

Aus der Abteilung Neurologie  
(Prof. Dr. med. M. Bähr)  
im Zentrum Neurologische Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

# ANALYSE NEUROPSYCHOLOGISCHER AUSFALLPROFILE BEI ZEREBRALER MIKROANGIOPATHIE

---

## INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Oliver Christian Hund

aus

Kassel

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

1. Berichterstatterin : Prof. Dr. med. Zerr

2. Berichterstatterin : Prof. Dr. rer. nat. Wilke

3. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Oktober 2013

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>VI</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>VII</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>VIII</i>
1. Einleitung	1
1.1 Demenz	1
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Der historische Hintergrund	2
1.1.2.1 Das griechisch-römische Zeitalter	2
1.1.2.2 Das Mittelalter	3
1.1.2.3 Die Renaissance	3
1.1.2.4 Das 18. und 19. Jahrhundert	4
1.1.2.5 Otto Binswanger und Alois Alzheimer	5
1.1.2.6 Die jüngere Geschichte der vaskulären Demenz	6
1.1.3 Die häufigsten Demenzerkrankungen	8
1.1.3.1 Alzheimerdemenz (AD)	8
1.1.3.2 Vaskuläre Demenz (VaD)	9
1.1.3.3 Mixed-Dementia (MD)	10
1.1.3.4 Leichte kognitive Beeinträchtigung – Mild Cognitive Impairment	11
1.2 Vaskuläre Enzephalopathie	13
1.2.1 Pathogenese	13
1.2.1.1 Zerebrale Mikroangiopathie	13
1.2.1.2 Zerebrale Makroangiopathie	16
1.2.2 Klinische Präsentation	17
1.2.2.1 Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)	17
1.2.2.2 Vascular Cognitive Impairment No Dementia (VCIND)	18
1.2.3 Diagnosekriterien	19
1.2.3.1 NINDS-AIREN	19
1.2.3.2 ADDTC	20
1.2.3.3 ICD-10	20
1.2.3.4 DSM-IV	21
1.2.3.5 Ischemic Score	21

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
1.2.4 Diagnostik	22
1.2.4.1 Bildgebung	22
1.2.4.2 Liquordiagnostik	23
1.2.4.3 Neuropsychologische Untersuchung	27
1.3 Fragestellung	28
2. Methoden und Untersuchungsgruppen	29
2.1 Studiendesign	29
2.2 Studienkriterien	29
2.3 Datenerhebung	30
2.3.1 Rekrutierung	30
2.3.2 Neuropsychologische Testung	30
2.3.3 Bildgebung	30
2.3.4 Liquordiagnostik	30
2.4 Verwendetes Material	31
2.4.1 Neuropsychologische Tests	31
2.4.1.1 CAMCOG und CAMCOG-Quotient	31
2.4.1.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)	32
2.4.1.3 Demtect	33
2.4.1.4 Clox-Test 1 und 2	33
2.4.1.5 Trailmaking Test A und B	33
2.4.1.6 Boston Naming Test	34
2.4.2 Neuroradiologische Beurteilung	34
2.5 Untersuchungsgruppen	35
2.6 Statistische Methoden	37



<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
3. Ergebnisse	38
3.1 Die Untersuchungsgruppen	38
3.1.1 Deskriptive Werte	38
3.1.1.1 Gruppe 1 (CSVD)	38
3.1.1.2 Gruppe 2 (CSVD+)	38
3.1.1.3 Kontrollgruppe	38
3.1.2 Vergleich der deskriptiven Werte	39
3.1.2.1 Alter	39
3.1.2.2 Ausbildungszeit	40
3.1.2.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)	40
3.1.2.4 Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC)	40
3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests	42
3.2.1 CAMCOG und CAMCOG-Quotient	42
3.2.1.1 Gesamtsumme	42
3.2.1.2 Orientierung	43
3.2.1.3 Sprache	43
3.2.1.4 Gedächtnis	44
3.2.1.5 Praxis	44
3.2.1.6 Rechnen/Aufmerksamkeit	45
3.2.1.7 Abstraktes Denken	45
3.2.1.8 Wahrnehmung	46
3.2.1.9 Exekutive Funktionen	46
3.2.1.10 CAMCOG-Quotient	47
3.2.2 Demtect	48
3.2.3 Clox-Test 1	49
3.2.4 Clox-Test 2	49
3.2.5 Trailmaking-Test A	51
3.2.6 Trailmaking-Test B	51
3.2.7 Boston Naming Test	53

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
3.3 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren	54
3.3.1 Einfluss des Alters	54
3.3.2 Einfluss der Ausbildungszeit	55
3.3.3 Einfluss der White Matter Lesions (Scale for ARWMC)	56
3.3.4 Einfluss des Geschlechts	57
3.3.5 Zusammenhang von Alter und White Matter Lesions	57
4. Diskussion	58
4.1 Interpretation und Kritik der Ergebnisse	58
4.1.1 Deskriptive Werte	58
4.1.1.1 Alter	58
4.1.1.2 Ausbildungszeit	58
4.1.1.3 Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC)	58
4.1.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests	59
4.1.2.1 CAMCOG und CAMCOG-Quotient	60
4.1.2.1.1 Gesamtsumme	60
4.1.2.1.2 Orientierung	61
4.1.2.1.3 Sprache	61
4.1.2.1.4 Gedächtnis	62
4.1.2.1.5 Praxis	63
4.1.2.1.6 Aufmerksamkeit/Rechnen	64
4.1.2.1.7 Abstraktes Denken	64
4.1.2.1.8 Wahrnehmung	65
4.1.2.1.9 Exekutive Funktionen	66
4.1.2.1.10 CAMCOG-Quotient	66
4.1.2.2 Demtect	68
4.1.2.3 Clox-Tests	68
4.1.2.4 Trailmaking-Tests	69
4.1.2.5 Boston Naming Test	69

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
4.1.3 Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit	71
4.1.3.1 Einflussfaktor Alter	71
4.1.3.2 Einflussfaktor Ausbildungszeit	72
4.1.3.3 Einflussfaktor White Matter Lesions	73
4.1.3.4 Einflussfaktor Geschlecht	74
4.2 Kritik der Methoden	74
4.2.1 Rekrutierung der Patienten	74
4.2.2 Datenerhebung, -verarbeitung und -auswertung	74
4.2.3 Stichproben	75
4.3 Konklusion und Schlussfolgerungen	75
4.3.1 Neuropsychologisches Profil und Differentialdiagnostik	75
4.3.1.1 Zu den Untersuchungsgruppen	75
4.3.1.2 Zur Kontrollgruppe	76
4.3.2 Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit	76
4.3.2.1 Zum Einfluss des Alters	76
4.3.2.2 Zum Einfluss der Ausbildungszeit	77
4.3.2.3 Zum Einfluss der White Matter Lesions	77
4.3.2.4 Zum Einfluss des Geschlechts	77
4.3.3 Neue Erkenntnisse aus dieser Arbeit	78
5. Zusammenfassung	79
6. Anhang: Daten, Einwilligungserklärungen, Tests	81
7. Literaturverzeichnis	120

<u>Tabelle</u>	<u>Titel</u>	<u>Seite</u>
<b>1. Einleitung</b>		
1	Prävalenzen der Demenz in verschiedenen Altersgruppen	1
2	Prävalenzen verschiedener Demenzformen	8
3	Ursachen zerebraler Mikroangiopathie und vergleichbarer Läsionen	13
4	Ursachen zerebraler Makroangiopathie und vergleichbarer Läsionen	16
5	Diagnosekriterien des M. Binswanger	17
<b>3. Ergebnisse</b>		
6	Deskriptive Werte der Untersuchungsgruppen	39
7	Kruskal-Wallis- und Wilcoxon-Test der deskriptiven Werte	41
8	Kendalls Tau für Alter und ARWMC-Scale	57
<b>6. Anhang</b>		
9	<i>ad 3.2.1:</i> Übersicht CAMCOG-Test (deskr. Werte und stat. Tests)	81
10	<i>ad 3.2.2 - 3.2.7:</i> Übersicht weitere Tests (deskr. Werte und stat. Tests)	82
11	<i>ad 3.3:</i> Einflussfaktoren für CAMCOG-Test	83
12	<i>ad 3.3:</i> Einflussfaktoren für weitere neuropsychologische Tests	84

<b><u>Abbildung</u></b>	<b><u>Titel</u></b>	<b><u>Seite</u></b>
<b>1. Einleitung</b>		
1	Otto Binswanger	5
2	Alois Alzheimer	6
3	WMH in einer T2-Wichtung (axiale Schnittebene)	23
4	WMH in einer FLAIR-Wichtung (axiale Schnittebene)	23
<b>2. Untersuchungskollektive und Methoden</b>		
5	Übungsbeispiele des Trailmaking-Tests	33
<b>3. Ergebnisse</b>		
6	Boxplots der deskriptiven Werte Alter, Ausbildungszeit, MMST, ARWMC	41
7	Boxplot CAMCOG Gesamt	42
8	Boxplots CAMCOG Orientierung und Sprache	43
9	Boxplots CAMCOG Gedächtnis und Praxis	44
10	Boxplots CAMCOG Rechnen/Aufmerksamkeit und Abstraktes Denken	45
11	Boxplot CAMCOG Wahrnehmung	46
12	Boxplot CAMCOG Exekutive Funktionen	46
13	Boxplot CAMCOG-Quotient	47
14	Diagnosekategorien Demtect	48
15	Boxplot Demtect	48
16	Boxplots Clox1 und Clox2	50
17	Kategorisierung Clox1 und Clox2	50
18	Boxplots Trailmaking-Test A und Trailmaking-Test B	52
19	Kreisdiagramm TMT-A nicht beendet	52
20	Kreisdiagramm TMT-B nicht beendet	52
21	Boxplot Boston Naming Test	53

<b>a</b>	anno, Jahre
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>A<math>\beta</math></b>	Beta-Amyloid-Protein, A-Beta
<b>AD</b>	Alzheimerdemenz
<b>ADDTC</b>	Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers
<b>AGE</b>	Advanced Glycation Endproducts
<b>Apo-E</b>	Apolipoprotein E
<b>APP</b>	Amyloid Precursor Protein
<b>ARWMC</b>	Scale for Age-Related White Matter Changes
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>CADASIL-Syindr.</b>	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy – syndrome
<b>CAMCOG</b>	Cambridge Cognitive Examination
<b>CAMDEX</b>	Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly
<b>CARASIL-Syindr.</b>	Cerebral Autosomal Rezessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy - syndrome
<b>CIVIC-Study</b>	Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition – study
<b>CJK</b>	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
<b>CSVD</b>	Cerebral Small Vessel Disease
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CVD</b>	Cerebrovascular Disease
<b>DLB</b>	Dementia with Lewy Bodies
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EKG</b>	Elektrokardiographie
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>FLAIR</b>	Fast-Fluid-Attenuated Inversion Recovery (flüssigkeitsunterdrückende MRT-Wichtung)
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>FTD</b>	Frontotemporale Demenz(en)
<b>G1</b>	Gruppe 1
<b>G2</b>	Gruppe 2
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HIS</b>	Hachinski Ischemic Score
<b>HU</b>	Hounsfield Unit (Einheit der Radiodensität in der CT)
<b>ICD-10</b>	International Classification of Diseases 10 <sup>th</sup> Revision
<b>IQ</b>	Intelligenzquotient
<b>J</b>	Jahre
<b>KG</b>	Kontrollgruppe
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>K<math>\tau</math></b>	Kendalls Tau (Korrelationskoeffizient)
<b>LADIS-study</b>	Leukoaraiosis and Disability - study
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>M</b>	Morbus
<b>max</b>	Maximum
<b>MCI</b>	Mild Cognitive Impairment
<b>MD</b>	Mixed Dementia (Mischdemenz)
<b>Mdn</b>	Median
<b>min</b>	Minimum
<b>mm</b>	Millimeter

<b>MMSE / MMST</b>	Mini-Mental State Examination / Mini-Mental-Status-Test
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
<b>Mw</b>	Mittelwert
<b>n</b>	Stichprobengröße
<b>n. Chr.</b>	nach Christus
<b>Ncl</b>	Nucleus
<b>NF-L</b>	Neurofilament light subunit
<b>NINCDS-ADRDA</b>	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
<b>NINDS-AIREN</b>	National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
<b>NPH</b>	Normaldruckhydrozephalus (Normal Pressure Hydrocephalus)
<b>NPV</b>	negative predictive value (negativ prädiktiver Wert, negativer Vorhersagewert)
<b>NSE</b>	Neuronenspezifische Enolase
<b>p</b>	p-Wert, Signifikanzwert
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>pg</b>	Pikogramm ( $10^{-12}$ g)
<b>PPV</b>	positive predictive value (positiv prädiktiver Wert, positiver Vorhersagewert)
<b>pTau</b>	phosphoryliertes Tau-Protein
<b>S100</b>	Gruppe kalziumbindender Proteine mit niedriger Molekülmasse
<b>SAE</b>	Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SPECT</b>	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
<b>T2</b>	MRT-Wichtung mit Betonung der Querrelaxationszeit (höherer Gewebekontrast)
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TMT</b>	Trailmaking-Test
<b>tTau</b>	total Tau-Protein
<b>UMG</b>	Universitätsmedizin Göttingen
<b>VaD</b>	Vaskuläre Demenz
<b>VCI</b>	Vascular Cognitive Impairment
<b>v. Chr.</b>	vor Christus
<b>VCIND, VCI-ND</b>	Vascular Cognitive Impairment – No Dementia
<b>WHO</b>	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
<b>WMH</b>	White Matter Hyperintensities
<b>WML</b>	White Matter Lesions
<b>YI</b>	Youden-Index (statistisches Hilfsmittel)
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1 Demenz

Mit dem zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Bevölkerung und dem stetigen Anstieg der Lebenserwartung in den Industrienationen treten Erkrankungen des höheren und hohen Lebensalters immer mehr in den Mittelpunkt des medizinischen, gesellschaftlichen und auch ökonomischen Interesses. Ein Beispiel dieser Erkrankungen ist die Demenz, deren Prävalenz ab dem 65. Lebensjahr mit zunehmendem Alter einen nahezu exponentiellen Anstieg erfährt (Ziegler und Doblhammer 2009; siehe dazu Tabelle 1).

Nach der Alzheimerkrankheit ist die vaskuläre Genese die am zweithäufigsten vermutete Ursache einer dementiellen Entwicklung im fortgeschrittenen Lebensalter (Lobo *et al.* 2000).

*Tab. 1: Prävalenzen der Demenz in verschiedenen Altersgruppen*

<b>Altersgruppe</b>		<b>1991<sup>1</sup></b>	<b>2000<sup>2</sup></b>	<b>2009<sup>3</sup></b>
<b>60 – 64 J.</b>	♂	1,60%	<i>keine Angabe</i>	0,80%
	♀	0,50%		0,60%
<b>65 – 69 J.</b>	♂	2,20%	1,60%	1,50%
	♀	1,10%	1,00%	1,30%
<b>70 – 74 J.</b>	♂	4,60%	2,90%	3,20%
	♀	3,90%	3,10%	3,10%
<b>75 – 79 J.</b>	♂	5,00%	5,60%	5,60%
	♀	6,70%	6,00%	6,80%
<b>80 – 84 J.</b>	♂	12,10%	11,00%	10,30%
	♀	13,50%	12,60%	12,80%
<b>85 – 90 J.</b>	♂	18,50%	12,80%	17,90%
	♀	22,80%	20,20%	23,10%
<b>90 – 94 J.</b>	♂	32,10%	22,10%	24,20%
	♀	32,20%	30,80%	31,30%
<b>95 – 99 J.</b>	♂	31,60%	28,50%	29,70%
	♀	36,00%	30,80%	38,00%
<b>&gt; 100 J.</b>	♂	<i>keine Angabe</i>	<i>keine Angabe</i>	30,00%
	♀			43,00%

<sup>1</sup> Hofman *et al.* 1991

<sup>2</sup> Lobo *et al.* 2000

<sup>3</sup> Ziegler und Doblhammer 2009



### 1.1.1 Definition

Der Begriff „Demenz“ kommt von dem Lateinischen „de“ (ohne) und „mens“ (Verstand) bzw. „demens“ (wahnsinnig, unsinnig, töricht). Heute wird er verstanden als der Verlust von einmal erworbenen kognitiven Fähigkeiten in einem Ausmaß, welcher das alltägliche Leben beeinflusst.

Die WHO definiert Demenz in der „International Classification of Diseases (10. Überarbeitung) ICD-10“ wie folgt:

*Demenz ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.* (World Health Organisation 1993, S. 45; Originaltext in englischer Sprache)

Die Diagnose einer Demenz darf gemäß ICD-10 gestellt werden, wenn die kognitiven Defizite mindestens zwei Bereiche einschließlich der Gedächtnisfunktion betreffen und zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Alltags führen (World Health Organisation 1993).

### 1.1.2 Der historische Hintergrund

Im Folgenden soll die historische Entwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse über die Demenz im Allgemeinen und die vaskuläre Demenz im Speziellen beleuchtet werden.

#### 1.1.2.1 Das griechisch-römische Zeitalter

Schon in der Antike beschäftigten sich Ärzte mit dem Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit unter älteren Menschen. Eine der frühesten Erwähnungen stammt von Pythagoras aus dem sechsten Jahrhundert vor Christus. Der griechische Philosoph unterteilte die Lebenszeit in fünf Abschnitte, jeweils beginnend im Alter von sieben, 21, 49, 63 und 81 Jahren. Die beiden letzten bezeichnete er als „Senium“ und beschrieb sie als die Zeit der Abnahme und des Verfalls des menschlichen Lebens und des Rückgangs der mentalen Leistungsfähigkeit (Halpert 1983).

Auch andere große Persönlichkeiten der Wissenschaftsgeschichte, wie Hippokrates (ca. 460-370 v. Chr.), Platon (ca. 428-347 v. Chr.) und dessen Schüler Aristoteles (384-322 v. Chr.), erwähnten in ihren Schriften die kognitiven Defizite der Älteren (Torack 1983). Sie alle betrachteten dies aber nicht als Erkrankung, sondern als den unausweichlichen Lauf der Dinge.

Im zweiten Jahrhundert vor Christus erkannte der römische Philosoph Cicero, dass das Altern nicht unbedingt mit seniler Debilität einhergehen muss. Er verglich die Pflege von Geist und Seele mit der einer Lampe, da diese ebenfalls verglühe, wenn man sie nicht mit Öl versorge (Mahendra 1987). Diese Erkenntnis konnte sich allerdings nicht gegen die Lehren der oben genannten antiken Philosophen durchsetzen.

Auch Galenos von Pergamon (Galen, ca. 129-216 n. Chr.) blieb in seinem Kompendium des griechisch-römischen Medizinwissens ein Verfechter der Lehre Hippokrates'. Er benutzte den Begriff „morosis“ für das, was wir heute als Demenz bezeichnen, und führte das Alter als eine mögliche Ursache auf. Er ging sogar so weit, das Alter per se als eine Krankheit zu bezeichnen, da es dem physiologischen Zustand des Wachsens und Zunehmens gegenüber gestellt sei und eine unausweichliche Infektion darstelle (Halpert 1983).

Es ist anzunehmen dass diese Gleichstellung von Alter (Senium) und Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit dazu führte, dass der Begriff „Senilität“ heute gleichbedeutend mit „Demenz“ benutzt wird (Berchtold und Cotman 1998).

### 1.1.2.2 Das Mittelalter

Nach dem Fall des römischen Reiches begann in Europa eine Phase des wissenschaftlichen Stillstandes. Unter dem mächtigen Einfluss der Kirche verloren Ärzte und die Medizin ihren hohen Stellenwert und der Klerus beanspruchte das gesamte Wissen für sich.

Eine der wenigen Ausnahmen stellte der Franziskaner Roger Bacon (1214-1294) dar, der seine wissenschaftliche Neugier beinahe mit dem Leben bezahlte. 1290, wenige Jahre vor seinem Tod, verfasste er sein Werk „Methods of Preventing the Appearance of Senility“ („Methoden zur Verhinderung des Auftretens von Senilität“). Darin beschrieb er das Alter als Heim der Vergesslichkeit. Sein Werk ist außerdem auch deshalb erwähnenswert, weil er darin das Gehirn als Sitz des Denkens und des Gedächtnisses bezeichnete und nicht das Herz, wie zu der Zeit und noch Jahrhunderte später allgemein angenommen wurde (Feldman 2007). Aber auch Bacon vertrat die Meinung, dass Alter und Senilität unweigerlich miteinander einhergehen.

Dennoch blieb das Mittelalter eine Epoche europäischer Geschichte ohne großen medizinwissenschaftlichen Fortschritt. Erst gegen Ende dieser Zeit begann die Forschung wieder aufzuleben.

### 1.1.2.3 Die Renaissance

1583 veröffentlichte Philip Barrough sein vielbeachtetes Buch „The methode of phisicke“, in dem er eine Einteilung der bis dato bekannten kognitiven Störungen vornahm. Er definierte unter anderem auch den Gedächtnisverlust, wobei bei diesem noch zwischen Verlust des Gedächtnisses und

Verlust der Vernunft unterschieden wurde. Zu den unterschiedlichen Ursachen (beispielsweise das Vorhandensein von Fieber) waren seine Vorstellungen und diagnostischen Möglichkeiten allerdings noch sehr eingeschränkt.

Ein großer Schritt für die Neurologie als eigene Entität innerhalb der Medizin war die Verfassung des ersten neurologischen Textbuches „De cerebri morbis“ durch Iason Pratensis, welches 1594 in Basel veröffentlicht wurde. Darin war auch ein Kapitel über Demenz („De memoriae detrimento“) enthalten (van Gijn 1998).

Über ein halbes Jahrhundert später prägte dann Thomas Willis, Leibarzt von King Charles II, in seinem Buch „Cerebri Anatome: Cui Accessit Nervorum Descriptio et Usus“ (1664) erstmals den Begriff Neurologie als „die Doktrin der Nerven“ (Feindel 1983). Seinen Beitrag zur Demenzforschung lieferte er in einem Werk mit dem Titel „Practice of Physick“, welches 1684 veröffentlicht wurde. Ein Kapitel widmete er der Morosis (stupidity, foolishness) und erklärte, die Ursachen dafür seien kongenitale Faktoren, das Alter, Kopfverletzungen (Schlaganfälle oder Schädelprellungen), Alkohol- und Drogenabusus, Krankheiten oder prolongierte Epilepsie. Demenz wurde allerdings noch nicht nach bestimmten kognitiven Defiziten differenziert oder beschrieben (Berrios 1987 a).

