-0.209	0.276	0.573	1	0.449
	z_kpab	-1.097	0.459	5.719	1	0.017
	Konstante	-1.283	0.843	2.313	1	0.128
Schritt 7	z_vf	0.954	0.418	5.213	1	0.022
	z_bnt	-0.576	0.285	4.077	1	0.043
	z_kp	-0.245	0.268	0.834	1	0.361
	z_kpab	-1.132	0.451	6.306	1	0.012
	Konstante	-1.432	0.823	3.027	1	0.082
Schritt 8	z_vf	0.883	0.395	4.981	1	0.026
	z_bnt	-0.651	0.280	5.415	1	0.020
	z_kpab	-1.092	0.448	5.958	1	0.015
	Konstante	-1.312	0.816	2.583	1	0.108

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Tabelle D.10

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' (n=614) und 'DEP-Patienten' (n=34) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.
Schritt 1	z_vf	-0.783	0.212	13.651	1	0.000
	z_bnt	0.211	0.183	1.334	1	0.248
	z_wg	-0.054	0.303	0.032	1	0.859
	z_wa	-0.023	0.496	0.002	1	0.963
	z_intru	0.316	0.210	2.259	1	0.133
	z_wgsave	-0.439	0.365	1.442	1	0.230
	z_diskri	-0.142	0.197	0.520	1	0.471
	z_kp	-0.130	0.324	0.160	1	0.689
	z_kpab	0.233	0.838	0.077	1	0.781
	z_kpsave	-0.534	0.817	0.427	1	0.513
	Konstante	-3.472	0.258	181.121	1	0.000

Tabelle D.10 (Fortsetzung)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	
Schritt 2	z_vf	-0.784	0.212	13.709	1	0.000	
	z_bnt	0.210	0.182	1.336	1	0.248	
	z_wg	-0.064	0.204	0.099	1	0.753	
	z_intru	0.316	0.210	2.259	1	0.133	
	z_wgsave	-0.453	0.196	5.342	1	0.021	
	z_diskri	-0.143	0.196	0.538	1	0.463	
	z_kp	-0.130	0.324	0.160	1	0.689	
	z_kpab	0.234	0.838	0.078	1	0.780	
	z_kpsave	-0.535	0.817	0.429	1	0.513	
	Konstante	-3.471	0.258	181.669	1	0.000	
Schritt 3	z_vf	-0.782	0.212	13.664	1	0.000	
	z_bnt	0.212	0.182	1.361	1	0.243	
	z_wg	-0.059	0.204	0.083	1	0.773	
	z_intru	0.319	0.210	2.311	1	0.128	
	z_wgsave	-0.458	0.196	5.475	1	0.019	
	z_diskri	-0.146	0.196	0.556	1	0.456	
	z_kp	-0.054	0.183	0.088	1	0.767	
	z_kpsave	-0.314	0.191	2.700	1	0.100	
		Konstante	-3.471	0.257	181.934	1	0.000
Schritt 4	z_vf	-0.798	0.205	15.103	1	0.000	
	z_bnt	0.216	0.182	1.407	1	0.236	
	z_intru	0.312	0.208	2.243	1	0.134	
	z_wgsave	-0.460	0.196	5.497	1	0.019	
	z_diskri	-0.161	0.189	0.727	1	0.394	
	z_kp	-0.063	0.180	0.123	1	0.726	
	z_kpsave	-0.323	0.189	2.942	1	0.086	
		Konstante	-3.472	0.257	181.796	1	0.000
	Schritt 5	z_vf	-0.806	0.204	15.627	1	0.000
z_bnt		0.210	0.181	1.350	1	0.245	
z_intru		0.317	0.208	2.324	1	0.127	
z_wgsave		-0.467	0.196	5.665	1	0.017	
z_diskri		-0.170	0.187	0.820	1	0.365	
z_kpsave		-0.321	0.189	2.879	1	0.090	
		Konstante	-3.476	0.258	181.724	1	0.000
Schritt 6	z_vf	-0.815	0.204	15.963	1	0.000	
	z_bnt	0.203	0.181	1.248	1	0.264	
	z_intru	0.307	0.208	2.182	1	0.140	
	z_wgsave	-0.545	0.176	9.574	1	0.002	
	z_kpsave	-0.339	0.188	3.255	1	0.071	
		Konstante	-3.468	0.258	181.386	1	0.000
Schritt 7	z_vf	-0.790	0.202	15.242	1	0.000	
	z_intru	0.330	0.206	2.568	1	0.109	
	z_wgsave	-0.515	0.173	8.821	1	0.003	
	z_kpsave	-0.317	0.186	2.917	1	0.088	
		Konstante	-3.458	0.257	180.573	1	0.000