Bekannt ist Willis noch heute als Namensgeber des Anastomosenringes der hirnversorgenden Arterien (Circulus (arteriosus) Willisii) (Choudhari *et al.* 2008).

#### 1.1.2.4 Das 18. und 19. Jahrhundert

1776 publizierte William Cullen, ein schottischer Chemiker und Mediziner, eine neue Einteilung aller bekannten Krankheiten. Eine der vier Gruppen bezeichnete er als „Neuroses“ und beschrieb darunter die senile Demenz („Amentia senilis“) erstmals als eigene medizinische Erkrankung.

Wenig später erschien die Erstausgabe von „The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body“. Darin beschrieb der englische Arzt und Pathologe Matthew Baillie (1751-1823) als wahrscheinlich Erster die Atrophie des Gehirns: „*The brain is sometimes found considerably firmer than in a healthy state. [...] Under such circumstances the ventricles are sometimes found enlarged in size, and full of water*“ (Baillie 1808, S.255). Ein Zusammenhang zwischen Gehirnatrophie und Demenz wurde aber allgemein noch nicht erkannt. Möglicherweise vor allem deshalb, weil der Begriff „Amentia“ pauschal für eine große Bandbreite an Erkrankungen mit Abbau höherer kognitiver Funktionen benutzt wurde (Berrios 1987 b).

Baillie beschrieb außerdem mit seröser Flüssigkeit gefüllte Kavitäten (Lakunen nach Insult): „*They would appear to be the remains of the cavities formed by extravasated blood in cases of apoplexy, where the patients have afterwards lived for some months or years.*“ (Baillie 1808, S.262) und arteriosklerotische Veränderungen der Hirngefäße (Baillie 1808, S.261-262; Prichard 1979).

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts fand ein großer Umbruch in der Psychiatrie und auch im Umgang mit Demenzkranken statt. Der Franzose Philippe Pinel setzte sich couragiert für die Anerkennung der psychischen Erkrankung als Krankheit ein (Riese 1951). Er ließ die Ketten von den psychisch Kranken, darunter auch demenzkranke Ältere, entfernen und angemessene Heilanstalten errichten. Dies war der Grundstein größerer Fortschritte in der Forschung der Psychiatrie, die dazu führten, dass Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1772-1840), ein Schüler Pinels, eine Systematik der psychiatrischen Krankheiten veröffentlichte, die bis heute das Fundament der modernen Klassifikation darstellt (Huertas 2008). Darin unterscheidet er „dementia“ und „amentia“, Verlust erworbener versus niemals besessene mentale Fähigkeiten, und beschreibt die senile Demenz als Schwäche des Gedächtnisses, speziell des Kurzzeitgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und des logischen Denkens (Mahendra 1987).

In dem deutschen Pathologiebuch „Handbuch der allgemeinen Pathologie“ (Uhle und Wagner 1865, S.72) findet sich dann folgendes Zitat: *„Das Gehirn geräth gleichfalls in einen mässigen Grad von Atrophie; der gewonnene Raum wird [...] theils durch Ansammlung von Serum in den Ventrikeln ersetzt; doch ist dieser Wasserkopf der Greise kein so nothwendiges Attribut dieses Alters, wie Manche angeben; meist findet sich nur Halsstarrigkeit und Blödsinn in gewissen Gedankenkreisen.“* Obwohl schon zusammenhängend beschrieben, erschloss sich auch diesen Autoren der Zusammenhang von Atrophie und Demenz nicht.

Erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb Sir Samuel Wilks (1824 – 1911) die Assoziation zwischen Atrophie bzw. Gewichtsverminderung des Gehirns und Demenz. Rudolf Virchow (1821 – 1902) entwarf das Konzept der Arteriosklerose und vaskulärer Degeneration als Ursache altersabhängiger Läsionen (Feldman 2007). Diese beiden waren die Wegbereiter für die bis zu dieser Zeit größten Fortschritte in der Forschung der vaskulären Demenz.

#### 1.1.2.5 Otto Binswanger und Alois Alzheimer

Zur Zeit der mitunter größten Persönlichkeiten in der Forschung der Demenz, Otto Binswanger



Abb. 1: O. Binswanger  
(Quelle: [http://de.wikipedia.org/wiki/Otto\\_Binswanger](http://de.wikipedia.org/wiki/Otto_Binswanger))

(Abb.1) und Alois Alzheimer (Abb.2), war die syphilitische Infektion des Zentralnervensystems (progressive Paralyse) eine der wichtigsten Differentialdiagnosen zur Alterssenilität. So publizierte Otto Binswanger 1894 „Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse“ und sprach vor der Jahresversammlung des Vereins Deutscher Irrenärzte. Er beschrieb eine Krankheit, die er Encephalitis Subcorticalis Chronica Progressiva nannte und die wir heute als M. Binswanger (Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie, SAE) kennen. Von den Veränderungen im Gehirn betonte er

die Atrophie der weißen Substanz mit Vergrößerung der Ventrikel. Weiterhin hatte er eine starke Atheromatose der Hirnarterien festgestellt und erklärte den Parenchymschwund durch die gestörte Nutrition (Mast *et al.* 1995).

Im darauf folgenden Jahr veröffentlichte Alois Alzheimer eine Publikation mit dem Titel „Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns“ und drei Jahre später „Neuere Arbeiten über die Dementia senilis und die auf atheromatöser Gefäßerkrankung basierenden Gehirnkrankheiten“ (1898); in dieser Übersichtsarbeit beschrieb er die typischen Veränderungen bei zerebraler Gefäßkrankheit, wie sie auch von Binswanger erkannt worden waren (Román 1999). Darüber hinaus verdeutlichte er, dass ein ganzes Spektrum an anatomischen Veränderungen eine vaskuläre Demenz verursachen könne. So zum Beispiel die Atrophie der weißen Substanz, multiple kleine und größere Läsionen sowie

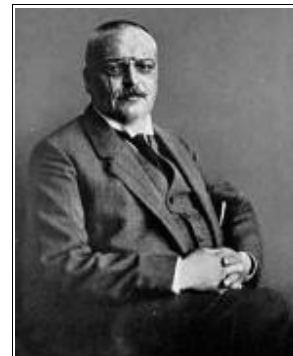


Abb. 2: Alois Alzheimer  
(Quelle: <http://www.deutsche-alzheimer.de>)

große, keilförmige, kortikale Defekte (Mast *et al.* 1995). Allerdings widersprach er der gängigen Meinung, dass vaskuläre Veränderungen zwingende Voraussetzung für die Entwicklung einer Demenz seien. Er stellte einen Fall vor, der erhebliche Atrophie ohne erwähnenswerte Atheromatose geboten hatte (Förstl und Howard 1991).

1907 beschrieb Alzheimer in seiner Publikation „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“ seinen berühmtesten Fall: Auguste Deter. Ihr Gehirn bot ihm die Alzheimer-typische Pathologie, die er dank neu entwickelter Färbetechniken (Weiterentwicklung der Silberfärbung durch Bielschowsky im Jahre 1903) erstmals unter dem Mikroskop veranschaulichen konnte (Amaducci *et al.* 1986).

Emil Kraepelin, der einflussreichste Psychiater seiner Zeit, gab der Krankheit der präsenilen Demenz im Jahre 1910 erstmals den Namen „Alzheimerkrankheit“ und damit auch die Anerkennung als eigenständige Erkrankung (Schorer 1985).

Trotzdem wurde die arteriosklerotische (vaskuläre) Demenz bis weit in das 20. Jahrhundert als die häufigste Demenzform angenommen und als Synonym für die senile Demenz verwandt (Román 2003).

#### 1.1.2.6 Die jüngere Geschichte der vaskulären Demenz

Diese Meinung wandelte sich erst in den siebziger Jahren des 20. Jahrhunderts, in denen Tomlinson *et al.* in ihrer Publikation „Observations on the brains of demented old people“ feststellten, dass die arteriosklerotische Demenz mit großer Sicherheit klinisch überdiagnostiziert worden war (Tomlinson *et al.* 1970).

Dies bestätigten Hachinski *et al.* 1974 bei der Auswertung mehrerer Studien zu dieser Fragestellung. Darüber hinaus prägten sie den Begriff der Multiinfarktdemenz und vertraten die Meinung, dass vaskuläre Demenz in jedem Fall auf multiplen kleineren oder größeren Infarkten basiere.

Sie boten einige Kriterien an, die die klinische Unterscheidung zwischen Alzheimerdemenz und Multiinfarktdemenz erleichtern sollten. Darauf basierend wurde ein Jahr später der „Hachinski Ischemic Score“ veröffentlicht, der bis zum heutigen Tag – gering abgewandelt von Rosen *et al.* – Verwendung findet (Hachinski *et al.* 1974, Hachinski *et al.* 1975, Rosen *et al.* 1980).

Die Korrelation zwischen diesem Score und den computertomographischen Hinweisen auf Multiinfarktdemenz war allerdings gering. Radue *et al.* nahmen 1978 an, die Infarkte seien zu klein gewesen, um sie auf einem CT-Bild zu erkennen.

Mit der Weiterentwicklung der bildgebenden Diagnostik wurde jedoch deutlich, dass Hachinski mit seiner Simplifizierung, die vaskuläre Demenz beruhe immer auf multiplen Infarkten, unrecht gehabt hatte. Es zeigte sich, dass auch singuläre Infarkte in bestimmten Gebieten (strategische Infarkte) und die Hypoperfusion der weißen Substanz (wie Grenzzoneninfarkte und periventrikuläre Leukenzephalopathie) kognitive Defizite verursachen können (Román 2002a).

Zusätzliche Probleme bereitete die Differenzierung zwischen vaskulärer und neurodegenerativer Demenz, da in vielen Fällen beide Formen nebeneinander vorlagen. Loeb empfahl 1988, die Unterscheidung und damit die Diagnose zu verbessern, indem man alle diagnostischen Möglichkeiten (Liquor, EEG, CT und MRT) ausschöpfe (Loeb 1988).

1993 wurden auf einem internationalen Workshop einheitliche Diagnosekriterien für die vaskuläre Demenz erarbeitet. Der lange Name „National Institute of Neurological Disorder and Stroke – Association Internationale pour Recherche et l'Enseignement en Neuroscience“ wurde mit NINDS-AIREN abgekürzt (Román *et al.* 1993).

Daneben gab und gibt es noch einige andere diagnostische Kataloge, wie den des Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC), den des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (DSM-IV) und den der International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10). Die genannten sind untereinander kaum austauschbar und ergaben dementsprechend in zahlreichen Studien nur eine geringe Übereinstimmung (Wetterling *et al.* 1996, Pohjasvaara *et al.* 2000, Wiederkehr *et al.* 2008). Aufgrund dieser Inkonsistenz und der Tatsache, dass die Diagnose der vaskulären Demenz zu sehr auf Alzheimer-typischen Defiziten (z.B. Gedächtnisverlust) basiert (Bowler *et al.* 1999) besteht bis heute eine rege Diskussion.

Eine Entwicklung der jüngeren Zeit ist die Einführung der Entität „Mild Cognitive Impairment“ und deren Unterform „Vascular Cognitive Impairment“ (Bowler und Hachinski 1995). Damit soll unter größerer Berücksichtigung der Pathogenese eine Diagnosestellung vor Erfüllung der Demenzkriterien möglich werden.

Neben dem Streben nach einer möglichst frühen Diagnosestellung sind die Interaktionen zwischen vaskulärer und neurodegenerativer Genese, respektive der Einfluss von vaskulären Risikofaktoren und Läsionen auf die Entwicklung einer Demenz vom Alzheimerstyp, die zentralen Punkte der Demenzforschung im neuen Jahrtausend (z.B. Luchsinger *et al.* 2005). Ein Umdenken von den späten zu den frühen Stadien und von den Folgen zu den Ursachen ist notwendig, um die Prävalenz vaskulärer Demenzen zu senken und das Erkrankungsalter hinauszuschieben (Hachinski 2008).

Denn anders als Hippokrates vermutete, gehören Alter und Senilität nicht untrennbar zusammen.

### 1.1.3 Die häufigsten Demenzerkrankungen

Die wichtigsten und häufigsten Demenzerkrankungen, die mit fortgeschrittenem Alter einhergehen können, sind die Alzheimerdemenz, die vaskuläre Demenz, die Mischdemenz, die Lewy-Körperchen-Demenz und die frontotemporale Demenz. Die drei Erstgenannten sollen im Folgenden kurz charakterisiert werden. Eine Übersicht über die Prävalenzen bietet Tabelle 2.

<i>Tab. 2: Häufigkeit verschiedener Demenzformen (in % aller Demenzen)</i>			
	<b><u>Brunnström et al.</u></b> (2009)	<b><u>Zaccai et al.</u></b> (2005)	<b><u>Lobo et al.</u></b> (2000)
<b>Alzheimerdemenz</b>	42,00%	-	53,70%
<b>Vaskuläre Demenzen</b>	23,70%	-	15,80%
<b>Mixed-Demenz</b>	21,60%	-	-
<b>Lewy-Körperchen-Demenz</b>	-	0 – 30,5%	-
<b>Frontotemporale Demenz</b>	4,00%	-	-
<b>Andere</b>	8,80%	-	-

#### 1.1.3.1 Alzheimerdemenz (AD)

Seit den siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts ist bekannt, dass die von Alois Alzheimer 1907 erstmals beschriebene neurodegenerative Form der Demenz die häufigste ist (Tomlinson et al. 1970).

Der klinische Verlauf kennzeichnet sich durch einen schleichenden Beginn mit kontinuierlicher Verschlechterung der kognitiven Funktionen. Besonders betroffen sind zunächst Gedächtnisleistungen, wobei das episodische Gedächtnis vor dem semantischen Gedächtnis beeinträchtigt wird und das Altgedächtnis typischerweise noch länger intakt bleibt. Im weiteren Verlauf führen Defizite des Denk- und Urteilsvermögens sowie der Orientierung zu Problemen im alltäglichen Leben. Während motorische und sensorische Fähigkeiten über lange Zeit intakt bleiben, können

Persönlichkeitsveränderungen soziale Kontakte stark belasten (Almkvist 2002). Die ICD-10 unterscheidet zwischen einer Erkrankung mit frühem (vor dem 65. Lebensjahr) und einer mit spätem Beginn (nach dem 65. Lebensjahr).

Histopathologisch ist die Alzheimerkrankheit durch das Auftreten von neurofibrillären Bündeln (Tangles), bestehend aus phosphorylierten Tau-Proteinen, und senilen Plaques, bestehend aus Ablagerungen von Amyloidproteinspaltprodukten, gekennzeichnet. Makroskopisch und bilddiagnostisch lässt sich eine ausgeprägte Hirnatrophie, vor allem der Hippokampusformation und des temporalen, parietalen und frontalen Kortex, feststellen.

In der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis finden sich erniedrigte Werte von  $\beta$ -Amyloid (die klinische Routine nutzt A $\beta$ 1-42 und A $\beta$ 1-40 bzw. den Quotienten aus beiden) und erhöhte Werte für Gesamt-Tau-Protein und phosphoryliertes (p-)Tau (Lewczuk *et al.* 2004a, Lewczuk *et al.* 2004b, Itoh *et al.* 2001).

Im Klinikalltag kann meist nur die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimerdemenz gestellt werden. Diese stützt sich – unter Ausschluss anderer möglicher Ursachen – auf neuropsychologische Untersuchung, Liquordiagnostik und Bildgebung. Eine sichere Diagnose bedarf des histologischen Nachweises (Autopsie oder Biopsie) oder einer Genanalyse mit dem Ergebnis einer autosomal-dominant vererbten familiären Form (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie 2008).

### 1.1.3.2 Vaskuläre Demenz (VaD)

Hinter dem Begriff „Vaskuläre Demenz“ verbirgt sich eine Gruppe von Demenzerkrankungen, die durch hypoxisch-ischämische Hirnläsionen verursacht werden. Sie werden von den neurodegenerativen Formen abgegrenzt, obgleich auch sie zum Untergang von Nervenzellen führen können.

Die möglichen Ursachen einer vaskulären Demenz sind vielfältig. Sie reichen von einem einzelnen kleinen Schlaganfall in einem strategisch wichtigen Hirnareal (z.B. Thalamus) über einen großen, klinisch apparenten zu vielen kleinen, klinisch inapparenten Insulten. Zerebrale Mikroangiopathie (z.B. aufgrund arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus) zählt ebenso dazu, wie die Makroangiopathie extrakranieller hirnversorgender Gefäße mit konsekutiver Minderversorgung des Gehirns. Auch intrazerebrale Blutungen stellen eine mögliche Genese dar (Almkvist 2002).

So vielfältig wie die Ursachen dieser Demenzgruppe, so heterogen ist auch das klinische Bild. Dies liegt vor allem daran, dass sich die Lokalisationen der Hirnläsionen an kein Muster halten, sondern mit einer gewissen Zufälligkeit über das gesamte Gehirn verteilt auftreten können (Gertz *et al.* 2002). Neben kortikalen Schädigungen bei größeren oder multiplen kleinen Hirninfarkten treten bei diesen Demenzformen hauptsächlich subkortikale Defizite, wie allgemeine kognitive Verlangsamung, dysexekutives Syndrom und gestörte Aufmerksamkeit, auf. Nicht selten kommt es zu Persönlichkeitsveränderungen und depressiver Symptomatik. Neben neuropsychologischen können



neurologische Symptome wie Harninkontinenz, pathologische Reflexe (z.B. Babinski-Reflex) oder motorische Störungen zum klinischen Gesamtbild zählen (Hirono *et al.* 2000). Entsprechend kann auch der Krankheitsverlauf variieren: Ein schlagartiger Beginn ist ebenso möglich, wie eine langsame kontinuierliche oder schrittweise Verschlechterung der Kognition. Eine Fluktuation im Rahmen der Rückbildung von kleineren Einzelinfarkten ist möglich (Gertz *et al.* 2002).

Der Nachweis einer Läsion erfolgt bilddiagnostisch mit Computer- (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), wobei Letztere aufgrund des höheren Weichteilkontrastes die sensitivere Methode ist. Während sich größere Infarktdefekte und multiple Lakunen auch in der CT darstellen lassen, ist für die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie die MRT-Aufnahme nahezu unverzichtbar. In einer T2- oder einer Flüssigkeit unterdrückenden FLAIR-Wichtung (FLAIR = fast-fluid-attenuated inversion recovery) sind Läsionen der weißen Substanz, sogenannte White Matter Hyperintensities (WMH), deutlich besser zu beurteilen (van Straaten *et al.* 2004).

Voraussetzung für die Diagnose einer vaskulären Demenzerkrankung ist das Vorliegen einer Demenz mit Nachweis zerebrovaskulärer Läsionen sowie ein plausibler zeitlicher Zusammenhang zwischen beidem (Román *et al.* 1993). Verschiedene Klassifikationen, die Einführung neuer Begriffe sowie die häufige Konkominanz vaskulärer und Alzheimer-typischer Pathologie erschweren oftmals eine eindeutige Diagnose (Kloß *et al.* 1994).

### 1.1.3.3 Mixed-Dementia (MD)

Als Mixed-Dementia (deutsch: Mischdemenz) bezeichnet man eine Demenzerkrankung bei gleichzeitigem Vorliegen von Alzheimer-typischer Pathologie und vaskulären Läsionen. Da Letztere im Alter keine Ausnahme sind und die Alzheimerdemenz die höchste Prävalenz in Europa hat, ist diese Konkominanz häufig. Klinisch entsteht ein Mischbild, zu dem beide Krankheiten beitragen.

Einige Autoren vermuten, dass die Mixed-Demenz auf einem Kontinuum zwischen reiner Alzheimerdemenz und rein vaskulärer Demenz liegt (Román 2002b). Dennoch ist es notwendig, diese Mischform von den beiden Extremen zu unterscheiden, da sie sich anders präsentiert und in ihrem Verlauf keiner der beiden reinen Formen entspricht (Bruandet *et al.* 2009).

Eine These, die immer mehr Zustimmung findet, geht davon aus, dass ein synergistischer Effekt zwischen Gefäßerkrankungen und der Ausprägung einer Alzheimerpathologie besteht. So konnte nachgewiesen werden, dass ein ischämisches Milieu die Produktion des Amyloid Precursor Proteins (APP) hochreguliert (Shi *et al.* 2000).

Darüber hinaus wurde in der Nonnenstudie (Snowdon *et al.* 1997) festgestellt, dass zwischen dementen und nichtdementen Frauen keine signifikante Differenz in der Menge der Amyloidablagerungen und neurofibrillärer Tangles bestand. Ausschlaggebend waren zusätzliche Gefäßläsionen, die in der Gruppe der Dementen häufiger nachweisbar waren. Man kann von einer abgesenkten Schwelle zur Demenz sprechen. Durch diese Daten werden die Ergebnisse anderer Studien

relativiert, denn für M. Alzheimer wurden die gleichen Risikofaktoren (z.B. arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie) identifiziert, die auch für vaskuläre Demenzen gelten. Diese Ähnlichkeiten zwischen AD und VaD gehen so weit, dass einzelne Autoren behaupten, Morbus Alzheimer sei eigentlich eine vaskuläre Erkrankung (De la Torre 2002).

Zusätzlich zeigte eine Studie von Kalaria (2002), dass viele Pathologien, wie zum Beispiel Amyloidangiopathie, mikrovaskuläre Veränderungen, Mikroinfarkte und auch White Matter Lesions, sowohl bei Alzheimerdemenz als auch vaskulärer Demenz auftreten können.

Nach Korczyn (2002) ist das parallele Auftreten beider Pathologien eher die Regel als die Ausnahme. Die Prävalenz der Mixed-Demenz sei höher als es bisherige Studien ergeben hätten. Grund dafür könne das Fehlen einheitlicher Diagnosekriterien sein.

Um die Definition zu verbessern, wird immer häufiger die Entität AD+CVD (Alzheimerdemenz (AD) mit zerebrovaskulärer Krankheit (engl. cerebrovascular disease, CVD)) genutzt, womit betont werden soll, dass bei diesen Patienten alle Kriterien einer Alzheimerkrankheit mit zusätzlichen Nachweisen vaskulärer Veränderungen (Mikroinfarkte, Infarkt- oder Marklagerläsionen) vorliegen.

#### 1.1.3.4 Leichte kognitive Beeinträchtigung – Mild Cognitive Impairment

Das allgemeine Streben nach immer früheren Diagnosen, früherer Identifikation von Risikofaktoren und dem frühestmöglichen Einsatz therapeutischer Optionen spielt auch in der Demenzforschung eine zunehmende Rolle. Der 1962 von Kral geprägte Terminus „maligne Altersvergesslichkeit“ wandelte sich im Laufe der Jahre zu einem der meistbeforschten Sachverhalte der Neuropsychologie – dem Mild Cognitive Impairment (kurz MCI, engl. für „leichte kognitive Beeinträchtigung“). Hierbei handelt es sich um das Konzept einer Frühform oder eines Vorläufers einer möglichen späteren Demenz (Petersen *et al.* 2001).

Die „International Working Group on Mild Cognitive Impairment“ von 2004 hat folgende Voraussetzungen aufgestellt:

- *Die Person/der Patient ist weder gesund noch dement*
- *Nachweis einer kognitiven Verschlechterung im Verlauf entweder*
  - *durch neuropsychologische Tests objektiviert oder*
  - *als subjektives Empfinden des/der Betroffenen oder eines Angehörigen**zusammen mit dem Befund eines kognitiven Defizits*
- *Die Aktivitäten des täglichen Lebens werden dadurch nicht eingeschränkt.*

Des Weiteren schlugen sie vor, anhand der Merkmale „mnestic Störung“ / „keine mnestic Störung“ und „nur ein Bereich betroffen“ / „mehr als ein Bereich betroffen“ vier Subgruppen zu unterscheiden (Winblad *et al.* 2004).

Diese Unterscheidung ist deshalb sinnvoll, weil die verschiedenen Demenzformen unterschiedliche klinische Frühformen haben. So konnten Zanetti *et al.* zeigen, dass alle Patienten, die im Verlauf eine Alzheimerdemenz entwickelten, bei der Erstuntersuchung der Gruppe der kognitiv Beeinträchtigten mit mnesticem Defizit zugeordnet worden waren. Patienten, die bei den Nachuntersuchungen eine vaskuläre Demenzform boten, waren alle in der Kategorie „Mild Cognitive Impairment mit multiplen kognitiven Defiziten“ eingeordnet worden (Zanetti *et al.* 2006). Umgekehrt ist dadurch allerdings noch keine prospektive Aussage darüber zu machen, ob sich eine kognitive Beeinträchtigung zu einer manifesten Demenz weiter entwickelt und, wenn dies geschieht, zu welcher. Die Demenz vom Alzheimertyp war die häufigste Folge in drei von vier Subklassen des Mild Cognitive Impairments. Ausnahme war die Gruppe mit multiplen kognitiven Beeinträchtigungen, deren Majorität eine vaskuläre Demenz entwickelte (Busse *et al.* 2006).

Angaben zur Prävalenz der milden kognitiven Beeinträchtigung variieren in einem Bereich um 20% bei den über 65-Jährigen (Zanetti *et al.* 2006, Busse *et al.* 2006). Eindeutige Zahlen fehlen, was darauf zurückzuführen ist, dass bisher keine pathogenetischen Differenzierungen stattfinden und somit eine sehr heterogene Gruppe von Grunderkrankungen das Bild eines Mild Cognitive Impairments verursachen kann (Burke 2009).

Aus dieser Heterogenität heraus erklärt sich außerdem, dass die Befunde in der neuropsychologischen Testung ein breites Spektrum widerspiegeln. Neben Störungen der Gedächtnisleistung können Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Sprache, Visuokonstruktion und exekutive Funktionen beeinträchtigt sein (Winblad *et al.* 2004).

Auch der Langzeitverlauf ist bisher nicht sicher vorhersagbar. Neuere Studien deuten darauf hin, dass sich anhand liquorchemischer Marker (A $\beta$ 1-42, tTau, pTau, NF-L) die Entwicklung einer subkortikalen vaskulären Demenz, einer Alzheimer-Demenz oder eines stabilen Verlaufs besser prognostizieren lässt (Bjerke *et al.* 2009). Kumulativ führt die Diagnose eines Mild Cognitive Impairments für ein Drittel der Patienten irgendwann zu einer Demenz, andere stagnieren auf einem bestimmten Niveau oder, immerhin ein Fünftel bis ein Drittel der Probanden, verbessern sich, so dass sie wieder einen Normalbefund erreichen (Burke 2009).

Dennoch bestätigt die Studienlage, dass Patienten mit einer milden kognitiven Störung gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko haben, eine Demenz zu entwickeln (Petersen *et al.* 2001, Busse *et al.* 2006), wodurch dieses Konzept auch in Zukunft eine wichtige Rolle spielen wird.

## 1.2 Vaskuläre Enzephalopathie

### 1.2.1 Pathogenese

Bei einer dementiellen Entwicklung auf dem Boden einer vaskulären Enzephalopathie können die kleinen Gefäße primär oder durch Veränderungen der ihnen vorgeschalteten größeren hirnversorgenden Arterien sekundär betroffen sein. Demnach kann eine mikro- von einer makroangiopathischen Genese unterschieden werden. Die Erstgenannte stellt dabei die häufigere Ursache (74% vs. 18%) der vaskulären Demenzen dar, aber auch die Koexistenz beider Pathologien kommt vor (8%) (Staekenborg *et al.* 2008). Die Gemeinsamkeit der verschiedenen Ursachen liegt in der pathogenetischen Endstrecke: Eine kognitive Beeinträchtigung aufgrund einer verminderten zerebralen Durchblutung.

Die wichtigste Rolle in der Entstehung dieser Minderversorgung spielen arteriosklerotische und bluthochdruckbedingte Gefäßwandveränderungen. Ebenso kann eine chronische Hypotonie oder häufig wiederkehrende hypotone Phasen (z.B. durch überstarke Blutdrucksenkung) eine Minderperfusion, insbesondere der weißen Hirnsubstanz, zur Folge haben. Seltener Ursachen sind nicht-arteriosklerotische Erkrankungen der zerebralen Gefäße wie Vaskulitiden, Amyloidangiopathie oder Erbkrankheiten wie das CADASIL-Syndrom (Diehl und Kurz 2002).

#### 1.2.1.1 Zerebrale Mikroangiopathie

Hierbei kommt es zu Veränderungen kleiner und kleinster Arterien mit der Folge einer Minderversorgung des Gehirns. Häufigste Ursachen sind Arteriosklerose und hypertensive Mikroangiopathie. Deutlich seltener können auch entzündliche oder genetische Erkrankungen eine zerebrale Mikroangiopathie herbeiführen (s. Tabelle 3).

*Tab. 3: Ursachen zerebraler Mikroangiopathie und vergleichbarer Läsionen*

<u>Ursachen</u>	<u>Pathomechanismus</u>	<u>Pathologie</u>	<u>Demenzform</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arteriosklerose</li> <li>- Hypertensive Vaskulopathie</li> <li>- diabetische Mikroangiopathie</li> <li>- chron. Hypotonie/-volämie</li> <li>- Vaskulitiden</li> <li>- Zerebrale Amyloidangiopathie</li> <li>- Genetische Erkrankungen</li> <li>- Gerinnungsstörungen</li> </ul>	Minderversorgung	Atrophie White Matter Lesions	<b>subkortikale vaskuläre Demenz</b>
	thrombotischer/ embolischer Infarkt (Ischämie)	periventrikuläre Lakunen	
		Einzelinfarkt	strategische Einzelinfarktdemenz

Die pathologischen Veränderungen durch Mikroangiopathie lassen sich nach Jellinger (2008) in vier Hauptgruppen einordnen:

1. Status lacunaris mit multiplen kortiko-subkortikalen Mikroinfarkten oder Lakunen
2. „strategische“ Läsion(en) mit kleinen Infarkten in funktionell wichtigen Hirnarealen (Thalamus, Frontozingulärer Kortex, Nucleus caudatus u.a.)
3. kortiko-subkortikale/r Grenzzoneninfarkt(e) in Gebieten, die durch funktionelle Endarterien versorgt werden und durch Arteriosklerose oder hypotone Phasen schlecht perfundiert werden (Hippokampus, Thalamus, tiefe weiße Substanz (periventrikulär))
4. Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (Morbus Binswanger) mit Atrophie und Läsionen der weißen Substanz (engl. White Matter Lesions; Demyelinisierung, Verlust von Axonen, astrozytärer Gliose) und lakunären Infarkten.

Insbesondere die letzte Manifestation einer zerebralen Mikroangiopathie ist Gegenstand dieser Arbeit. Typisches Korrelat sind White Matter Lesions als Ergebnis chronischer Ischämie bei vermindertem zerebralen Blutfluss und/oder ödematöse Veränderungen aufgrund einer gestörten Blut-Hirn-Schranke (Pantoni 2002). In der MRT sind sie als Hyperintensitäten der weißen Substanz (White Matter Hyperintensities, WMH) sichtbar. Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der Marklagerveränderungen und kognitiven Defiziten (Au *et al.* 2006, De Groot *et al.* 2000) sowie der prognostischen Verschlechterung der mentalen Leistungsfähigkeit (De Groot *et al.* 2002) sind beschrieben worden.

Ein vollständiger Gefäßverschluss führt zum Untergang des versorgten Hirngewebes. Nach einiger Zeit und dem Umbau des nekrotischen Areals entsteht eine sogenannte Lakune, welche typischerweise fünf bis 15 Millimeter groß ist und in der Bildgebung sichtbar wird (Leys *et al.* 1999). Typische Lokalisationen sind Stammganglien, Capsula interna und tiefe weiße Substanz.

Nun führt nicht jede Läsion zu einer Demenz. Weitere Einflussfaktoren sind die Lokalisation und die kumulative Menge des zerstörten Gewebes. Je nach betroffenem Areal liegen die Defizite in unterschiedlichen kognitiven Teilbereichen. Beispielsweise korrelieren die Leistungen in Zeichentests mit der Menge an White Matter Lesions im Marklager des Scheitellappens (Gootjes *et al.* 2004).

### Arteriosklerose

Die bekannten Risikofaktoren der Arteriosklerose wie arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hyperhomocysteinämie haben einen umso größeren Einfluss auf die Entwicklung einer Demenz, je früher sie im Leben auftreten (Alonso *et al.* 2009).

### Hypertensive Mikroangiopathie

Auch die arterielle Hypertonie allein führt durch chronische Belastung und hyalinen Umbau der Gefäßwände zu einer schlechteren Nähr- und Sauerstoffversorgung (hypertensive small vessel disease). Zusätzlich verlieren die Blutgefäße ihre autoregulatorischen Fähigkeiten, wodurch sie Blutdruckschwankungen schlechter ausgleichen können. Einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck im mittleren Erwachsenenalter und dem Ausmaß von Atrophie und Läsionen der weißen Substanz konnten Swan *et al.* (1998) nachweisen.

### Diabetische Mikroangiopathie

Schon lange ist bekannt, dass Diabetes mellitus ein Risikofaktor für Arteriosklerose ist und durch die Akkumulation von Glykosylierungsprodukten (engl. Advanced Glycation Endproducts, AGE) vor allem kleine Gefäße und Kapillaren unmittelbar schädigt. Doch während Nephrologen und Ophthalmologen täglich mit den Auswirkungen einer langfristigen Hyperglykämie konfrontiert werden, ist der Einfluss auf die Gefäße im Gehirn nicht so unmittelbar präsent. In Studien wurde für Diabetiker ein erhöhtes Demenzrisiko nachgewiesen (Ott *et al.* 1999, Biessels *et al.* 2006a), wobei keine Prädisposition für eine bestimmte Demenzform festgestellt werden konnte (Biessels *et al.* 2006b).

Neben dem gesteigerten Schlaganfallrisiko sind die durch strukturelle Veränderungen hervorgerufenen funktionellen Einschränkungen der Blut-Hirn-Schranke, der Hämodynamik und der Nutrition des umgebenden Gewebes (Mooradian 1997) als ursächlich zu betrachten. Allerdings müssen in diesem Zusammenhang auch die häufig mit Diabetes einhergehenden Krankheiten des metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Dyslipidämie) Berücksichtigung finden.

Weiterhin werden direkte Einflüsse der Hyperinsulinämie auf die synaptische Plastizität und den Stoffwechsel der Beta-Amyloide diskutiert (Biessels und Kappelle 2005).

### Hypotonie und hämodynamische Ursachen

Durch chronische Hypotonie, kardial oder medikamentös bedingt, kann der zerebrale Blutfluss derart reduziert sein, dass im Grenzzonenbereich eine Unterversorgung resultiert. Auch Herzrhythmusstörungen und Hypovolämie, z.B. durch Einnahme von Diuretika, können über den gleichen Mechanismus eine Schädigung des Gehirns verursachen. Manche Autoren nennen diese Form den hämodynamischen Typ der vaskulären Demenz (Sulkava und Erkinjuntti 1987, Moretti *et al.* 2008).

### 1.2.1.2 Zerebrale Makroangiopathie

Die typischen Zeichen zerebraler Mikroangiopathie (insbesondere periventrikulär lokalisierte White Matter Lesions) können auch auf Veränderungen der großen Hirngefäße beruhen. Wichtigste Erkrankung ist auch hier eine Arteriosklerose. Weitere makroangiopathische Ursachen für die Entwicklung einer Demenz werden in Tabelle 4 der Vollständigkeit halber aufgeführt.

<i>Tab. 4: Ursachen zerebraler Makroangiopathie und vergleichbarer Läsionen</i>			
<b>Ursachen</b>	<b>Pathomechanismus</b>	<b>Pathologie</b>	<b>Demenzform</b>
- Arteriosklerose - Arteriosklerose - chron. Hypotonie	Pulse-wave-encephalopathy  Minderversorgung	Atrophie White Matter Lesions	<b>Subkortikale vaskuläre Demenz</b>
- Arteriosklerose - Herzrhythmusstörungen - Herzinsuffizienz - Klappenvitien - Hämorrhologie - Vaskulitiden	Ischämie durch Thrombus/Embolus	Infarktareal groß	Single-Stroke-Dementia
		klein + strategisch	Demenz bei strateg. Einzelinfarkt
		diverse Infarktareale (kortikal, subkortikal)	Multi-Infarkt-Demenz

#### Arteriosklerose

Arteriosklerotische Veränderungen der großen Gefäße können auf unterschiedliche Art und Weise Einfluss auf die Entstehung einer Demenz nehmen. Neben der verminderten Durchblutung des Gehirns aufgrund verengter Arterien und der Gefahr der Thromb- oder Embolisierung bestehen auch diffizilere Zusammenhänge.

Einige Studien (Bateman *et al.* 2008, Dhoat *et al.* 2008) beschäftigten sich mit den Einflüssen der durch die verminderte Gefäßelastizität gestörten Windkesselfunktion auf die zerebrale Blutversorgung. Dadurch entsteht während der Systole ein erhöhter Druck im Hirngewebe. Die Entität der „Pulse-wave-encephalopathy“ wurde kreiert. Korrelationen mit Läsionen des Marklagers (Henry Feugeas *et al.* 2005, Bateman 2002) und kognitiver Beeinträchtigung (Scuteri *et al.* 2005) sind beschrieben worden.

Der Pathomechanismus setzt die Kenntnis der Monro-Kellie-Doktrin voraus, welche die Zusammenhänge zwischen intrakraniellen Volumina und Druck beschreibt. Davon ausgehend, dass Flüssigkeiten (Blut, Liquor) nicht komprimierbar sind, muss eine intrakranielle Volumenzunahme über einen erhöhten Druck zur Abnahme eines anderen Volumens (Flüssigkeit oder Hirnparenchym) führen. Dem Gesetz von Pascal folgend, ist die Druckbelastung pro Fläche aufgrund der kleineren

Grenzfläche zwischen Hirnparenchym und Liquor an den Ventrikeln höher als an der Hirnoberfläche. Aus diesem Grund kommt es periventrikulär zu einer stärkeren Schädigung des Parenchyms und konsekutiv zu einer ausgeprägteren Atrophie in diesem Bereich.

Diesem Pathomechanismus wird in der Entstehung des Normaldruckhydrozephalus eine große Bedeutung beigemessen (Al-Zain *et al.* 2007), aber auch Verbindungen zu Alzheimer- und vaskulärer Demenz werden angenommen (Bateman 2004).

Basierend auf arteriosklerotischen Veränderungen der größeren Gefäße werden demnach drei unterschiedliche Mechanismen in der Entstehung einer vaskulären Demenz beschrieben:

1. Hypoperfusion aufgrund von Gefäßverengungen / -verschlüssen
2. Thrombembolien ausgehend von arteriosklerotischen Läsionen
3. Pulse-wave-encephalopathy.

## 1.2.2 Klinische Präsentation

Die Manifestation der zerebralen Mikroangiopathie wird als subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE, Morbus Binswanger) bezeichnet. Unter „Vascular Cognitive Impairment - No Dementia“ versteht man den Bereich zwischen kognitiver Gesundheit und manifester Demenz.

### 1.2.2.1 Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)

Die typischen Veränderungen dieser Entität beruhen in den meisten Fällen auf arteriosklerotischer oder hypertensiver zerebraler Mikroangiopathie mit der Folge einer chronischen Ischämie des periventrikulären Marklagers und Schädigung subkortikaler Neuronenkreise. Mikroskopisch lassen sich Demyelinisierungen und Axonverluste nachweisen.

Die Kombination pathologischer Befunde, bestehend aus subkortikaler Atrophie, vergrößerten Liquorräumen und kleineren lakunären Infarkten im tiefen Marklager, beschrieb Otto Binswanger bereits 1894. Während zur Diagnosestellung des M. Binswanger eine manifeste Demenz gefordert wird (s. Tabelle 5), sind die beschriebenen Veränderungen bei Patienten im höheren Alter nicht selten neuroradiologische Begleitbefunde, die in vielen Fällen im Alltag nicht apparent werden (s. VCIND).

*Tab. 5: Diagnosekriterien des M. Binswanger*

1. klinisch nachgewiesene Demenz
2. mindestens zwei der folgenden Kriterien:
  - Hypertonus oder bekannte Gefäßerkrankung (z.B. KHK, pAVK)
  - Nachweis zerebrovaskulärer Krankheit (z.B. Apoplex)
  - Subkortikale Hirnleistungsstörung (z.B. Gangstörung, Blasenstörung, Rigidität)
3. bilaterale White Matter Lesions (CT/MRT)

(abgeändert aus Bennett *et al.* 1990, S.961)



Mit gezielten neuropsychologischen Untersuchungen kann man häufig dennoch kognitive Defizite feststellen. Dabei handelt es sich in der Regel um Störungen der Exekutivfunktionen, der Konzentrationsfähigkeit und um eine allgemeine physische und psychische Verlangsamung. Auch Persönlichkeitsveränderungen und affektive Instabilität (Depression ebenso wie Euphorie oder Gereiztheit) können zum klinischen Bild gehören (The LADIS-Study, u.a. Jokinen *et al.* 2009). Störungen des Gedächtnisses treten erst später auf und sind daher für die Diagnose nicht zwingend erforderlich. Der Beginn der demenziellen Entwicklung ist typischerweise schleichend und lässt sich oft nicht genau festlegen. Der weitere Verlauf ist in aller Regel langsam progredient und kann fluktuieren. In der neurologischen Untersuchung sind oft nur diskrete Befunde zu erheben. Diese können aber vielfältig geartet sein. Gesteigerte Reflexe, positive Pyramidenbahnzeichen oder eine zerebelläre Ataxie können ebenso auf eine subkortikale Enzephalopathie zurückzuführen sein, wie ein parkinsonoides Symptombild mit Tremor, Rigidität und kleinschrittigem Gangbild. Auch der Verlust der Harnkontinenz ist ein häufiger Befund.

#### 1.2.2.2 Vascular Cognitive Impairment No Dementia (VCIND)

Diese relative junge Entität stellt das gefäßbezogene Äquivalent zur milden kognitiven Beeinträchtigung dar. Basis ist der 1995 von Bowler und Hachinski eingeführte Begriff des Vascular Cognitive Impairments, der weniger kategorisch zwischen gesund und dement unterscheiden soll. Mit VCIND wird der vormalige Graubereich zwischen beiden Extremen des Kontinuums bezeichnet. Das charakteristische neuropsychologische Profil zeichnet sich durch Einschränkungen der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen (Planung, Durchführung zielgerichteter Aufgaben, paralleles Ausführen mehrerer Aufgaben) bei erhaltener Gedächtnisleistung aus (O'Brien *et al.* 2003). Im Vergleich zu Alzheimerkranken leiden diese Patienten häufiger an Depressionen und bezogen auf gesunde Kontrollprobanden ist die kognitive Verschlechterung schneller und deutlicher fortschreitend (Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) – Study (Rockwood *et al.* 2007)). Bisher konnte sich diese Entität noch nicht ausreichend in der klinischen und speziell der geriatrischen Routine etablieren und ist daher möglicherweise noch unterdiagnostiziert.

### 1.2.3 Diagnosekriterien

Für die Stellung der Diagnose einer vaskulären Demenz werden unterschiedliche Kriterienkataloge verwendet. Da diese nicht direkt gegeneinander austauschbar sind, führt die Nutzung unterschiedlicher Diagnosekriterien zu veränderten Patientenkollektiven (Wetterling *et al.* 1996, Pohjasvaara *et al.* 2000, Wiederkehr *et al.* 2008).

#### 1.2.3.1 NINDS-AIREN

Diese Kriterien, die Abkürzung des langen Namens „National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour Recherche et l'Enseignement en Neuroscience“, wurden 1993 eingeführt (s. Anhang, Román *et al.* 1993).

Sie erlauben die Diagnose einer wahrscheinlichen vaskulären Demenz und beruhen auf den drei Kernaspekten Demenz, zerebrovaskuläre Krankheit und Zusammenhang zwischen beidem. Dabei ist Erstere als Abnahme der Gedächtnisleistung und mindestens zwei weiterer kognitiver Funktionen mit der Konsequenz einer Einschränkung im Alltag definiert. Ein Ausschluss anderer Krankheiten wie des M. Alzheimer wird vorausgesetzt.

Der Nachweis der zerebralen Gefäßkrankheit erfolgt neurologisch und bilddiagnostisch. Zu diesem Zweck wurde definiert, welche radiologischen Befunde für die Grundlage einer vaskulären Demenz relevant sind. In Abhängigkeit der zugrunde liegenden mikro- oder makroangiopathischen Ätiologie werden Schwere und Topographie der Läsionen bewertet. Im Falle von mikrovaskulären Veränderungen werden Lakunen und White Matter Lesions (WML) einbezogen.