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Tabelle D.11

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'Kontrollpersonen' (n=614) und 'LKS-Patienten' (n=120) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	
Schritt 1	z_vf	-0.506	0.122	17.193	1	0.000	
	z_bnt	0.151	0.113	1.770	1	0.183	
	z_wg	-0.562	0.188	8.908	1	0.003	
	z_wa	0.136	0.308	0.196	1	0.658	
	z_intru	0.107	0.115	0.856	1	0.355	
	z_wgsave	-0.564	0.217	6.743	1	0.009	
	z_diskri	-0.061	0.113	0.290	1	0.590	
	z_kp	-0.145	0.174	0.694	1	0.405	
	z_kpab	-0.288	0.399	0.519	1	0.471	
	z_kpsave	-0.035	0.379	0.009	1	0.925	
	Konstante	-2.337	0.152	237.384	1	0.000	
Schritt 2	z_vf	-0.506	0.122	17.201	1	0.000	
	z_bnt	0.150	0.113	1.767	1	0.184	
	z_wg	-0.560	0.188	8.916	1	0.003	
	z_wa	0.134	0.307	0.191	1	0.662	
	z_intru	0.107	0.115	0.861	1	0.353	
	z_wgsave	-0.564	0.217	6.737	1	0.009	
	z_diskri	-0.061	0.113	0.291	1	0.590	
	z_kp	-0.133	0.110	1.460	1	0.227	
	z_kpab	-0.323	0.119	7.443	1	0.006	
	Konstante	-2.338	0.152	237.563	1	0.000	
	Schritt 3	z_vf	-0.501	0.121	17.036	1	0.000
z_bnt		0.153	0.113	1.850	1	0.174	
z_wg		-0.501	0.129	15.145	1	0.000	
z_intru		0.107	0.115	0.858	1	0.354	
z_wgsave		-0.484	0.114	17.943	1	0.000	
z_diskri		-0.053	0.112	0.223	1	0.637	
z_kp		-0.133	0.110	1.463	1	0.226	
z_kpab		-0.325	0.118	7.529	1	0.006	
Konstante		-2.342	0.152	238.330	1	0.000	
Schritt 4		z_vf	-0.501	0.121	17.067	1	0.000
		z_bnt	0.151	0.113	1.791	1	0.181
	z_wg	-0.516	0.124	17.302	1	0.000	
	z_intru	0.104	0.115	0.815	1	0.367	
	z_wgsave	-0.503	0.107	22.228	1	0.000	
	z_kp	-0.133	0.110	1.474	1	0.225	
	z_kpab	-0.329	0.118	7.759	1	0.005	
	Konstante	-2.342	0.152	238.046	1	0.000	
	Schritt 5	z_vf	-0.516	0.120	18.425	1	0.000
		z_bnt	0.158	0.112	1.975	1	0.160
		z_wg	-0.496	0.121	16.753	1	0.000
z_wgsave		-0.488	0.105	21.637	1	0.000	
z_kp		-0.136	0.109	1.542	1	0.214	
z_kpab		-0.324	0.118	7.561	1	0.006	
Konstante		-2.341	0.152	237.709	1	0.000	

Tabelle D.11 (Fortsetzung)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.
Schritt 6	z_vf	-0.528	0.120	19.377	1	0.000
	z_bnt	0.155	0.112	1.902	1	0.168
	z_wg	-0.487	0.121	16.313	1	0.000
	z_wgsave	-0.485	0.105	21.293	1	0.000
	z_kpab	-0.360	0.113	10.085	1	0.001
	Konstante	-2.329	0.151	239.359	1	0.000
Schritt 7	z_vf	-0.504	0.118	18.133	1	0.000
	z_wg	-0.492	0.120	16.718	1	0.000
	z_wgsave	-0.466	0.103	20.453	1	0.000
	z_kpab	-0.343	0.112	9.350	1	0.002
	Konstante	-2.323	0.150	239.421	1	0.000