#### Lakunen:

- Liquor-isointens in allen MRT-Sequenzen
- mind. zwei Lakunen in den Basalganglien (inkl. Thalamus, Capsula interna)
- mind. zwei Lakunen in der frontalen weißen Substanz.

#### White Matter Lesions:

- umschriebene, T2-hyperintense Veränderungen
- mind. 2 mm im Durchmesser
- ausgedehnte periventrikuläre Läsionen (>25% der weißen Substanz)
- in mind. zwei Arealen konfluierend
- in zwei weiteren zu konfluieren beginnend.

Kritik an diesen Bildgebungskriterien äußerten van Straaten *et al.* (2003), die die Variabilität der Ergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchern bemängelten.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen Demenz und zerebrovaskulären Läsionen wird dann als gegeben angenommen, wenn der Demenzbeginn in den ersten drei Monaten nach einem klinisch manifesten Schlaganfall lag und/oder abrupt stattfand und die demenzielle Entwicklung fluktuierend mit stufenweiser Verschlechterung verläuft.

Diese Kriterien werden in der wissenschaftlichen Literatur am häufigsten angewendet. Allerdings sind sie durch bestimmte Vorgaben, wie dem Ausschluss einer Alzheimerkrankheit und dem eng gesteckten zeitlichen Rahmen, klinisch unpraktikabel und sehr restriktiv angelegt (Pohjasvaara *et al.* 2000). Somit ist davon auszugehen, dass bei Anwendung der NINDS-AIREN-Kriterien vaskuläre Demenzen eher unterdiagnostiziert werden. Trotz dieser Problematik orientieren sie sich noch am genauesten am aktuellen Wissensstand und werden in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie neben den ADDTC-Kriterien (s. unten) empfohlen.

### 1.2.3.2 ADDTC

Zur Erfüllung der Kriterien des „Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers“ (ADDTC) bedarf es dem Vorliegen einer Demenz sowie dem Nachweis von zwei oder mehr Schlaganfällen durch Anamnese, neurologische Zeichen und/oder bildgebende Verfahren oder eines einzelnen Schlaganfalls mit zeitlichem Bezug zum Beginn der Demenz. Dabei sollte mindestens ein Infarkt außerhalb des Kleinhirns liegen.

Die Kriterien wurden 1992 von Chui *et al.* vorgeschlagen und werden von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in ihren Leitlinien empfohlen. Sie sind eher pragmatisch und für die Praxis am besten handhabbar. Allerdings wurden sie nur für ischämische Formen der vaskulären Demenz konzipiert und lösen das Problem der Konkomitanz von vaskulärer und Alzheimerdemenz nicht. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Nichtanerkennung von White Matter Lesions als Zeichen einer zerebrovaskulären Erkrankung. Die Kriterien des ADDTC sind recht weit gefasst, so dass sie eine höhere Sensitivität auf Kosten der Spezifität erreichen (Pohjasvaara *et al.* 2000).

### 1.2.3.3 ICD-10

Die „International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision“ (ICD-10) gründet ihre Kriterien auf ungleich verteilten Defiziten höherer kognitiver Funktionen, klinischer Evidenz fokaler Herdzeichen und dem Nachweis einer signifikanten zerebrovaskulären Erkrankung. Letztere muss als nachvollziehbare Ursache der Demenz eingeschätzt werden. Im Hinblick auf die fehlende Einbindung neuroradiologischer Befunde und aufgrund unzureichender Operationalisierung sind sie unzeitgemäß und für die Praxis wenig brauchbar. In der wissenschaftlichen Literatur spielen sie fast keine Rolle. Neben den NINDS-AIREN-Kriterien sind die der ICD-10 die restriktivsten und führen so zu einer hohen Spezifität bei geringerer Sensitivität (Pohjasvaara *et al.* 2000).

### 1.2.3.4 DSM-IV

Die Diagnosestellung anhand des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition“ (DSM-IV) (American Psychiatric Association 1994) beruht auf dem Nachweis fokaler Herdzeichen und klinischen oder laborchemischen Hinweisen auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung, die in sinnvollem Zusammenhang mit der kognitiven Einschränkung steht. Neuroradiologische Befunde werden vom DSM-IV nicht berücksichtigt. Diese Kriterien sind eher als liberal zu betrachten und führen im Vergleich aller hier besprochenen Kataloge am häufigsten zur Diagnose einer vaskulären Demenz (Pohjasvaara *et al.* 2000).

### 1.2.3.5 Ischemic Score

Bereits 1975 führte eine Arbeitsgruppe den Hachinski Ischemic Score ein (Hachinski *et al.* 1975), der fünf Jahre später von Rosen *et al.* nochmals ein wenig abgewandelt und gekürzt wurde (Rosen *et al.* 1980). In dieser Form findet der Ischemic Score bis heute in der Differentialdiagnose zwischen Multiinfarktdemenz und Alzheimerdemenz Verwendung.

Er besteht aus acht Items (Verlauf, Klinik, Risikofaktoren, neurologische Untersuchung) mit dichotomem Antwortformat. Bei einer maximalen Punktzahl von zwölf Punkten werden alle Ergebnisse über vier Punkten als Hinweis auf eine Multiinfarktdemenz interpretiert. Unter zwei Punkten geht man eher von einer Alzheimerdemenz aus. In dieser differentialdiagnostischen Fragestellung hat der Ischemic Score mit nur geringem zeitlichen Aufwand eine gute Aussagekraft (Moroney *et al.* 1997). Kritisch anzumerken ist die fehlende Integration bilddiagnostischer Methoden, auf die unter heutigen Gesichtspunkten nicht verzichtet werden darf. Dies führt dazu, dass dieser Kriterienkatalog keine ausreichende Grundlage für eine Diagnosestellung mehr bietet.

Zusammenfassend muss man sagen, dass bisher noch kein optimaler Diagnoseweg konzipiert wurde. Die Existenz verschiedener Kriterienkataloge mit unterschiedlichen Ansätzen und Zielsetzungen führt zu divergierenden Forschungsergebnissen und eingeschränkter Vergleichbarkeit der Studien untereinander. Hogervorst *et al.* schlugen 2003 als mögliche Lösung ein computerbasiertes Baumsystem vor, welches die Diagnosegenauigkeit für Klinik und Forschung erhöhen könnte. Die Identifikation typischer liquorchemischer Befundmuster könnte eine zusätzliche Hilfestellung leisten.

### 1.2.4 Diagnostik

Die Stellung der Diagnose einer vaskulären Demenz, wie sie unter 1.2.3 beschrieben wurde, beruht im Wesentlichen auf dem Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung im Sinne einer Demenz und dem Nachweis von vaskulären Läsionen in der Bildgebung. Diese Kriterien sind hin-, aber nicht ausreichend. Der neuroradiologische Nachweis von Läsionen der weißen Substanz ist nicht beweisend für das Vorliegen einer vaskulären Demenz, denn auch bei Alzheimerpatienten und kognitiv unbeeinträchtigten Personen können diese auftreten. Stefani *et al.* schlugen deshalb vor, außer der Bildgebung auch den Krankheitsverlauf, die neuropsychologische Testung und die liquorchemische Untersuchung zu berücksichtigen (Stefani *et al.* 2005).

#### 1.2.4.1 Bildgebung

Aufgrund der gängigen Diagnosekriterien für vaskuläre Demenzen, die unter anderem auf dem Nachweis zerebrovaskulärer Läsionen beruhen, ist die neuroradiologische Untersuchung obligater Bestandteil der Diagnostik und Differentialdiagnostik dementieller Prozesse. Während die MRT in der Neurologie ihren festen Stellenwert hat, wird die Computertomographie im Bereich der Demenzdiagnostik als unzureichend angesehen (Hachinski *et al.* 2006). Funktionelle Methoden (PET, SPECT, fMRT) spielen für die Diagnosestellung der vaskulären Demenz bisher nur eine sehr untergeordnete Rolle. Dies könnte sich ändern, da funktionelle Auffälligkeiten den strukturellen Veränderungen in der Regel vorausgehen.

Auf dem Gebiet der dementiellen Erkrankungen dient die Bildgebung dem Ausschluss sekundärer Demenzen (z.B. Raumforderungen), der Suche nach Hinweisen auf zerebrale Durchblutungsstörungen oder der Feststellung struktureller Veränderungen wie Atrophien oder Ablagerungen.

Auf zerebrovaskuläre Ursachen fokussiert kann die neuroradiologische Untersuchung ätiologische Aufschlüsse liefern: hämorrhagisch vs. ischämisch, kortikal vs. subkortikal, strategisch vs. Multi-Infarkt, Mikroangiopathie vs. Makroangiopathie.

#### Typische Befunde im Rahmen vaskulärer Enzephalopathie

In der strukturellen Bildgebung zeigen sich je nach zugrunde liegender Ätiologie unterschiedliche gefäßassoziierte Defekte.

Aus dem Formenkreis der makroangiopathischen Ursachen können große Substanzdefekte oder multiple kortikale oder subkortikale Lakunen (Status lacunaris) sichtbar sein. Auch einzelne strategische Infarkte (z.B. im Thalamus) können nachweisbar sein.

Mikroangiopathie und hämodynamische Insuffizienz führen zu subkortikalen Läsionen (White Matter Lesions), die in der MRT (T2- oder FLAIR-Wichtung) als hyperintense Areale (White Matter Hyperintensities, WMH) aufleuchten (siehe Abbildungen 3 und 4).

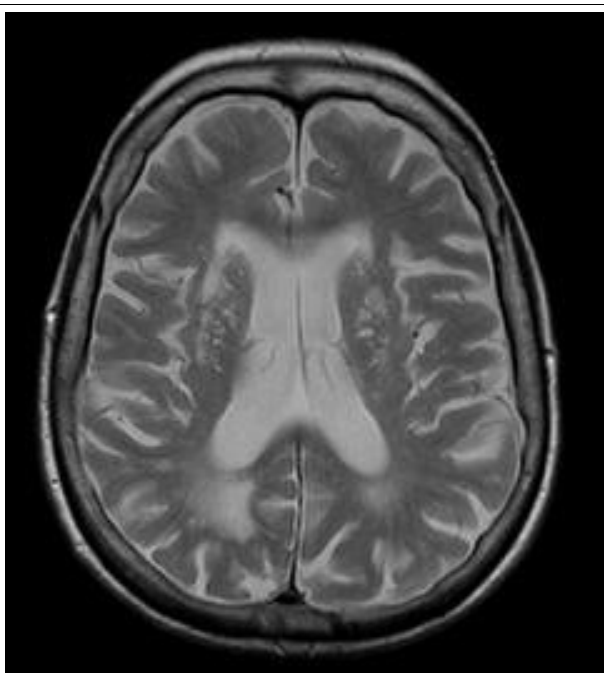


Abb. 3: WMH in einer T2-Wichtung  
(axiale Schnittebene;  
Quelle: Abt. Neuroradiologie,  
Universitätsmedizin Göttingen)

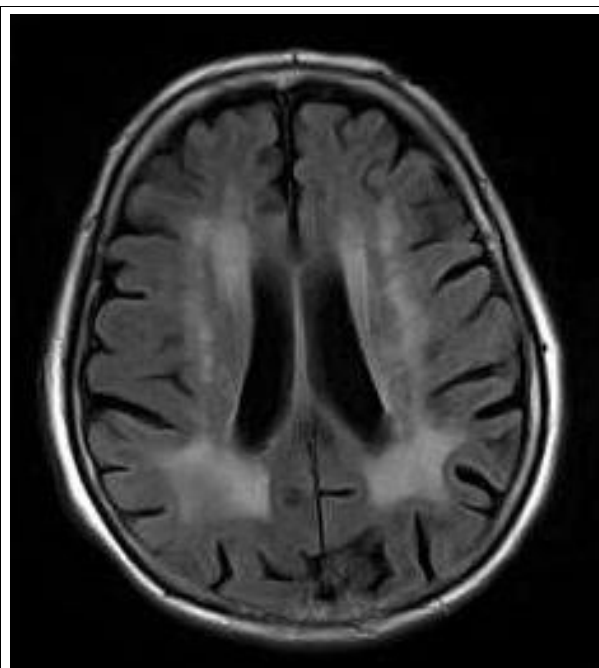


Abb. 4: WMH in einer FLAIR-Wichtung  
(axiale Schnittebene;  
Quelle: Abt. Neuroradiologie,  
Universitätsmedizin Göttingen)

Subkortikale Lakunen und eine Atrophie der weißen Substanz mit vergrößerten inneren Liquorräumen komplettieren das Bild der Binswanger-Enzephalopathie. Typisch sind außerdem hyperintense Polkappen, periventrikuläre Saumbildung und erweiterte perivaskuläre Räume (Virchow-Robin-Räume). Das computertomographische Äquivalent der White Matter Hyperintensities wird als Leukoaraiosis bezeichnet.

#### Quantifizierung anhand neuroradiologischer Skalen

Trotz kritischer Studien bezüglich der Handhabbarkeit und Vergleichbarkeit verschiedener Skalen (Scheltens *et al.* 1998, Wardlaw *et al.* 2004) wurde die Beurteilung und Quantifizierung der Marklagerveränderungen durch erfahrene Radiologen bisher noch nicht von computerbasierten Auswertungsprogrammen ersetzt.

#### **1.2.4.2 Liquordiagnostik**

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ist eine wichtige Methode in der Diagnostik der vaskulären Demenz. Es liegt nahe, die Flüssigkeit zu untersuchen, die das Gehirn direkt umfließt und somit die dortigen biochemischen Veränderungen widerspiegelt. Dadurch besteht die Möglichkeit, pathologische Prozesse früher zu identifizieren und zusätzlichen differentialdiagnostischen Aufschluss zu gewinnen. Allerdings liegen zu Liquorparametern bei vaskulärer Demenz nur wenige Studien vor.

### Blut-Hirn-Schranke (Albumin-Quotient)

Die Abnahme der Funktion der Blut-Hirn-Schranke ist ein altersabhängiges Phänomen und tritt auch bei Gesunden auf. Allerdings lassen Daten aus einigen Studien den Schluss zu, dass bei Patienten mit vaskulärer Demenz eine größere Schädigung besteht. Diese kann aus Gefäßwandveränderungen unterschiedlicher Genese resultieren, die zu Defekten des Endothels und dessen Tight Junctions führen, wodurch Proteine leichter vom Blut in den Liquor gelangen. Ein anerkannter Marker für die Integrität der Blut-Hirn-Schranke ist der Quotient aus Liquor- und Serumalbumin.

Wallin *et al.* konnten zeigen, dass die Höhe dieses Quotienten mit dem Ausmaß von Veränderungen der weißen Substanz (White Matter Lesions) korreliert und somit insbesondere mit subkortikalen Formen der vaskulären Demenz einhergeht (Wallin *et al.* 2000). In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden (Sjögren *et al.* 2001b).

Neben Patienten mit zerebrovaskulärer Krankheit weist auch ein bestimmter Teil der Alzheimerkranken eine Störung der Blut-Hirn-Schranke auf (Bowman *et al.* 2007). Auch hier ist die Studienlage uneinig. Hierfür sind gemischte Demenzformen der wahrscheinlichste Grund, da diese schwierig von reiner Alzheimerdemenz zu unterscheiden sind. Zur sicheren Differentialdiagnose allein reicht der Liquor/Serum-Albumin-Quotient jedoch nicht aus.

Unter Umständen ist eine gestörte Blut-Hirn-Schranke in frühen Stadien ein prognostischer Faktor für die Entwicklung einer manifesten Demenz (Skoog *et al.* 1998).

### Beta-Amyloide (A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42)

Die Beta-Amyloide 1-40 und 1-42 sind Spaltprodukte des Amyloid Precursor Proteins (APP), eines transmembranären Glykoproteins. In ihren Namen tragen sie die unterschiedliche Peptidlänge mit 40 respektive 42 Aminosäuren nach Spaltung durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen. A $\beta$ 1-40 entsteht in größerer Menge und neigt dabei weniger zur Aggregation als das längere Peptid. Somit stellt es eine Richtgröße für die Aktivität des Amyloidstoffwechsels dar.

Eine wichtige Rolle spielen diese Peptide in der Diagnostik der Alzheimerdemenz. Während einige Autoren die Meinung vertreten, eine Demenz vom Alzheimer-Typ mit Hilfe von A $\beta$ 1-42 von rein vaskulären Demenzformen differenzieren zu können (Stefani *et al.* 2005), weisen andere darauf hin, dass auch bei Letzteren ein gestörter Amyloidstoffwechsel nachweisbar sei und A $\beta$ 1-42 somit nicht zur Klärung der Ätiologie dienen könne (Sjögren *et al.* 2000, Nägga *et al.* 2002).

Eine höhere diagnostische und prädiktive Aussagekraft bietet der A $\beta$ -Quotient (A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40) (Wiltfang *et al.* 2007, Hansson *et al.* 2007). Lewczuk *et al.* (2004a) bescheinigten diesem Quotienten einen höheren differentialdiagnostischen Wert als A $\beta$ 1-42 allein und schlugen einen Cutoff von 9,75 vor.

Sie erreichten damit eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 87% für die Differenzierung zwischen Alzheimerdemenz und anderen Demenzformen bzw. gesunden Kontrollen. In Kombination mit anderen liquorchemischen Befunden (erhöhtes Tau- und Phospho-Tau-Protein) erhöht sich die Aussagekraft.

Durch eine umfassendere Untersuchung der Beta-Amyloide konnten Bibl *et al.* zeigen, dass erniedrigte Werte für A $\beta$ 1-42 verbunden mit einem prozentualen Anstieg kürzerer Formen (A $\beta$ 1-38, A $\beta$ 1-39) nur in der Gruppe der Alzheimerpatienten auftreten (Bibl *et al.* 2008).

### Gesamt-Tau (t-Tau)

Tau ist ein Protein des Zytoskeletts, welches die Mikrotubuli der Nervenzellen stabilisiert. Ein erhöhter liquorchemischer Wert wird als ein Zeichen für neuronalen oder axonalen Untergang gedeutet. So zum Beispiel auch nach ischämischem Schlaganfall. Hierbei lassen sich ein typischer Verlauf und eine Korrelation zur Menge des geschädigten Gewebes nachvollziehen (Anstieg nach ein bis zwei Tagen, Höchstwert nach zwei bis drei Wochen, Normalwert nach drei bis vier Monaten) (Hesse *et al.* 2000). Doch auch in der Alzheimerdiagnostik spielt dieses Protein eine große Rolle.

In Bezug auf die vaskuläre Demenz besteht in der Literatur Uneinigkeit. Einige Autoren (Nägga *et al.* 2002, Stefani *et al.* 2005, Paraskevas *et al.* 2009) stellten einen Anstieg des t-Tau fest und folgerten, dies sei als unspezifischer Marker für Demenzen ohne Bezug zu deren Ätiologie zu interpretieren. Andere konnten dies nicht bestätigen (Sjögren *et al.* 2000). Vermutlich gründen diese Differenzen auf unterschiedlichen Formen der vaskulären Demenz und unterschiedlichen Zeitspannen zwischen akuten ischämischen Ereignissen und der Liquorpunktion.

### Phosphoryliertes Tau (p-Tau)

In der abnormal hyperphosphorylierten Form bindet Tau schlechter an die Mikrotubuli, wodurch deren Stabilisierung beeinträchtigt und der axonale Transport gestört wird. Außerdem tendiert es zur Bildung von Aggregaten in den Alzheimer-typischen intrazellulären neurofibrillären Bündeln (Tau-Tangles) (Iqbal und Grundke-Iqbal 1997). Laborchemisch ist die Phosphorylierung an verschiedenen Stellen des Proteins mit ELISA nachweisbar (zum Beispiel an Thr181, Ser199, Thr231).

Verglichen mit t-Tau bietet die phosphorylierte Form eine bessere Diskriminierung und steigt nicht in Abhängigkeit von Ischämien an (Hesse *et al.* 2000). Von den Demenzmarkern (A $\beta$ 1-42, t-Tau und p-Tau) hat es die höchste Sensitivität und Spezifität im Bezug auf die Alzheimerdemenz, wie Blennow und Hampel 2003 zusammenfassten. Ein Ausschluss einer anderen Ätiologie ist dadurch aber noch nicht gewährleistet (Nägga *et al.* 2002). Bei vaskulären Demenzformen ist ein Anstieg von p-Tau nicht typisch (Sjögren *et al.* 2001a; Bibl *et al.* 2008).



### weitere interessante Parameter

Während die genannten Marker ihren Eingang in die klinische Routine gefunden haben und vor allem in der Diagnostik der Alzheimerkrankheit ihre Verwendung finden, gibt es weitere interessante Enzyme und Proteine, die in der Differentialdiagnose der vaskulären Demenzen in Zukunft eine Rolle spielen könnten.

- NSE (Neuronenspezifische Enolase)
  - unspezifischer Marker für neuronale Degeneration (Blennow *et al.* 1994)
  - im Liquor Demenzkranker signifikant erhöht (Palumbo *et al.* 2008, Infante *et al.* 2003).
- S100B
  - vor allem von Astrozyten exprimierter Subtyp einer Gruppe kalziumbindender Proteine
  - Regulator von Zellproliferation, -migration und -apoptose (Donato *et al.* 2009)
  - u.a. bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz erhöht (Petzold *et al.* 2003)
  - Überexpression führt im Tierversuch zu früherer und ausgeprägterer Amyloidablagerung (Mori *et al.* 2010).
- NF-L (leichte Unterform des Neurofilaments )
  - Bestandteil des Zytoskeletts, insbesondere großer myelinisierter Axone
  - signifikanter prognostischer Marker für die Entwicklung einer subkortikalen vaskulären Demenz bei Patienten mit MCI (Bjerke *et al.* 2009).
- Sulphatide
  - sulfatierte Cerebroside, die primär in Oligodendrozyten gebildet werden
  - Marker für Demyelinisierung mit differentialdiagnostischer Aussagekraft in der Unterscheidung zwischen SAE und NPH (Tullberg *et al.* 2000).

Zusammenfassend muss zur Liquoruntersuchung gesagt werden, dass sich allein mit dieser diagnostischen Methode eine vaskuläre Demenzform weder bestätigen noch mit absoluter Sicherheit ausschließen lässt und dies bisher auch nur wenig systematisch untersucht wurde. Eine Befundkonstellation, die im Rahmen einer zerebralen Mikroangiopathie zu erwarten wäre, ist ein erhöhter Liquor-Serum-Albumin-Quotient bei normalen Werten für phosphoryliertes Tau. Stark erniedrigte Werte der  $\beta$ -Amyloide (speziell A $\beta$ 1-42) deuten, wie ein erhöhtes p-Tau, eher auf eine Alzheimer-Demenz hin (Weimer und Frölich 2005).

### 1.2.4.3 Neuropsychologische Untersuchung

Während Patienten im Endstadium einer Demenz mit einfachen und wenig zeitaufwändigen Methoden (z.B. MMST) beurteilt werden können, bedarf es zur Erfassung von Frühformen (z.B. MCI / VCIND) einer differenzierteren neuropsychologischen Beurteilung. Zu diesem Zweck wurden zahlreiche Tests entworfen, mit denen man in der Breite oder sehr gezielt kognitive Teilleistungen untersuchen kann. Häufig ist es dadurch möglich, kognitive Defizite aufzudecken, die im Alltag zu keiner spürbaren Beeinträchtigung führen. Bei zerebraler Mikroangiopathie handelt es sich in der Regel um Störungen subkortikaler Funktionen wie den Exekutivfunktionen, der Konzentrationsfähigkeit und um eine allgemeine psychomotorische Verlangsamung. Auch Persönlichkeitsveränderungen und affektive Instabilität (Depression ebenso wie Euphorie oder Gereiztheit) können zum klinischen Bild gehören (The LADIS-Study, u.a. Jokinen *et al.* 2009). Dagegen sind Störungen des Gedächtnisses nicht typisch für frühe Stadien und treten erst im späteren Krankheitsverlauf auf.

Zusammenfassend muss man betonen, dass keines der beschriebenen diagnostischen Mittel allein eine vaskuläre Demenz sicher bestätigen oder ausschließen kann. Eine Diagnose kann nur aus der Kombination der Ergebnisse der neuroradiologischen, laborchemischen und neuropsychologischen Untersuchung gestellt werden.

## **1.3 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit soll ein Beitrag zur Differentialdiagnostik der vaskulären Demenzen geliefert werden. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Mischform mit der Alzheimerdemenz, welche im klinischen Alltag bisher nicht sauber zu differenzieren ist. Ursache hierfür sind unzureichende Diagnosekriterien mit der Folge widersprüchlicher Studienergebnisse. Neue Möglichkeiten der Differenzierung könnten den Weg für homogenere Untersuchungsgruppen und einheitlichere neue Erkenntnisse in Bezug auf Pathogenese, Diagnostik, Klinik und nicht zuletzt therapeutische Optionen der verschiedenen Demenzformen ebnen.

Doch wie präsentieren sich diese Demenzen in der klinischen Diagnostik? Lässt sich anhand der Liquormarker eine Trennung vollführen, die zu signifikanten Unterschieden in den neuropsychologischen Untersuchungen führt? Gibt es Merkmale, die im klinischen Alltag neben laborchemischer und bildgebender Diagnostik die Differenzialdiagnose stützen?

Des Weiteren soll in dieser Arbeit untersucht werden, welche Faktoren einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben. Während das Alter und der Bildungsstand diesbezüglich vielfach anerkannt sind, ist das Geschlecht ein viel diskutierter Faktor. Von besonderem Interesse ist die Frage nach den Zusammenhängen von vaskulären Läsionen der weißen Substanz (White Matter Lesions) und kognitiven Defiziten. Besteht hier eine signifikante Korrelation? Lässt sich diese in beiden Gruppen nachweisen oder beeinflusst eine parallele Alzheimerdemenz das klinische Bild in einem Ausmaß, das den Einfluss der vaskulären Genese überlagert?

Um einen Beitrag zur Klärung dieser Fragen zu liefern, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der

## **Analyse neuropsychologischer Ausfallprofile bei zerebraler Mikroangiopathie.**

Verwendet wurde das Datenmaterial der Studie

*„Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern  
in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit  
und vaskulärer Demenzen.“*

## **2. Methoden und Untersuchungsgruppen**

### **2.1 Studiendesign**

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten wurden in der klinischen Querschnittsstudie „*Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und vaskulärer Demenzen*“ erhoben.

Am 20. September und am 10. Oktober 2007 wurde der Ethikantrag dieser Studie unter der Nummer 34/9/07 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen unter Vorsitz von Prof. Dr. med. Jürgen Brockmöller diskutiert und das Forschungsvorhaben genehmigt. Mit Schreiben vom 27. April 2011 bestanden gegen ein Amendment ebenfalls keine ethischen Bedenken.

### **2.2 Studienkriterien**

Für die oben beschriebene Studie wurde eine Rekrutierung von etwa 100-200 Probanden angestrebt, wobei Alter und Geschlecht keinen Einfluss nehmen sollten.

#### Einschlusskriterien:

- mittels MRT (CT in Einzelfällen) nachgewiesene Läsionen im Sinne einer zerebralen Mikroangiopathie
- Vorliegen der schriftlichen Einwilligung des Patienten bzw. dessen gesetzlichen Betreuers.

#### Ausschlusskriterien:

- ischämischer Insult oder zerebrale Blutung innerhalb der letzten acht Wochen
- eine andere (nicht vaskuläre) Demenzform ist wahrscheinlicher
- akute neurologische Erkrankung i.S. einer Enzephalitis, Meningitis o.ä.
- Multiple Sklerose.

## **2.3 Datenerhebung**

### **2.3.1 Rekrutierung**

Die Daten wurden im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf eine dementielle Erkrankung und dem radiologischen Nachweis von Marklagerveränderungen im Sinne von White Matter Lesions erhoben.

### **2.3.2 Neuropsychologische Testung**

Die neuropsychologische Testung dauerte pro Proband etwa 90 - 120 Minuten. Es wurden folgende Tests verwendet:

- CAMCOG
- Mini-Mental-Status-Test
- DemTect
- Clox-Test 1 + 2
- Trailmaking-Test A + B
- Boston Naming Test.

Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse erfolgte streng nach den jeweiligen Testvorgaben. Alle Tests finden sich im Anhang ab Seite 81.

### **2.3.3 Bildgebung**

Die verwendeten MRT-Bilder wurden größtenteils in der Abteilung Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen mit einem 3-Tesla-MRT der Marke Siemens erstellt.

Die Auswertung der kraniellen Bildgebung wurde von einem unabhängigen, nicht mit den Patienten vertrauten Radiologen vorgenommen. Dieser verwendete die Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC; Wahlund *et al.* 2001) um das Ausmaß der White Matter Lesions zu quantifizieren.

### **2.3.4 Liquordiagnostik**

Von Patienten, die in der stationären Diagnostik einer lumbalen Liquorpunktion unterzogen wurden, wurde eine Probe des Nervenwassers für eventuelle spätere Untersuchungen im Labor der Prionforschungsgruppe des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance Transmissibler Spongiformer Enzephalopathien bei -80°C aufbewahrt.

Die im Bezug auf vaskuläre Enzephalopathie und ihre Differentialdiagnosen relevanten Parameter wurden mit in den Datensatz aufgenommen. Dabei handelte es sich um folgende validierte Marker für Neurodegeneration und zerebrovaskuläre Schädigung:

- Zellzahl pro mm<sup>3</sup>
- Gesamtprotein
- Serum/Liquor-Albumin-Quotient
- A $\beta$ 1-40
- A $\beta$ 1-42
- A $\beta$ -Quotient (A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40)
- Gesamt-Tau (tTau)
- phosphoryliertes Tau (pTau).

(zu diesen Markern s. Kapitel 1.2.4.2, S.23)

Die Liquoruntersuchungen für die stationäre Routine wurden im Zentrallabor der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Die Zellzahl wurde in einer Fuchs-Rosenthal-Zählkammer ausgezählt, Gesamtprotein und Albumin wurden nephelometrisch nach Reiber (Reiber und Peter 2001) und die Demenzmarker (A $\beta$ 1-40, A $\beta$ 1-42, tTau und pTau) wurden mittels ELISA bestimmt.

## **2.4 Verwendetes Material**

### **2.4.1 Neuropsychologische Tests**

Für die Datenerhebung der vorliegenden Arbeit wurden eine Vielzahl verschiedener neuropsychologischer Tests durchgeführt. Neben kurzen Screeningtests (MMSE, Demtect) und gezielten Prüfungen bestimmter kognitiver Teilleistungsbereiche (Clox, Trailmaking, Benennungstests) kam der CAMCOG als zeitaufwändigerer und umfassender Test zum Einsatz. Alle Tests finden sich im Anhang.

#### **2.4.1.1 CAMCOG und CAMCOG-Quotient**

Der CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination) ist Teil eines umfassenden neuropsychologischen Inventars, des CAMDEX (Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, Roth *et al.* 1986). Für die vorliegende Arbeit wurde die revidierte Version (Roth *et al.* 1998) in deutscher Sprache verwendet.

Folgende Qualitäten werden durch den CAMCOG-Test untersucht:

- Orientierung (zeitlich, räumlich)
- Sprache (Sprachverständnis, Ausdrucksvermögen)
- Gedächtnis (Lern-, Kurzzeit-, Altgedächtnis)
- Aufmerksamkeit/Rechnen
- Praxis (Zeichnen, Kopieren, Praxis)
- Abstraktes Denken
- Wahrnehmung
- Exekutive Funktionen.

Das Ergebnis im Bereich exekutive Funktionen setzt sich aus verschiedenen Einzelaufgaben zusammen. Dazu gehören Wortflüssigkeit (Tiere/60 Sekunden), abstraktes Denken, Ideenflüssigkeit und visuelles Denken. Insgesamt sind 28 Punkte erreichbar.

Aus den Ergebnissen für Gedächtnis und exekutive Funktionen lässt sich der CAMCOG-Quotient (Gedächtnis/Exek. Funktionen) berechnen. Dieser ist in unserer Arbeitsgruppe entwickelt worden und soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf seine Anwendbarkeit in der Differentialdiagnose zwischen vaskulärer und Mischdemenz geprüft werden.

Während Gedächtnisstörungen bei M. Alzheimer die Regel sind, spielt das sogenannte dysexekutive Syndrom eine wichtige Rolle bei zerebrovaskulären Demenzen, wie der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) (Jokinen *et al.* 2009, Jokinen *et al.* 2006, Hachinski *et al.* 2006, Tierney *et al.* 2001) und lässt sich mit White Matter Hyperintensities assoziieren (Bombois *et al.* 2007). Auch eine autopsisch verifizierte Studie konnte nachweisen, dass Alzheimerpatienten größere Defizite des Gedächtnisses als der Exekutivfunktionen haben. Für Patienten mit subkortikalen vaskulären Läsionen zeigte sich der umgekehrte Fall (Reed *et al.* 2007).

Durch die isolierte Verwendung dieser beiden Qualitäten soll bei kognitiv eingeschränkten Patienten eine bessere Aussage über die vorherrschende Einschränkung getroffen werden.

#### **2.4.1.2 Mini-Mental-Status-Test (MMST)**

Der MMST (Folstein *et al.* 1975) ist der am häufigsten verwendete neuropsychologische Screeningtest (Shulmann *et al.* 2006). Er besteht aus 19 Einzelaufgaben und prüft verschiedene kognitive Leistungen. Die Maximalpunktzahl sind 30 Punkte.

### 2.4.1.3 Demtect

Dieser Test wurde 2004 von Kalbe *et al.* entwickelt und berücksichtigt daher schon die Entität des Mild Cognitive Impairments. Mit Hilfe von fünf Aufgaben werden verschiedene kognitive Leistungen geprüft. Die Bewertung wird für das Patientenalter ( $\leq 60$  Jahre) korrigiert vorgenommen.

Der Demtect wurde mit Alzheimerpatienten entworfen und ist nicht für vaskuläre Demenzen validiert. Dennoch werden auch Leistungen gefordert, die bei vaskulärer Enzephalopathie beeinträchtigt sein können. Kritisieren kann man außerdem das Fehlen räumlich-konstruktiver Elemente.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, doch diese bescheinigen dem DemTect eine hohe Sensitivität und Spezifität für Demenz (Larner 2007) und MCI (Troyer 2004).

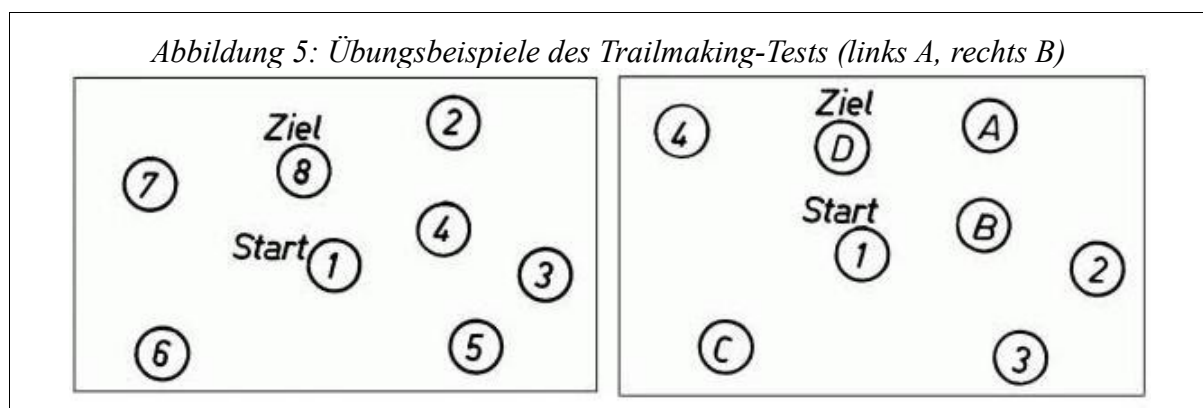
### 2.4.1.4 Clox-Test 1 und 2

Dieser Test baut auf dem Uhrentest nach Shulman (Shulman *et al.* 1986) auf. Er besteht aus zwei Teilen und wird mit Hilfe einer Tabelle (s. Anhang) beurteilt. Zusätzlich zur exekutivsensiblen, freien Generierung der Uhr (Clox1) führten Royall *et al.* (1998) eine zweite Aufgabe ein, bei der der Proband eine durch den Testleiter gezeichnete Uhr abzeichnen soll (Clox2), was eine visuokonstruktive Leistung darstellt. Pro Testteil sind maximal 15 Punkte erreichbar.

Eine chinesische Studie gelangte zu dem Ergebnis, dass dieser Test in der Differentialdiagnose zwischen Alzheimerdemenz und vaskulärer Demenz ein Hilfsmittel darstellen kann. Patienten mit letzterer Erkrankung schneiden in Clox1 schlechter ab, wenn man nach Alter, Geschlecht und Ausbildung differenziert. Ein weiteres Ergebnis derselben Studie war die Tatsache, dass sich der Clox-Test ohne kulturelle Grenzen anwenden lässt (Yap *et al.* 2007).

### 2.4.1.5 Trailmaking Test A und B

Der Trailmaking-Test wurde 1944 ursprünglich als Teil einer Testbatterie der amerikanischen Armee entworfen und schon kurz darauf in verschiedenen Studien eingesetzt. Er besteht aus zwei Teilen (A und B).





In Teil A (Übungsbeispiel in Abb. 5 links) soll der Proband möglichst schnell und ohne Fehler Zahlen (1-25) in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden. In Teil B (rechts) wird die Schwierigkeit erhöht, indem abwechselnd Zahlen und Buchstaben miteinander zu verbinden sind (1-A-2-B-3-...-13). Bei der Auswertung ist zu berücksichtigen, dass Alter und Geschlecht des Patienten einen Einfluss auf die Einzelergebnisse nehmen (Drane *et al.* 2002).

Während beide Testteile Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und visuomotorische Geschwindigkeit testen, werden durch die parallele und wechselnde Verarbeitung von Zahlen- und Buchstabenreihe in Testteil B die exekutiven Funktionen auf die Probe gestellt (Sanchez-Cubillo *et al.* 2009, Arbuthnott und Frank 2000).

#### 2.4.1.6 Boston Naming Test

Bei diesem Test werden den Patienten 15 mit Einzelstrichen gezeichnete Objekte gezeigt, die diese benennen sollen. Jedes Bild muss innerhalb von zehn Sekunden erkannt und benannt werden. Neben einfachen Alltagsbegriffen (z.B. Haus, Blume, Baum) handelt es sich bei den Objekten auch um weniger gewöhnliche Dinge (z.B. Vulkan, Dominosteine, Mundharmonika). Auf diese Weise sollen Wortfindungsstörungen quantifiziert werden.

Der Boston Naming Test ist schon 30 Jahre alt (Kaplan *et al.* 1983). Seit seiner Veröffentlichung wurden diverse Studien mit verschiedenen Tests (60 Objekte, 30 Objekte, 15 Objekte) publiziert, die allen eine vergleichbare diagnostische Aussagekraft bescheinigten (Graves *et al.* 2004). Hier wurde die übersetzte 15-Objekt-Version des Consortium to Establish a Registry in Alzheimer's Disease (CERAD, Morris *et al.* 1989) verwendet.

Ein Einfluss von Alter und Bildungsstand, aber weniger des Geschlechts wurde 2007 von Zec *et al.* in einer großen Querschnittstudie (n = 1.111) nachgewiesen. Allerdings wurde in dieser Untersuchung ein umfangreicherer Naming Test mit 60 Objekten durchgeführt.

Alle erwähnten Tests finden sich im Anhang zu dieser Arbeit.

#### 2.4.2 Neuroradiologische Beurteilung

Für die quantitative Auswertung der neuroradiologischen Bildgebung konnte ein erfahrener und unabhängiger Neuroradiologe gewonnen werden, der die „Scale for Age-Related White Matter Changes“ (ARWMC) verwendete. Diese wurde 2001 von Wahlund *et al.* entworfen und ist sowohl auf MRT- als auch auf CT-Bilder anwendbar (s. Anhang). Allerdings bietet sie insbesondere bei kleineren Läsionen für erstere eine höhere Inter-Rater-Reliabilität (Wahlund *et al.* 2001). Im Vergleich mit anderen Beurteilungsskalen ist sie einfacher anzuwenden, aber weniger distinktiv. So werden die anatomischen Regionen großzügig zusammengefasst.

Ein Vorteil des AWRMC ist die Aufschlüsselung nach links- und rechtshemisphärischen Läsionen.

- Lobar (frontal (rechts/links), parieto-occipital (r/l), temporal (r/l))
- Basal Ganglia (rechts/links)
- Infratentorial (rechts/links)
  - *Beurteilungsbereich*: 0, 1, 2, 3
  - *Maximalwert*: 30 Punkte.

## **2.5 Untersuchungsgruppen**

Voraussetzung für die Aufnahme in die vorliegende Arbeit war der Nachweis von White Matter Lesions als Zeichen einer zerebrovaskulären Krankheit. Diese wurden mit Hilfe der beschriebenen neuroradiologischen Skala (s. Abschnitt 2.4.2) quantifiziert.

Anschließend wurde anhand der Ergebnisse des MMST eine Unterteilung zwischen Patienten mit unauffälligen und pathologischen Ergebnissen vorgenommen. Als Grenze wurde hier ein Ergebnis von mindestens 28 Punkten festgelegt, da dies im klinischen Alltag als ein Normalbefund gewertet wird.

Mit Hilfe der Liquormarker wurde dann die Unterteilung in die beiden Untersuchungsgruppen vorgenommen. Zur Unterscheidung der beiden Gruppen wurde der A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40-Quotient

$$(A\beta 1-42 / A\beta 1-40) \times 10$$

mit dem 2004 von Lewczuk *et al.* vorgeschlagenen Cut-off von 9,75 (hier 0,98) verwendet (Sensitivität 95,2%, Spezifität 88,4%). Da nicht bei allen Patienten der A $\beta$ -Quotient zur Verfügung stand, wurde zusätzlich als zweites Kriterium A $\beta$ 1-42 herangezogen. Als Cut-off wurde hier ein Wert von 550 pg/ml (Sensitivität 100%, Spezifität 80%; Lewczuk *et al.* 2004a) verwendet.

Zusammenfassend entstanden folgende Untersuchungsgruppen mit den aufgeführten Kriterien:

**Gruppe 1: Zerebrale Mikroangiopathie (CSVD, Cerebral Small Vessel Disease)**

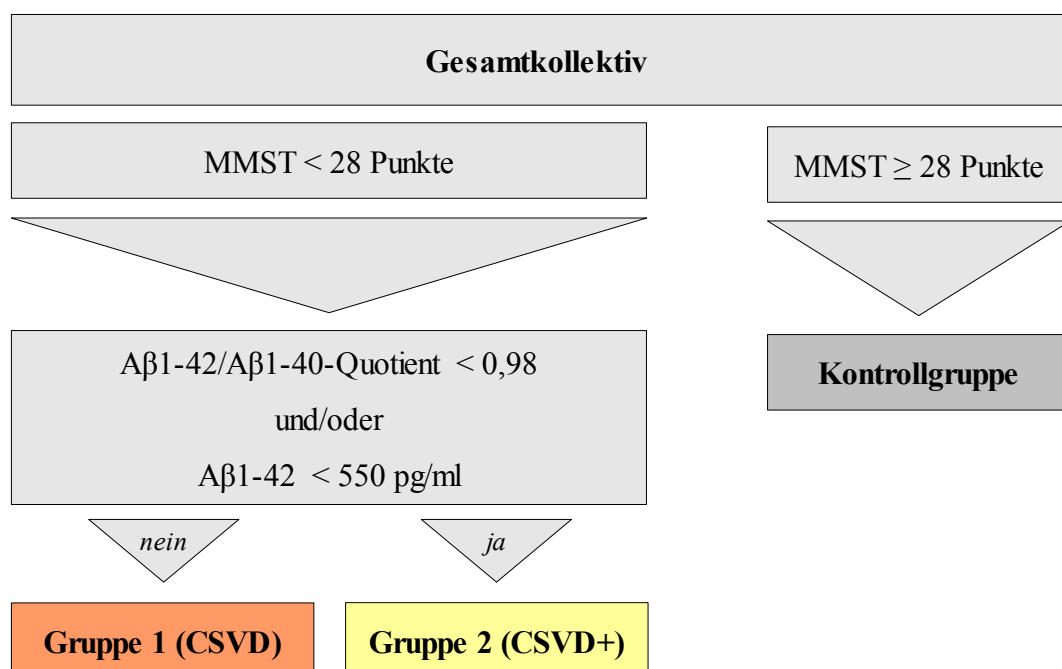
- neuroradiologischer Nachweis zerebrovaskulärer Läsionen (WML)
- MMST < 28 Punkte
- keines aus
  - $A\beta 1-42/A\beta 1-40$ -Quotient < 0,98
  - $A\beta 1-42$  < 550 pg/ml.