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Tabelle D.12

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DEP-Patienten' (n=34) und 'LKS-Patienten' (n=120) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		B	S.E.	Wald	df	Sig.
Schritt 1	z_vf	0.244	0.203	1.445	1	0.229
	z_bnt	-0.026	0.198	0.017	1	0.897
	z_wg	-0.456	0.316	2.088	1	0.148
	z_wa	0.054	0.494	0.012	1	0.913
	z_intru	-0.282	0.211	1.795	1	0.180
	z_wgsave	-0.177	0.347	0.261	1	0.610
	z_diskri	0.065	0.200	0.104	1	0.747
	z_kp	0.136	0.292	0.217	1	0.641
	z_kpab	-0.543	0.687	0.623	1	0.430
	z_kpsave	0.547	0.673	0.661	1	0.416
Konstante	1.092	0.272	16.091	1	0.000	
Schritt 2	z_vf	0.248	0.200	1.547	1	0.214
	z_bnt	-0.026	0.198	0.017	1	0.896
	z_wg	-0.432	0.223	3.760	1	0.052
	z_intru	-0.285	0.208	1.876	1	0.171
	z_wgsave	-0.146	0.189	0.592	1	0.442
	z_diskri	0.069	0.195	0.126	1	0.722
	z_kp	0.137	0.291	0.223	1	0.637
	z_kpab	-0.547	0.686	0.635	1	0.426
	z_kpsave	0.548	0.673	0.664	1	0.415
	Konstante	1.093	0.272	16.126	1	0.000

Tabelle D.12 (Fortsetzung)

		B	S.E.	Wald	df	Sig.
Schritt 3	z_vf	0.245	0.198	1.529	1	0.216
	z_wg	-0.433	0.222	3.782	1	0.052
	z_intru	-0.284	0.208	1.868	1	0.172
	z_wgsave	-0.148	0.188	0.615	1	0.433
	z_diskri	0.068	0.195	0.123	1	0.726
	z_kp	0.140	0.291	0.232	1	0.630
	z_kpab	-0.551	0.687	0.643	1	0.423
	z_kpsave	0.550	0.675	0.664	1	0.415
	Konstante	1.089	0.270	16.238	1	0.000
Schritt 4	z_vf	0.239	0.197	1.481	1	0.224
	z_wg	-0.412	0.214	3.696	1	0.055
	z_intru	-0.282	0.208	1.834	1	0.176
	z_wgsave	-0.121	0.173	0.496	1	0.481
	z_kp	0.157	0.288	0.297	1	0.586
	z_kpab	-0.575	0.685	0.705	1	0.401
	z_kpsave	0.574	0.671	0.730	1	0.393
	Konstante	1.081	0.268	16.215	1	0.000
	Schritt 5	z_vf	0.229	0.195	1.381	1
z_wg		-0.406	0.213	3.624	1	0.057
z_intru		-0.286	0.208	1.895	1	0.169
z_wgsave		-0.106	0.170	0.392	1	0.531
z_kpab		-0.286	0.410	0.487	1	0.485
z_kpsave		0.306	0.432	0.501	1	0.479
Konstante		1.074	0.268	16.060	1	0.000
Schritt 6		z_vf	0.224	0.195	1.319	1
	z_wg	-0.434	0.209	4.297	1	0.038
	z_intru	-0.294	0.207	2.015	1	0.156
	z_kpab	-0.271	0.410	0.438	1	0.508
	z_kpsave	0.264	0.428	0.380	1	0.537
	Konstante	1.122	0.259	18.778	1	0.000
Schritt 7	z_vf	0.217	0.194	1.255	1	0.263
	z_wg	-0.419	0.208	4.075	1	0.044
	z_intru	-0.291	0.207	1.974	1	0.160
	z_kpab	-0.044	0.182	0.058	1	0.810
	Konstante	1.125	0.258	18.961	1	0.000
Schritt 8	z_vf	0.218	0.194	1.258	1	0.262
	z_wg	-0.435	0.197	4.897	1	0.027
	z_intru	-0.293	0.207	2.005	1	0.157
	Konstante	1.139	0.253	20.324	1	0.000
Schritt 9	z_wg	-0.357	0.183	3.804	1	0.051
	z_intru	-0.285	0.206	1.921	1	0.166
	Konstante	1.022	0.224	20.794	1	0.000
Schritt 10	z_wg	-0.381	0.182	4.366	1	0.037
	Konstante	1.000	0.222	20.385	1	0.000