**Gruppe 2: Zerebrale Mikroangiopathie mit liquorchemischen Hinweisen  
auf eine begleitende Alzheimerkrankheit (CSVD+)**

- neuroradiologischer Nachweis zerebrovaskulärer Läsionen (WML)
- MMST < 28 Punkte
- mindestens eins aus
  - $A\beta 1-42/A\beta 1-40$ -Quotient < 0,98
  - $A\beta 1-42$  < 550 pg/ml.

**Kontrollgruppe:**

- neuroradiologischer Nachweis zerebrovaskulärer Läsionen (WML)
- MMST  $\geq$  28 Punkte.



## 2.6 Statistische Methoden

Die statistische Betreuung übernahm ein Mitarbeiter der Abteilung Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms *Statistica 9.0* für Windows. Für alle Tests wurde  $\alpha = 5\%$  als Signifikanzniveau festgelegt.

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurde eine deskriptive Analyse des Alters, der Ausbildungszeit und des Aß-Quotienten auf Mittelwert (Mw), Standardabweichung (SD), Minimum (min) und Maximum (max) durchgeführt. Die Bildgebung (Scale for ARWMC) und der neuropsychologische Kurztest MMST (Mini-Mental-Status-Test) wurden auf Median, Spannweite (Sw; max-min), Minimum (min) und Maximum (max) untersucht.

Aufgrund verschiedener Ursachen konnten bei einigen Patienten nicht alle Tests durchgeführt werden. Dadurch erklären sich unterschiedliche Stichprobengrößen für verschiedene Untersuchungen.

Zur Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen wurde der **Kruskal-Wallis-Test** angewendet. Mit Hilfe dieses parameterfreien statistischen Tests lässt sich die Signifikanz bestimmen, mit der drei oder mehr unabhängige Verteilungen zur gleichen Grundgesamtheit gehören und ggf. die Nullhypothese ablehnen. Ergibt sich hier ein signifikantes Ergebnis, lässt dies eine weitere Überprüfung im Paarvergleich zweier ausgewählter Gruppen zum allgemeinen Signifikanzniveau ( $\alpha = 5\%$ ) zu. Andernfalls wäre gemäß der Bonferroni-Methode eine Korrektur zum Ausgleich der Alpha-Fehler-Kumulierung notwendig.

Im Vergleich zweier Gruppen kam dann der **Mann-Whitney-Wilcoxon-Rangsummentest** zum Einsatz, mit dem sich die Wahrscheinlichkeit, mit der zwei unabhängige Verteilungen zur gleichen Grundgesamtheit gehören, bestimmen lässt. Ein signifikantes Ergebnis gibt hier Anlass, die Nullhypothese abzulehnen. Im Ergebnisteil dieser Arbeit wird dieser Test kurz als „Wilcoxon-(Rangsummen-)Test“ bezeichnet.

Untersuchungen auf Korrelationen wurden unter Anwendung des Rangkorrelationskoeffizienten **Kendalls Tau (K $\tau$ )** durchgeführt. Dieser Koeffizient bietet gegenüber anderen (z.B. Pearsons Korrelationskoeffizient) den Vorteil, dass er nicht von der Annahme einer linearen Beziehung und Äquidistanz der Variablen ausgeht und robuster gegenüber Ausreißern ist. Besonders bei nicht normal verteilten Daten oder sehr kleinen Stichprobengrößen wird daher die Verwendung von Kendalls  $\tau$  empfohlen.

Zur Bestimmung des optimalen Cutoff-Wertes für den hier untersuchten CAMCOG-Quotienten wurde der **Youden-Index (YI)** verwendet (*Sensitivität + Spezifität - 1 = YI*). Dieser ist ein Maß zur Beurteilung der Güte eines diagnostischen Tests.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1 Die Untersuchungsgruppen**

Nach Anwendung der unter 2.5 genannten Kriterien ergaben sich die drei Untersuchungsgruppen wie im Folgenden beschrieben und in Tabelle 6 aufgeführt.

#### **3.1.1 Deskriptive Werte**

##### **3.1.1.1 Gruppe 1 (CSVD)**

Die Gruppe der Patienten mit White Matter Lesions im MRT und kognitiven Defiziten im MMST, aber ohne liquorchemische Hinweise auf eine begleitende Alzheimerkrankheit bestand aus 22 Personen (12 Männer, 10 Frauen). Das Durchschnittsalter lag bei 71,1 Jahren (SD 10,1 Jahre). Im Median erreichten diese Patienten 25,5 Punkte (17 - 27 Punkte) im MMST. Der Mittelwert des A $\beta$ -Quotienten lag bei 1,70 (SD 0,66). In der ARWMC-Scale ergab sich ein Median von 10,5 Punkten (2 - 30 Punkte). Im Durchschnitt dauerte die Ausbildungszeit der Patienten dieser Gruppe 9,3 Jahre (SD 1,7 Jahre).

##### **3.1.1.2 Gruppe 2 (CSVD+)**

In die Gruppe der Patienten mit White Matter Lesions im MRT, kognitiven Defiziten im MMST und Hinweisen auf eine Alzheimerkrankheit im Liquor wurden 30 Patienten (12 Männer, 18 Frauen) eingruppiert. Dabei lag das Durchschnittsalter bei 75,2 Jahren (SD 8,3 Jahre) und der Median des MMST bei 22 Punkten (11 - 27 Punkte). Der A $\beta$ -Quotient lag im Mittel bei 0,73 (SD 0,36). Bei der Scale for ARWMC lag der Median bei 8 Punkten (1 - 19 Punkte). Im Durchschnitt genossen die Patienten der Gruppe 2 eine Ausbildungszeit von 9,6 Jahren (SD 2,5 Jahre).

##### **3.1.1.3 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe bestand aus 37 Patienten (21 Männer, 16 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 64 Jahren (SD 13,7 Jahre). Der Median im Mini-Mental-Status-Test betrug 29 Punkte (28 - 30 Punkte). Der A $\beta$ -Quotient betrug im Mittel 1,30 (SD 0,39). Der Median der ARWMC-Scale für lag bei 10 Punkten (2 - 20 Punkte). Im Durchschnitt genossen die Patienten der Kontrollgruppe eine Ausbildungszeit von 10,9 Jahren (SD 2,7 Jahre).

Tab. 6: Deskriptive Werte der Untersuchungsgruppen

	[n]	Gruppe 1 (CSVD)				Gruppe 2 (CSVD+)				Kontrollgruppe			
		n = 22				n = 30				n = 37			
		männlich	weiblich			männlich	weiblich			männlich	weiblich		
Geschlecht		12	10			12	18			21	16		
Alter	[a]	Mw	SD	min	max	Mw	SD	min	max	Mw	SD	min	max
		71,1	10,1	46	85	75,2	8,3	53	87	64	13,7	37	87
Ausbildung	[a]	Mw	SD	min	max	Mw	SD	min	max	Mw	SD	min	max
		9,3	1,7	8	15	9,6	2,5	6	15	10,9	2,7	8	15
MMST	[Punkte]	Mdn	Sw	min	max	Mdn	Sw	min	max	Mdn	Sw	min	max
		25,5	10	17	27	22	16	11	27	29	2	28	30
Aβ-Quotient* (Aβ1-42/Aβ1-40)		Mw	SD	min	max	Mw	SD	min	max	Mw	SD	min	max
		1,7	0,66	1	3,87	0,73	0,36	0,25	1,65	1,3	0,39	0,38	2,37
ARWMC	[Punkte]	Mdn	Sw	min	max	Mdn	Sw	min	max	Mdn	Sw	min	max
		10,5	28	2	30	8	18	1	19	10	18	2	20

Mw = Mittelwert      Mdn = Median      min = Minimum  
 SD = Standardabweichung      Sw = Spannweite      max = Maximum

\* nicht bei allen Patienten verfügbar (n (Gruppe 1) = 18; n (Gruppe 2) = 28; n (Kontrollgruppe) = 22)

### 3.1.2 Vergleich der deskriptiven Werte

Da der MMST und der Aβ-Quotient als Gruppierungskriterien herangezogen wurden, lassen sich die Gruppen nur bezüglich des Alters, der Ausbildungszeit und der Summe der Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC) miteinander vergleichen. Für den MMST ist ein Vergleich der Gruppe 1 und Gruppe 2 zulässig, da dieser nur zur Abgrenzung dieser beiden Gruppen von der Kontrollgruppe herangezogen wurde. In Tabelle 7 (Kruskal-Wallis- und Wilcoxon-Rangsummentest; S.41) und Abbildung 6 (Boxplots; S.41) werden die folgenden Ergebnisse in der Übersicht dargestellt.

#### 3.1.2.1 Alter

Bei Betrachtung des Alters der Untersuchungsgruppen zeigte sich, dass die Gruppe 2 mit einem mittleren Alter von 75,2 Jahren im Schnitt 4,1 Jahre älter als die Gruppe 1 (71,1 Jahre) und 11,2 Jahre älter als die Kontrollgruppe (64 Jahre) war.

Bei der Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen erfüllte der Kruskal-Wallis-Test mit  $p < 0,001$  das geforderte Signifikanzniveau. Der Wilcoxon-Rangsummentest für den direkten Vergleich der Gruppen ergab folgende Signifikanzwerte:

Gruppe 1 (CSVD)	vs. Gruppe 2 (CSVD+)	$p = 0,142$
Gruppe 1 (CSVD)	vs. Kontrollgruppe	$p = 0,032$
Gruppe 2 (CSVD+)	vs. Kontrollgruppe	$p < 0,001$ .

### 3.1.2.2 Ausbildungszeit

Mit mittleren Ausbildungszeiten von 9,3 Jahren (Gruppe 1), 9,6 Jahren (Gruppe 2) und 10,9 Jahren (Kontrollgruppe) zeigte sich zwischen den Untersuchungsgruppen 1 und 2 nur ein geringer Unterschied von 0,3 Jahren. Die längste Ausbildung genossen die Patienten der Kontrollgruppe. Hier ergab der Kruskal-Wallis-Test mit  $p = 0,029$  Anlass die Nullhypothese abzulehnen. Im Paarvergleich der einzelnen Gruppen ergaben sich im Wilcoxon-Rangsummentest folgende Signifikanzwerte:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,891$
<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p=0,030$
<i>Gruppe 2 (CSVD+)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p=0,029$ .

### 3.1.2.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Die Ergebnisse dieses Tests sind nur zwischen den beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar und somit konnte auf den Kruskal-Wallis-Test an dieser Stelle verzichtet werden. Der Wilcoxon-Rangsummentest ergab mit einem Signifikanzwert von  $p=0,044$  ein signifikantes Ergebnis.

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,044$
------------------------	-----------------------------	-----------

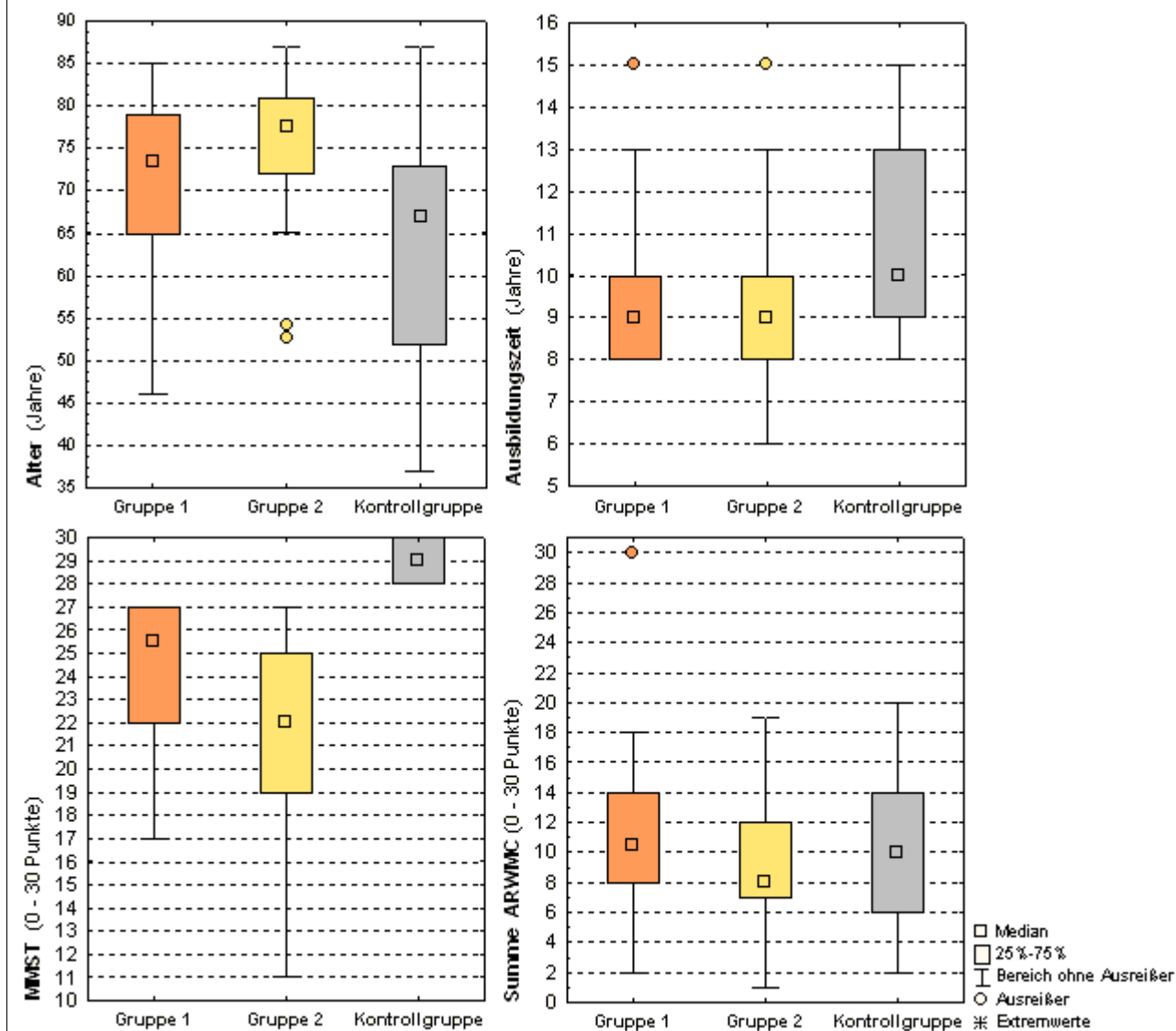
### 3.1.2.4 Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC)

Betrachtet man die Mediane der Summen der ARWMC-Scale zwischen den einzelnen Gruppen, ergeben sich mit 10,5 (Gruppe 1), 8 (Gruppe 2) und 10 Punkten (Kontrollgruppe) vergleichbare Werte, was sich auch in Abb. 6 nachvollziehen lässt.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit  $p = 0,333$  kein signifikantes Ergebnis, was die Unterschiede der Belastungen mit Läsionen der weißen Substanz (White Matter Lesions) betrifft. Der Wilcoxon-Rangsummentest für den Paarvergleich der Gruppen wird hier nur der Vollständigkeit halber angeführt. Ohne Bonferroni-Korrektur (Ausgleich der Alpha-Fehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen) gelten diese Signifikanzwerte nicht zum allgemeinen Signifikanzniveau:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,132$
<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p=0,489$
<i>Gruppe 2 (CSVD+)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p=0,419$ .

Abb. 6: Boxplots der deskriptiven Werte Alter, Ausbildungszeit, MMST, ARWMC-Scale



Tab. 7: Kruskal-Wallis- und Wilcoxon-Test der desk. Werte

		Gruppe 1	Gruppe 2
Alter	Wilcoxon	Gruppe 1	-
		Gruppe 2	0,142
		Kontrollgruppe	<b>0,032</b>
	Kruskal-Wallis	<b>&lt; 0,001</b>	
Ausbildung	Wilcoxon	Gruppe 1	-
		Gruppe 2	0,891
		Kontrollgruppe	<b>0,030</b>
	Kruskal-Wallis	<b>0,029</b>	
MMST	Wilcoxon	Gruppe 1	-
		Gruppe 2	<b>0,044</b>
		Kontrollgruppe	-
	Kruskal-Wallis	<b>0,044</b>	
ARWMC	Wilcoxon	Gruppe 1	(0,132)
		Gruppe 2	(0,132)
		Kontrollgruppe	(0,489)
	Kruskal-Wallis	0,333	



## 3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

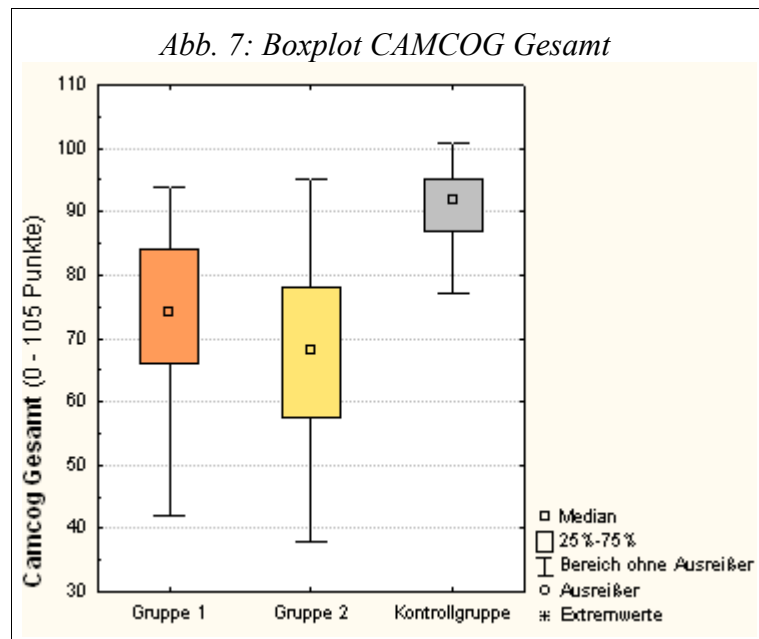
Eine Übersicht der erhobenen Daten und der Ergebnisse der statistischen Auswertung findet sich im Anhang (ad 3.2.1: Tabelle 9, S. 81 und ad 3.2.2-3.2.7: Tabelle 10, S. 82).

### 3.2.1 CAMCOG und CAMCOG-Quotient

Die Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) ermöglicht eine umfangreiche neuropsychologische Einschätzung und ist somit ein geeignetes Werkzeug, das kognitive Profil der drei Untersuchungsgruppen zu erheben und gegeneinander zu vergleichen. Da dieser Test nicht bei allen Patienten durchgeführt werden konnte, ergeben sich abweichende Stichprobengrößen von  $n_{\text{(Gruppe 1)}} = 21$ ,  $n_{\text{(Gruppe 2)}} = 28$  und  $n_{\text{(Kontrollgruppe)}} = 37$  Patienten.

#### 3.2.1.1 Gesamtsumme

Bei einer Gesamtsumme von 105 Punkten erreichte die Kontrollgruppe im Median 92 Punkte (Spannweite 24 Punkte, Minimum 77 Punkte, Maximum 101 Punkte). Der Median der Gruppe 1 lag bei 74 Punkten (Spannweite 52 Punkte, 42 - 94 Punkte) und der der Gruppe 2 bei 68 Punkten (Spannweite 57 Punkte, 38 - 95 Punkte). In Abbildung 7 werden die Ergebnisse in Form eines Boxplots einander gegenüber gestellt.



Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit einem Signifikanzwert von  $p < 0,001$  Anlass, in den Paarvergleich der einzelnen Gruppen einzugehen. Im anschließenden Wilcoxon-Rangsummentest ergaben sich folgende p-Werte:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,149$
<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p<0,001$
<i>Gruppe 2 (CSVD+)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p<0,001$ .

### 3.2.1.2 Orientierung

In der kognitiven Subqualität „Orientierung“ (maximal 10 Punkte erreichbar) zeigten sich bei den untersuchten Gruppen eher geringe Einschränkungen (s. dazu Abb. 8 (links)). Die größten Defizite zeigte die Gruppe 2 mit einem Median von 8 Punkten (Spannweite 9 Punkte, Minimum 1 Punkt, Maximum 10 Punkte). Die Gruppe 1 war im Median einen Punkt (Median 9, Spannweite 6 (4 - 10)) besser. Aus der Kontrollgruppe erreichten nur drei der 37 Patienten nicht die Höchstpunktzahl (Median 10 Punkte, Spannweite 1 Punkt, (9 - 10)).

Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit  $p < 0,001$  Anlass die Nullhypothese abzulehnen. Die folgende Untersuchung mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests ergab folgende Signifikanzwerte:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,181$
<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p<0,001$
<i>Gruppe 2 (CSVD+)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p<0,001$ .

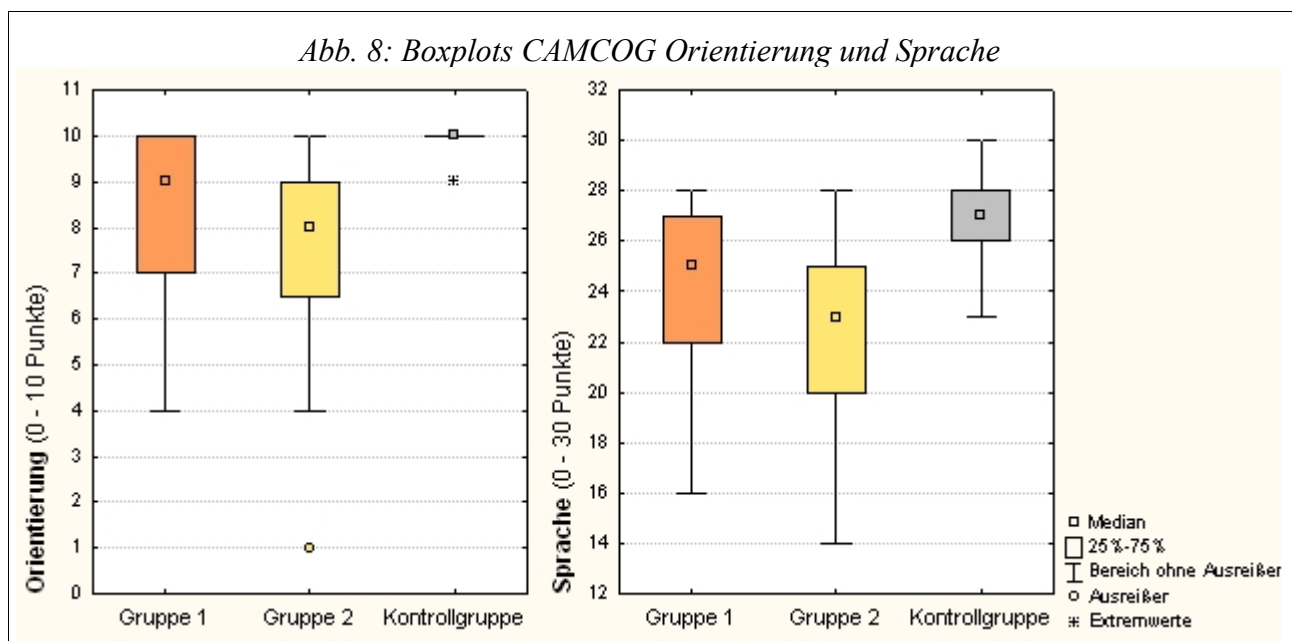
### 3.2.1.3 Sprache

Bei den Aufgaben zur Prüfung der Sprache (maximal 30 Punkte erreichbar) erreichte die Kontrollgruppe die besten Ergebnisse (Median 27 Punkte, Spannweite 7 Punkte (23 - 30)). Von den Untersuchungsgruppen zeigte die Gruppe 2 (Median 23 Punkte, Spannweite 14 Punkte (14 - 28)) schlechtere Ergebnisse als die Gruppe 1 (Median 25 Punkte, Spannweite 12 Punkte (16 - 28)). In Abbildung 8 (rechts) wird dies in Form eines Boxplots grafisch dargestellt.

Der Kruskal-Wallis-Test mit  $p < 0,001$  konnte zeigen, dass die untersuchten Gruppen nicht zur gleichen Grundgesamtheit gehören. Die Wilcoxon-Rangsummentests ergab folgende Signifikanzwerte:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,077$
<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p<0,001$
<i>Gruppe 2 (CSVD+)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p<0,001$ .

Abb. 8: Boxplots CAMCOG Orientierung und Sprache



### 3.2.1.4 Gedächtnis

Die Gedächtnisleistungen (maximal 27 Punkte erreichbar) zeigten sich bei Gruppe 2 am stärksten beeinträchtigt (Median 13 Punkte, Spannweite 20 Punkte (4 - 24)). Auch Gruppe 1 zeigte Defizite (Median 17 Punkte, Spannweite 20 Punkte (5 - 25)). Die Kontrollgruppe schnitt am besten ab (Median 21 Punkte, Spannweite 11 Punkte (14 - 25)). Siehe dazu auch Abb. 9 (links).

Die statistischen Tests ergaben  $p < 0,001$  im Kruskal-Wallis-Test und folgende Signifikanzwerte in den Paarvergleichen der Gruppen mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,144$
<b><i>Gruppe 1 (CSVD)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b><i>Gruppe 2 (CSVD+)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>

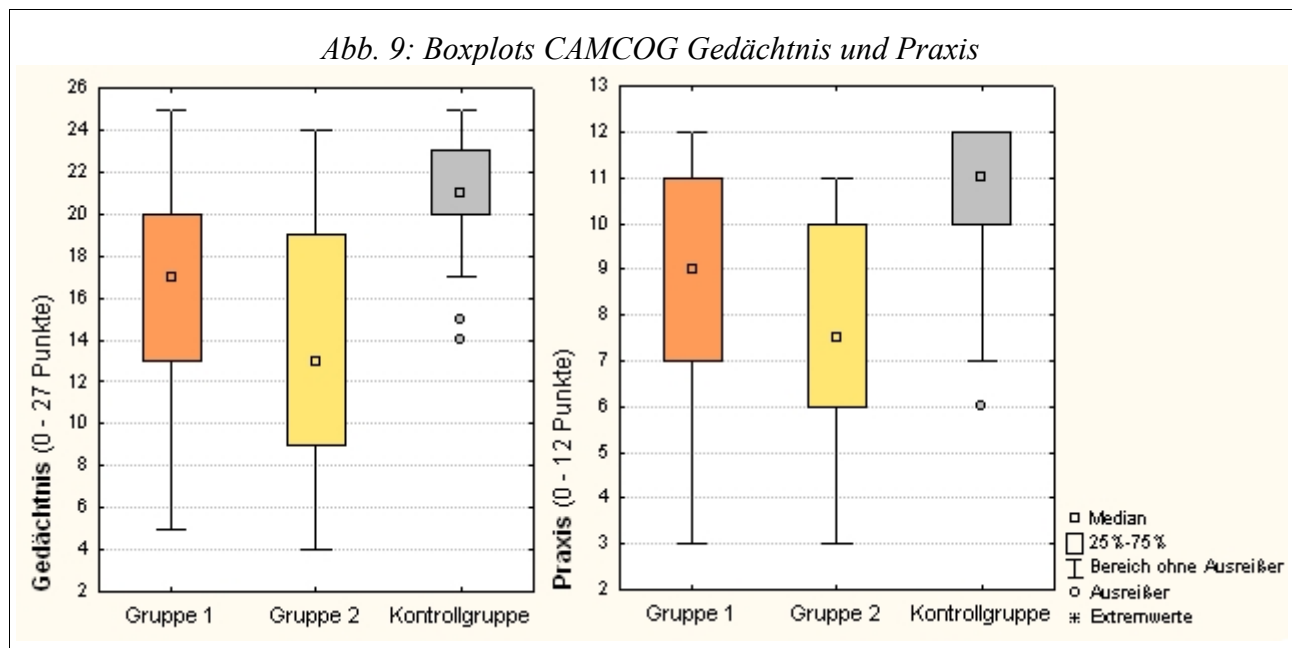
### 3.2.1.5 Praxis

Bei maximal zwölf erreichbaren Punkten erreichte die Gruppe 1 im Median 9 Punkte (Spannweite 9 Punkte (3 - 12)), die Gruppe 2 im Median 7,5 (Spannweite 8 Punkte (3 - 11)) und die Kontrollgruppe im Median 11 Punkte (Spannweite 6 Punkte (6 - 12)). Eine grafische Darstellung dieser Werte findet sich in Abbildung 9 (rechts).

Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit  $p < 0,001$  ein signifikantes Ergebnis und folgende Signifikanzwerte konnten in den Paarvergleichen der Gruppen mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests erhoben werden:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p=0,080$
<b><i>Gruppe 1 (CSVD)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p = 0,009</math></b>
<b><i>Gruppe 2 (CSVD+)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>

Abb. 9: Boxplots CAMCOG Gedächtnis und Praxis



### 3.2.1.6 Rechnen/Aufmerksamkeit

Bei maximal neun erreichbaren Punkten zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe (Median 9 Punkte, Spannweite 4 Punkte (5 - 9)), in der lediglich zwei Ausreißer nicht die Höchstpunktzahl erreichen konnten, und den Untersuchungsgruppen 1 (Median 8 Punkte, Spannweite 8 Punkte (1 - 9)) und 2 (Median 7 Punkte, Spannweite 9 Punkte (0 - 9)). Siehe dazu auch den Boxplot in Abbildung 10 (links).

Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit  $p < 0,001$  ein signifikantes Ergebnis. Aus der anschließenden Untersuchung mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests resultierten folgende p-Werte:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p = 0,502$
<b><i>Gruppe 1 (CSVD)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b><i>Gruppe 2 (CSVD+)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>

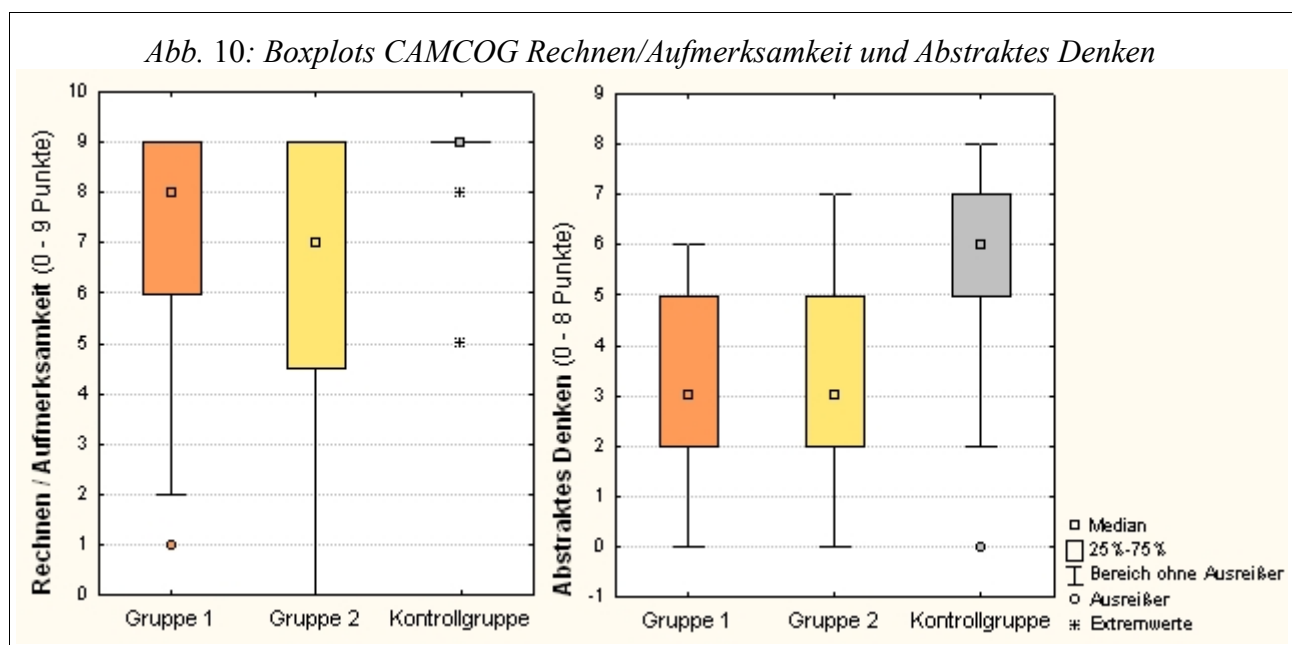
### 3.2.1.7 Abstraktes Denken

Obwohl in diesem Bereich auch Patienten der Kontrollgruppe Defizite aufwiesen, war dennoch ein deutlicher Unterschied zu den Untersuchungsgruppen feststellbar. Von den maximal acht erreichbaren Punkten erzielte die Kontrollgruppe im Median sechs Punkte (Spannweite 8 Punkte (0 - 8)), die Gruppe 1 im Median drei Punkte (Spannweite 6 Punkte (0 - 6)) und die Gruppe 2 im Median ebenfalls drei Punkte (Spannweite 7 Punkte (0 - 7)). Auch der Boxplot in Abbildung 10 (rechts) zeigt, dass Gruppe 1 in diesem Bereich schlechter als Gruppe 2 war.

Der Kruskal-Wallis-Test ( $p < 0,001$ ) gab Anlass, mit dem Wilcoxon-Rangsummentest in die Paarvergleiche zu gehen. Folgende Signifikanzwerte wurden erhoben:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p = 0,696$
<b><i>Gruppe 1 (CSVD)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b><i>Gruppe 2 (CSVD+)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>

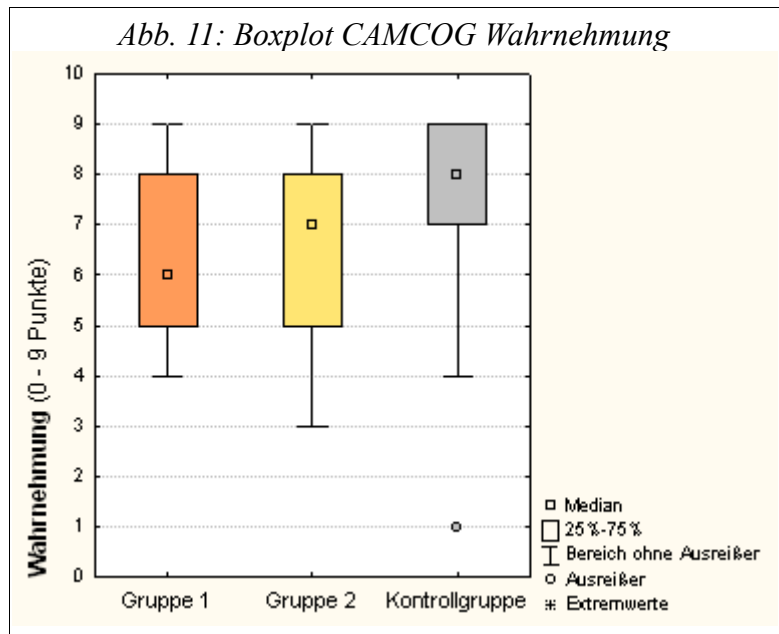
Abb. 10: Boxplots CAMCOG Rechnen/Aufmerksamkeit und Abstraktes Denken



### 3.2.1.8 Wahrnehmung

In diesem Bereich waren maximal neun Punkte erreichbar. Im Median erreichte die Gruppe 1 sechs Punkte (Spannweite 5 Punkte (4 - 9)), die Gruppe 2 sieben Punkte (Spannweite 6 Punkte (3 - 9)) und die Kontrollgruppe acht Punkte (Spannweite 8 Punkte (1 - 9)). Siehe dazu Abb. 11.

Mit  $p = 0,002$  im Kruskal-Wallis-Test waren die Paarvergleiche durch Wilcoxon-Rangsummentest angezeigt:



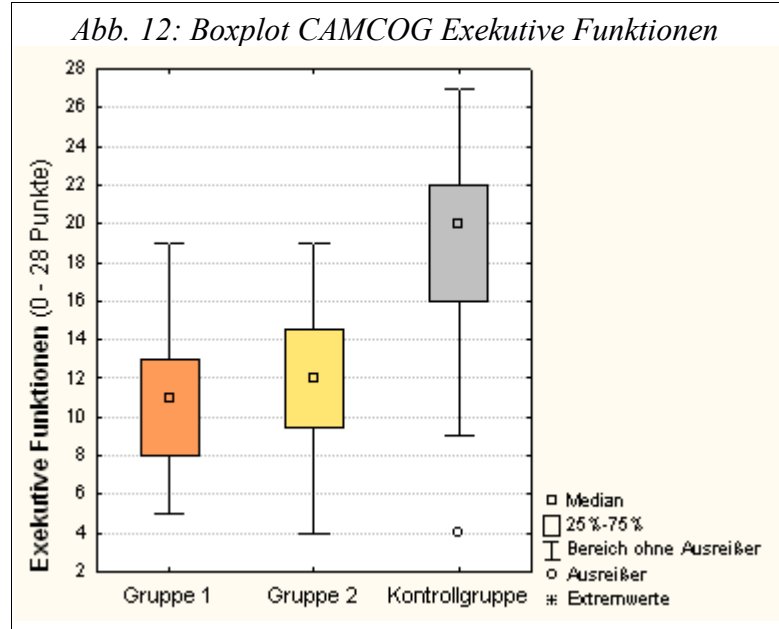
*Gruppe 1 (CSVD)* vs. *Gruppe 2 (CSVD+)*  $p=0,568$

*Gruppe 1 (CSVD)* vs. *Kontrollgruppe*  $p=0,001$

*Gruppe 2 (CSVD+)* vs. *Kontrollgruppe*  $p=0,007$ .

### 3.2.1.9 Exekutive Funktionen

Die Punktzahl (maximal 28 Punkte) in diesem Bereich setzt sich aus einzelnen Aufgaben verschiedener Gebiete des CAMCOG-Tests zusammen und steht außerhalb des Gesamtergebnisses. Auch hier schnitt die Gruppe 1 (Median 11 Punkte, Spannweite 14 Punkte (5 - 19)) schlechter ab als die Gruppe 2 (Median 12 Punkte, Spannweite 15 Punkte, (4 - 19)). Besser waren die Resultate der Kontrollgruppe (Median 20 Punkte, Spannweite 23 Punkte (4 - 27)).



Der Kruskal-Wallis-Test ergab mit  $p < 0,001$  Anlass, die Nullhypothese abzulehnen. Die anschließenden Paarvergleiche durch Wilcoxon-Rangsummentests ergaben:

*Gruppe 1 (CSVD)* vs. *Gruppe 2 (CSVD+)*  $p=0,351$

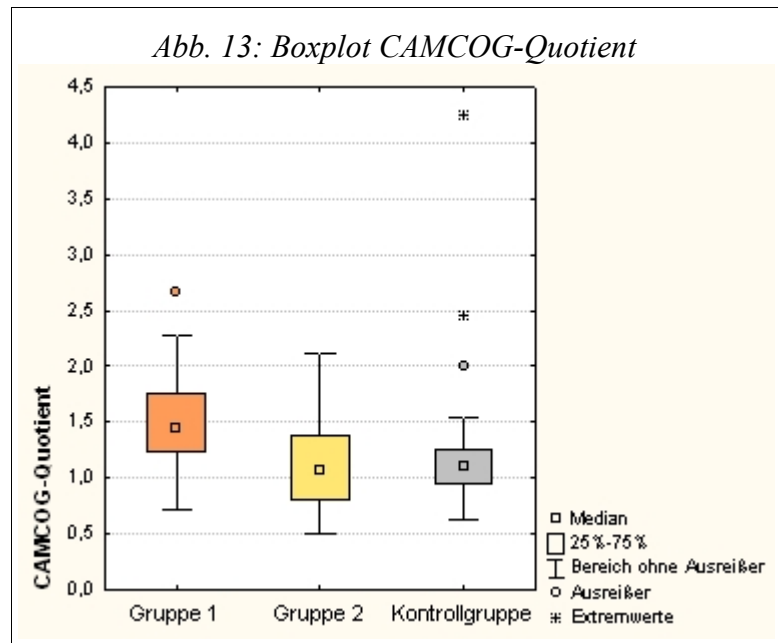
*Gruppe 1 (CSVD)* vs. *Kontrollgruppe*  $p<0,001$

*Gruppe 2 (CSVD+)* vs. *Kontrollgruppe*  $p<0,001$ .

### 3.2.1.10 CAMCOG-Quotient

Im nächsten Schritt wurde der CAMCOG-Quotient (Gedächtnis/Exekutive Funktionen) gebildet, mit dessen Hilfe eine Aussage über die Gewichtung der kognitiven Einschränkungen getroffen werden soll. Ein größerer Quotient deutet dabei auf eine stärkere Beeinträchtigung der subkortikalen gegenüber den kortikalen Funktionen und umgekehrt hin.

In Abbildung 13 sind die CAMCOG-Quotienten der drei Gruppen in einem Boxplot grafisch gegeneinander aufgetragen. Mit einem Median von 1,44 (Spannweite 1,94 (0,72 - 2,67)) lag die Gruppe 1 deutlich oberhalb der Gruppe 2 (Median 1,06, Spannweite 1,61 (0,50 - 2,11)) und der Kontrollgruppe (Median 1,10, Spannweite 3,63 (0,63 - 4,25)).



Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests wurde nun eruiert, ob die Gruppen in Bezug auf den CAMCOG-Quotient zur gleichen Grundgesamtheit gehören (Nullhypothese). Mit  $p = 0,006$  konnte diese Annahme mit geringer Irrtumswahrscheinlichkeit abgelehnt werden und unter Anwendung des Wilcoxon-Rangsummentests wurden die drei Gruppen paarweise verglichen. Es ergaben sich folgende Signifikanzwerte:

<b>Gruppe 1 (CSVD)</b>	<b>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</b>	<b><math>p &lt; 0,010</math></b>
<b>Gruppe 1 (CSVD)</b>	<b>vs. Kontrollgruppe</b>	<b><math>p = 0,002</math></b>
<b>Gruppe 2 (CSVD+)</b>	<b>vs. Kontrollgruppe</b>	<b><math>p = 0,688</math></b>

Damit ist der CAMCOG-Quotient im Bereich dieses Tests die einzige Variable, bei der zwischen Gruppe 1 und 2 signifikante Unterschiede nachweisbar waren.

Mit Hilfe des Youden-Index wurde der bestmögliche Cutoff-Wert für den Quotienten aus Gedächtnis und Exekutiven Funktionen bei  $<1,18$  ermittelt. Für die Detektion einer möglichen zusätzlichen Alzheimerdemenz ergab sich hier bei einer Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 81% ein Youden-Index von 0,42.

### 3.2.2 Demtect

Der Demtect-Test ist ein für und mit Alzheimerpatienten entwickelter Kurztest, der mit geringem Zeitaufwand eine Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit des Patienten gewährleisten soll. Bei maximal 18 erreichbaren Punkten stellt der Bereich von 13 - 18 Punkten eine altersentsprechende Leistung, der Bereich von neun bis zwölf Punkten eine leichte kognitive Einschränkung (Mild Cognitive Impairment, MCI) und der Bereich von acht Punkten und weniger einen Demenzverdacht (V.a. Demenz) dar. Die Abbildung 14 illustriert, wie sich die Patienten der drei Untersuchungsgruppen in die Diagnosekategorien verteilt haben. Der Boxplot in Abbildung 15 stellt die Ergebnisse direkt gegenüber.

Es wird deutlich, dass in der Kontrollgruppe ( $n=35$ ; Median 13 Punkte, Spannweite 11 Punkte (7 - 18)) die besten Ergebnisse erzielt wurden. Bei insgesamt schlechteren Ergebnissen der Gruppe 2 ( $n=30$ ; Median 6 Punkte, Spannweite 14 Punkte (1 - 15)) gegenüber der Gruppe 1 ( $n=20$ ; Median 8

Punkte, Spannweite 17 Punkte (1 - 18)) waren hier eher geringe Unterschiede feststellbar. Dies bestätigte der Wilcoxon-Rangsummentest (nach Prüfung mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ( $p < 0,001$ )) mit folgenden Signifikanzwerten:

Gruppe 1 vs. Gruppe 2  $p=0,204$

Gruppe 1 vs. Kontrollgruppe  $p < 0,001$

Gruppe 2 vs. Kontrollgruppe  $p < 0,001$ .