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Tabelle D.13

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' (n=150) und 'LKS-Patienten' (n=120) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>	
Schritt 1	z_vf	0.393	0.185	4.515	1	0.034	
	z_bnt	0.476	0.135	12.386	1	0.000	
	z_wg	0.136	0.202	0.451	1	0.502	
	z_wa	0.450	0.422	1.138	1	0.286	
	z_intru	0.242	0.148	2.698	1	0.100	
	z_wgsave	-0.224	0.215	1.091	1	0.296	
	z_diskri	0.240	0.158	2.297	1	0.130	
	z_kp	-0.060	0.169	0.124	1	0.725	
	z_kpab	1.214	0.577	4.431	1	0.035	
	z_kpsave	-0.418	0.534	0.613	1	0.434	
	Konstante	2.738	0.417	43.183	1	0.000	
Schritt 2	z_vf	0.396	0.185	4.607	1	0.032	
	z_bnt	0.471	0.134	12.284	1	0.000	
	z_wg	0.134	0.202	0.441	1	0.507	
	z_wa	0.438	0.420	1.089	1	0.297	
	z_intru	0.244	0.147	2.747	1	0.097	
	z_wgsave	-0.218	0.213	1.048	1	0.306	
	z_diskri	0.238	0.158	2.282	1	0.131	
	z_kpab	1.087	0.450	5.844	1	0.016	
	z_kpsave	-0.302	0.422	0.513	1	0.474	
	Konstante	2.726	0.414	43.444	1	0.000	
	Schritt 3	z_vf	0.416	0.183	5.194	1	0.023
z_bnt		0.484	0.132	13.413	1	0.000	
z_wa		0.612	0.333	3.371	1	0.066	
z_intru		0.250	0.147	2.911	1	0.088	
z_wgsave		-0.284	0.188	2.270	1	0.132	
z_diskri		0.245	0.156	2.454	1	0.117	
z_kpab		1.138	0.448	6.460	1	0.011	
z_kpsave		-0.331	0.422	0.613	1	0.434	
Konstante		2.771	0.414	44.896	1	0.000	
Schritt 4		z_vf	0.450	0.178	6.377	1	0.012
		z_bnt	0.478	0.131	13.231	1	0.000
	z_wa	0.558	0.326	2.928	1	0.087	
	z_intru	0.256	0.146	3.057	1	0.080	
	z_wgsave	-0.276	0.189	2.139	1	0.144	
	z_diskri	0.256	0.156	2.712	1	0.100	
	z_kpab	0.822	0.185	19.696	1	0.000	
	Konstante	2.724	0.407	44.915	1	0.000	
	Schritt 5	z_vf	0.509	0.174	8.582	1	0.003
		z_bnt	0.479	0.131	13.330	1	0.000
		z_wa	0.184	0.201	0.839	1	0.360
z_intru		0.286	0.144	3.942	1	0.047	
z_diskri		0.272	0.152	3.206	1	0.073	
z_kpab		0.820	0.184	19.844	1	0.000	
Konstante		2.618	0.392	44.578	1	0.000	

Tabelle D.13 (Fortsetzung)

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 6	z_vf	0.550	0.167	10.857	1	0.001
	z_bnt	0.489	0.130	14.139	1	0.000
	z_intru	0.287	0.144	3.978	1	0.046
	z_diskri	0.355	0.122	8.425	1	0.004
	z_kpab	0.855	0.181	22.408	1	0.000
	Konstante	2.531	0.376	45.288	1	0.000

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.

Tabelle D.14

Statistische Kennzahlen der einzelnen Schritte der logistischen Regression zur Unterscheidung zwischen 'DAT-Patienten' (n=150) und 'DEP-Patienten' (n=34) anhand ihrer Leistungen in den CERAD-NP Skalen.

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 1	z_vf	0.340	0.329	1.067	1	0.302
	z_bnt	0.302	0.210	2.076	1	0.150
	z_wg	0.306	0.316	0.939	1	0.333
	z_wa	0.344	0.553	0.387	1	0.534
	z_intru	0.800	0.275	8.434	1	0.004
	z_wgsave	-0.174	0.335	0.271	1	0.603
	z_diskri	0.486	0.285	2.901	1	0.089
	z_kp	-0.415	0.324	1.646	1	0.199
	z_kpab	1.228	0.863	2.025	1	0.155
	z_kpsave	-0.466	0.771	0.366	1	0.545
	Konstante	1.440	0.561	6.574	1	0.010
Schritt 2	z_vf	0.358	0.329	1.181	1	0.277
	z_bnt	0.282	0.207	1.863	1	0.172
	z_wg	0.371	0.294	1.593	1	0.207
	z_wa	0.123	0.355	0.121	1	0.728
	z_intru	0.791	0.274	8.347	1	0.004
	z_diskri	0.457	0.279	2.677	1	0.102
	z_kp	-0.397	0.321	1.530	1	0.216
	z_kpab	1.180	0.854	1.912	1	0.167
	z_kpsave	-0.427	0.767	0.311	1	0.577
	Konstante	1.401	0.548	6.543	1	0.011
Schritt 3	z_vf	0.367	0.328	1.258	1	0.262
	z_bnt	0.298	0.203	2.154	1	0.142
	z_wg	0.410	0.273	2.262	1	0.133
	z_intru	0.799	0.274	8.507	1	0.004
	z_diskri	0.508	0.236	4.639	1	0.031
	z_kp	-0.386	0.319	1.467	1	0.226
	z_kpab	1.126	0.843	1.782	1	0.182
	z_kpsave	-0.366	0.753	0.236	1	0.627
	Konstante	1.362	0.530	6.610	1	0.010

Tabelle D.14 (Fortsetzung)

		<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig.</i>
Schritt 4	z_vf	0.397	0.322	1.523	1	0.217
	z_bnt	0.292	0.202	2.083	1	0.149
	z_wg	0.403	0.273	2.174	1	0.140
	z_intru	0.807	0.275	8.620	1	0.003
	z_diskri	0.495	0.234	4.466	1	0.035
	z_kp	-0.288	0.241	1.426	1	0.232
	z_kpab	0.744	0.282	6.948	1	0.008
	Konstante	1.358	0.525	6.686	1	0.010
Schritt 5	z_vf	0.328	0.311	1.116	1	0.291
	z_bnt	0.286	0.198	2.078	1	0.149
	z_wg	0.372	0.272	1.880	1	0.170
	z_intru	0.794	0.272	8.558	1	0.003
	z_diskri	0.443	0.226	3.844	1	0.050
	z_kpab	0.693	0.279	6.164	1	0.013
	Konstante	1.263	0.509	6.149	1	0.013
	Schritt 6	z_bnt	0.273	0.196	1.952	1
z_wg		0.520	0.240	4.704	1	0.030
z_intru		0.776	0.266	8.484	1	0.004
z_diskri		0.411	0.222	3.423	1	0.064
z_kpab		0.686	0.273	6.314	1	0.012
Konstante		0.997	0.424	5.522	1	0.019
Schritt 7	z_wg	0.624	0.225	7.674	1	0.006
	z_intru	0.763	0.261	8.508	1	0.004
	z_diskri	0.417	0.214	3.793	1	0.051
	z_kpab	0.693	0.267	6.742	1	0.009
	Konstante	0.951	0.409	5.399	1	0.020

Anmerkung. z_vf = z-Werte Verbale Flüssigkeit, z_bnt = z-Werte mod. Boston Naming Test, z_wg = z-Werte Wortliste Gedächtnis, z_wa = z-Werte Wortliste Abrufen, z_intru = z-Werte Intrusionen, z_wgsave = z-Werte Wortliste Savings, z_diskri = z-Werte Diskriminabilität, z_kp = z-Werte Konstruktive Praxis, z_kpab = z-Werte Konstruktive Praxis Abrufen, z_kpsave = z-Werte Konstruktive Praxis Savings.