Abb. 14: Diagnosekategorien Demtect

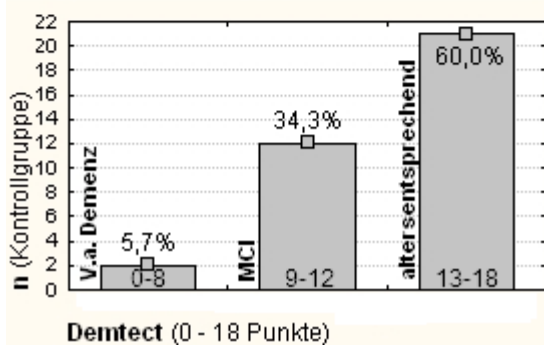
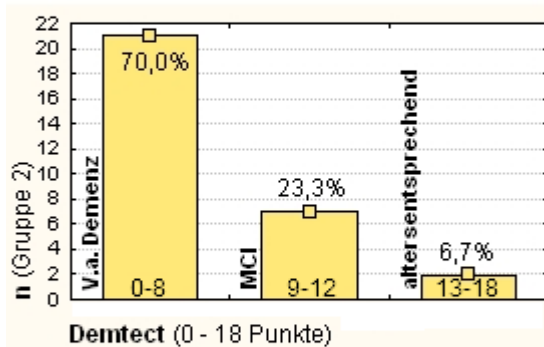
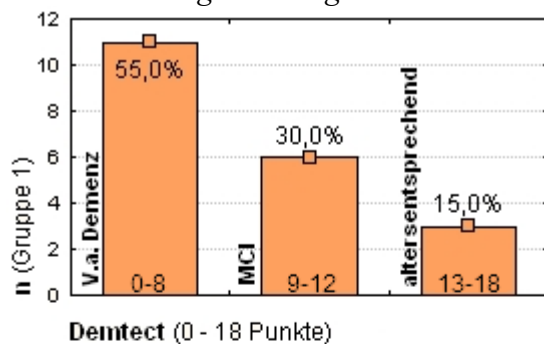
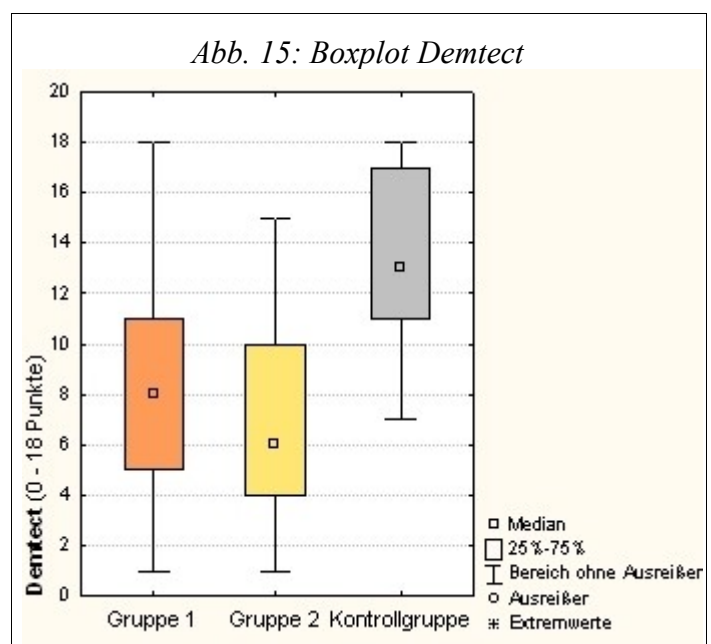


Abb. 15: Boxplot Demtect



### 3.2.3 Clox-Test 1

Der erste Teil des Clox-Tests prüft die exekutiven Funktionen und Visuokonstruktion des Patienten. Die frei gezeichnete Uhr wurde mit Hilfe einer Auswertungstabelle (s. Anhang) bewertet. Bei einer Höchstpunktzahl von 15 wurde ein Cut-Off von zehn Punkten vorgeschlagen (Royall *et al.* 1998). Mit einem Median von 12 Punkten ( $n = 37$ ; Spannweite 9 Punkte (6 - 15)) schnitt auch in diesem Test die Kontrollgruppe am besten ab. Die Gruppen 1 ( $n = 22$ ; Median 9 Punkte, Spannweite 12 Punkte (3 - 15)) und 2 ( $n = 27$ ; Median 8 Punkte, Spannweite 14 Punkte (0 - 14)) lagen im Median im auffälligen Bereich. Die Abbildung 16 stellt in der linken Spalte die Verteilung der Gruppen in die anhand des Cut-Offs bei 10 Punkten gebildeten Kategorien „pathologisch“ und „unauffällig“ dar. Die Boxplots der drei Gruppen zeigt Abbildung 17 (links).

In der Untersuchung auf signifikante Unterschiede ergab der Kruskal-Wallis-Test  $p < 0,001$  und die anschließenden Paarvergleiche durch Wilcoxon-Rangsummentests folgende Signifikanzwerte:

<b>Gruppe 1 (CSVD)</b>	<b>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</b>	<b>p=0,033</b>
<b>Gruppe 1 (CSVD)</b>	<b>vs. Kontrollgruppe</b>	<b>p=0,005</b>
<b>Gruppe 2 (CSVD+)</b>	<b>vs. Kontrollgruppe</b>	<b>p&lt;0,001.</b>

### 3.2.4 Clox-Test 2

Für den zweiten Abschnitt des Clox-Tests wurden die Probanden aufgefordert, genau zu verfolgen wie der Prüfer eine Uhr zeichnet. Anschließend soll eine Kopie der Uhr erstellt werden. Dadurch soll mehr Gewicht auf die Prüfung der Visuokonstruktion gelegt werden. Es wird die gleiche Bewertungstabelle wie für Clox1 verwendet. Werden zwölf der 15 Punkte erreicht, gilt der Test als unauffällig (Royall *et al.* 1998).

Bei Anwendung dieses Cut-Offs ergeben sich die in Abbildung 17 (rechte Spalte) dargestellten Verteilungen. Abbildung 16 (rechts) zeigt die Boxplots der drei Gruppen. Die Kontrollgruppe ( $n = 37$ ) erreichte einen Median von 14 Punkten (Spannweite 5 Punkte (10 - 15)). Auch der Median der Gruppe 1 ( $n = 22$ ) lag mit 13 Punkten (Spannweite 14 Punkte (1 - 15)) im unauffälligen Bereich. Dahingegen konnten mehr als 50% der Gruppe 2 ( $n = 27$ ; Median 11 Punkte, Spannweite 10 Punkte (5 - 15)) in diesem Test kein unauffälliges Ergebnis erreichen.

In der Untersuchung auf signifikante Unterschiede ergab der Kruskal-Wallis-Test ein  $p < 0,001$  und die anschließenden Paarvergleiche durch Wilcoxon-Rangsummentests folgende Signifikanzwerte:

<b>Gruppe 1 (CSVD)</b>	<b>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</b>	<b>p=0,264</b>
<b>Gruppe 1 (CSVD)</b>	<b>vs. Kontrollgruppe</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Gruppe 2 (CSVD+)</b>	<b>vs. Kontrollgruppe</b>	<b>p&lt;0,001.</b>



Abb. 16: Boxplots Clox1 und Clox2

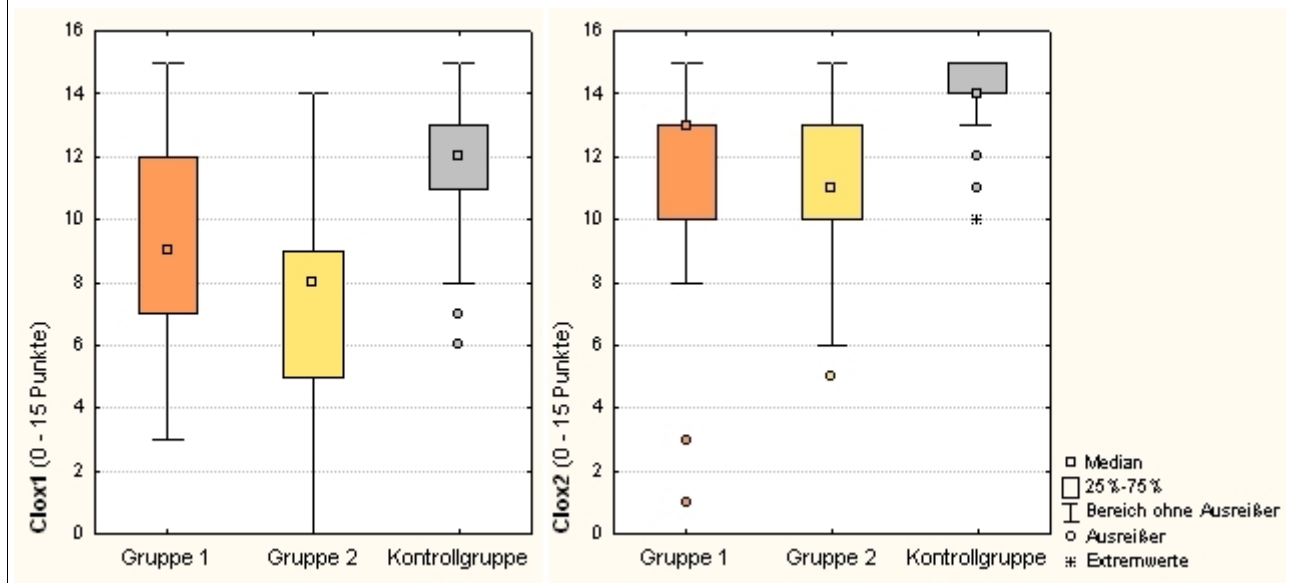
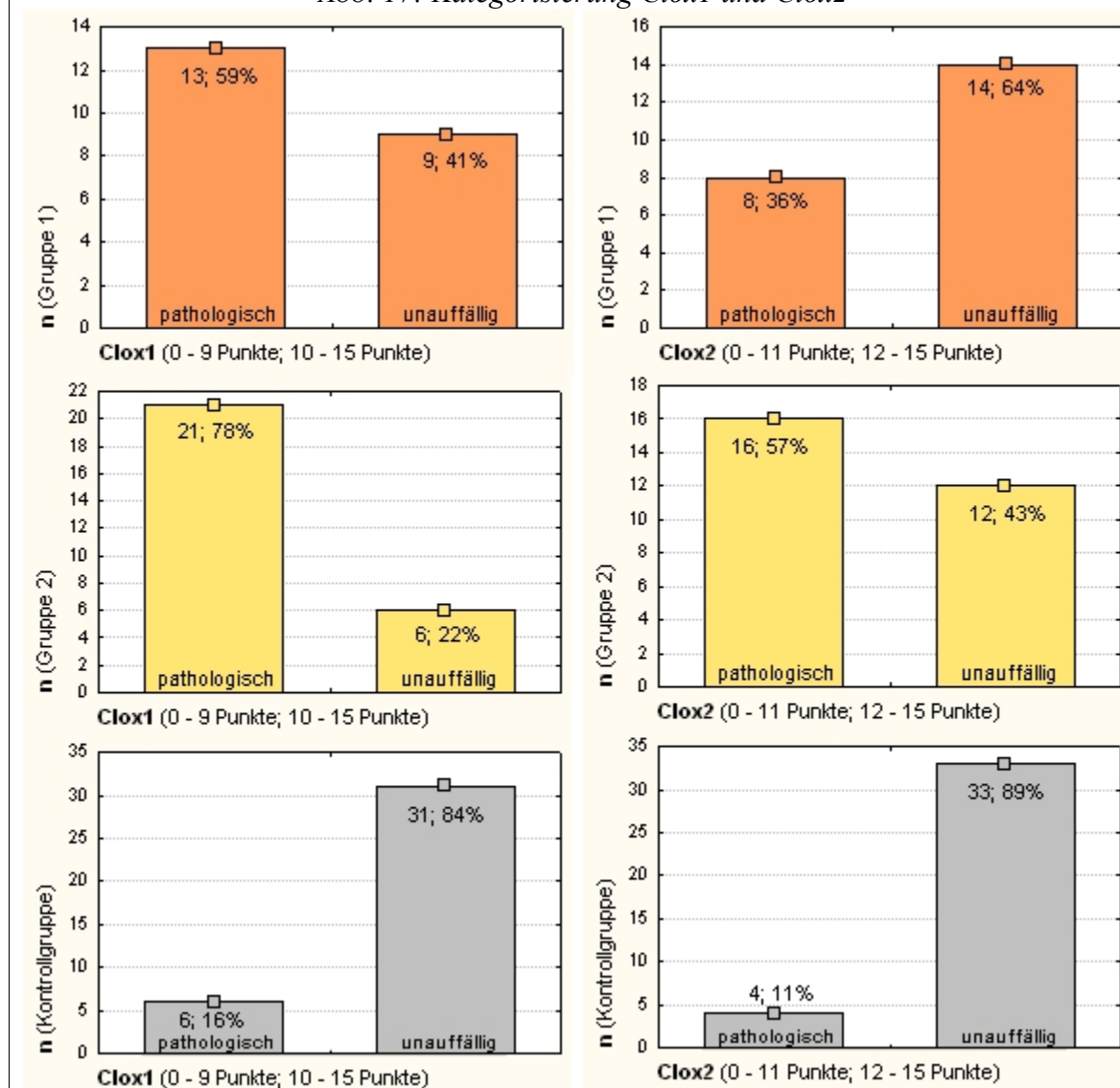


Abb. 17: Kategorisierung Clox1 und Clox2



### 3.2.5 Trailmaking-Test A

Bei der Auswertung der Trailmaking-Tests ist neben der absoluten Zeit, die die Probanden benötigten, um die Ziffern (Teil A) bzw. Ziffern und Buchstaben (Teil B) in der richtigen Reihenfolge zu verbinden, auch die Zahl der Patienten interessant, die die Aufgabe nicht in der vorgegeben Zeit (TMT A 240 Sekunden, TMT B 300 Sekunden) beenden konnten (s. Abbildungen 19 und 20).

In Gruppe 1 ( $n = 21$ ) konnten 17 von 21 Patienten (81%) die Aufgabe im Mittel nach 124,3s (SD 60,2s (min - max: 44 - 239s)) beenden. Von Gruppe 2 ( $n = 20$ ) beendeten 13 von 20 Patienten (65%) diesen Test innerhalb der Zeitvorgabe und benötigten dafür im Median 107,5s (SD 48,9s (min - max: 49 - 186s)). 100% der Kontrollgruppe ( $n = 31$ ) konnten die Aufgabe rechtzeitig beenden und benötigten im Mittel 63,4s (SD 31,2s (min - max: 25 - 172s)). Aus diesen Zahlen und dem Boxplot in Abbildung 18 (links) lässt sich nachvollziehen, dass tendentiell die Gruppe 1 am längsten zur Bewältigung des Trailmaking-Test A benötigte. Im Vergleich mit Gruppe 2 wurde dies jedoch nicht statistisch signifikant (s. unten).

Die statistische Untersuchung ergab mit  $p < 0,001$  im Kruskal-Wallis-Tests Anlass, die Nullhypothese abzulehnen. Die anschließende Durchführung des Wilcoxon-Rangsummentests ergab folgende Signifikanzwerte:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p = 0,563$
<b><i>Gruppe 1 (CSVD)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<i>Gruppe 2 (CSVD+)</i>	<i>vs. Kontrollgruppe</i>	$p = 0,003$ .

### 3.2.6 Trailmaking-Test B

Die Ergebnisse dieses Tests sind aufgrund sehr geringer Stichprobengrößen nur eingeschränkt aussagekräftig. So konnten nur 24% (5 von 21) der Gruppe 1, 20% (4 von 20) der Gruppe 2 und 87% (27 von 31) der Kontrollgruppe die Aufgabe rechtzeitig beenden (s. dazu Abb. 20). Daraus wird deutlich, dass hierbei in allen Gruppen größere Defizite als in Testteil A auftraten.

Ohne starke statistische Aussagekraft lässt sich aus den erhobenen Daten ein Trend ableiten. So benötigte die Gruppe 2 in diesem Testteil am längsten (Mittelwert 231,8s, SD 54,8s (165 - 298s)). Die Gruppe 1 benötigte im Mittel 198,2s (SD 57,1s (112 - 255s)) und die Kontrollgruppe brauchte im Mittel 162,7s (SD 68,5s (60 - 296s)) zur Bewältigung der Aufgabe.

Das geforderte Signifikanzniveau wurde im Kruskal-Wallis-Test ( $p = 0,109$ ) jedoch nicht erreicht, so dass die Nullhypothese nicht abgelehnt werden konnte und ein Paarvergleich mittels Wilcoxon-Rangsummentest nicht durchgeführt wurde.

Bei Betrachtung des Boxplots in Abbildung 18 (rechts) sind die geringen Stichprobengrößen ( $n_{\text{Gruppe 1}} = 5$ ;  $n_{\text{Gruppe 2}} = 4$ ;  $n_{\text{Kontrollgruppe}} = 27$ ) zu beachten.

Abb. 18: Boxplots Trailmaking-Test A und Trailmaking-Test B

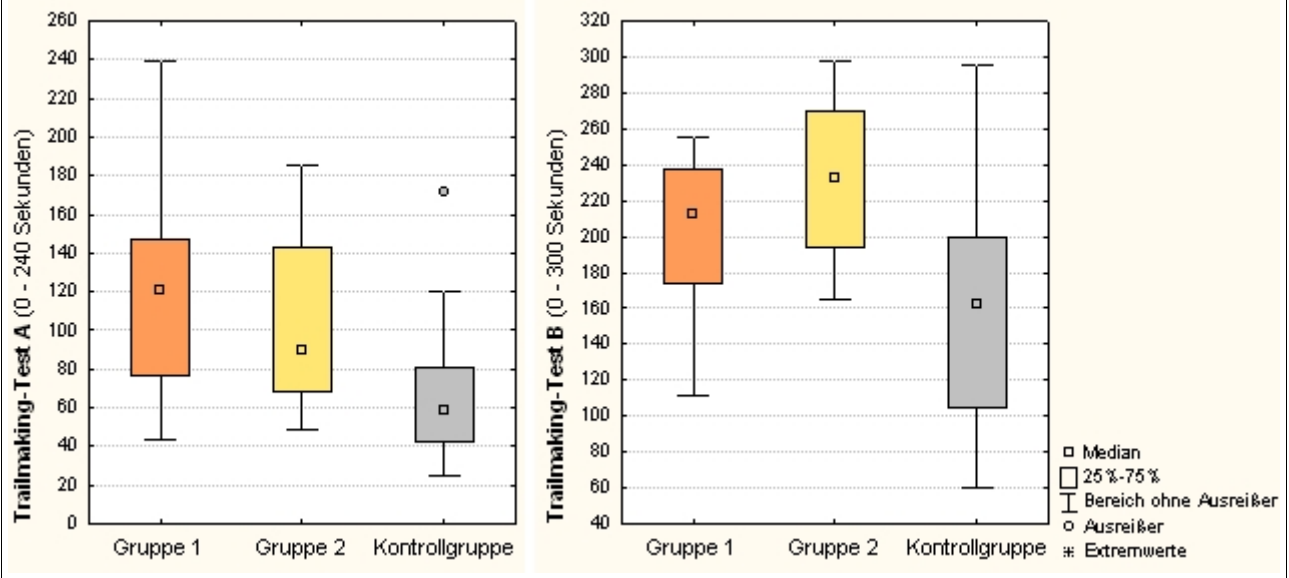


Abb. 19: Kreisdiagramm TMT-A nicht beendet

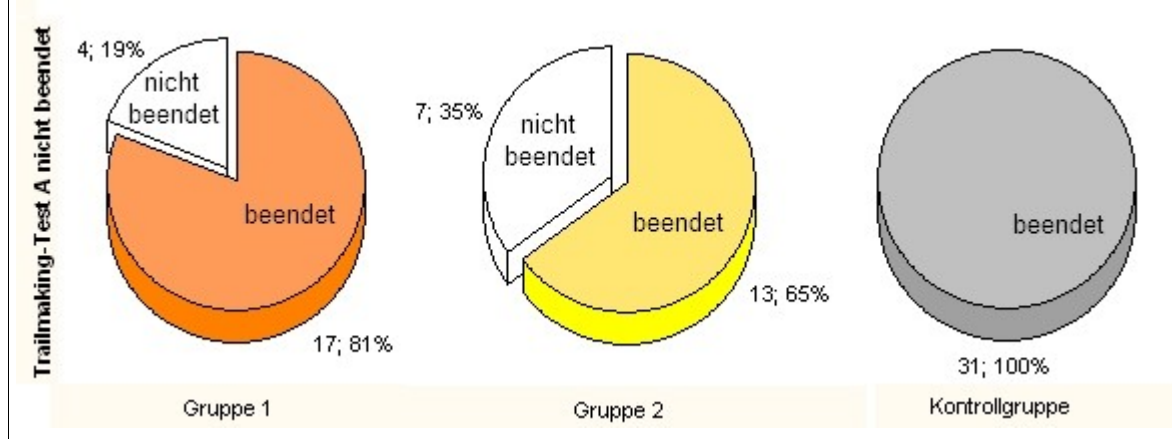
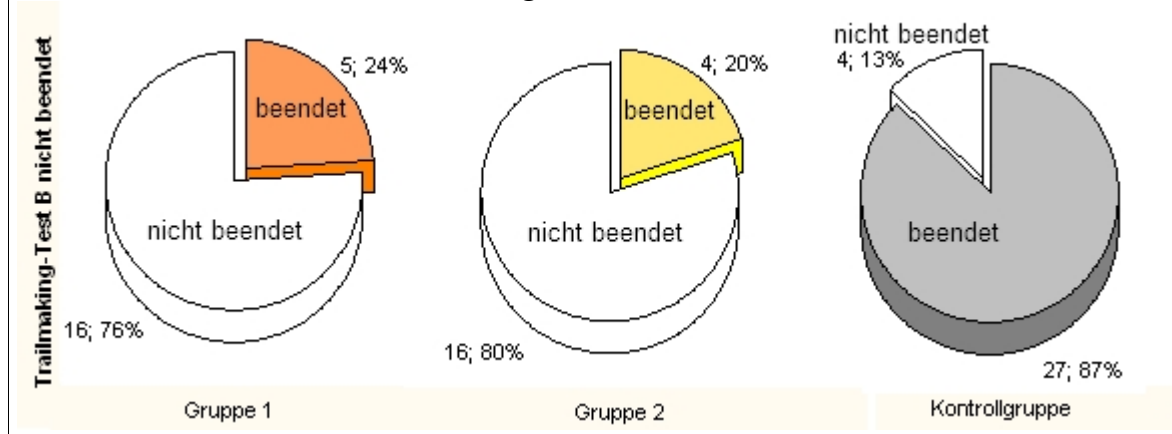
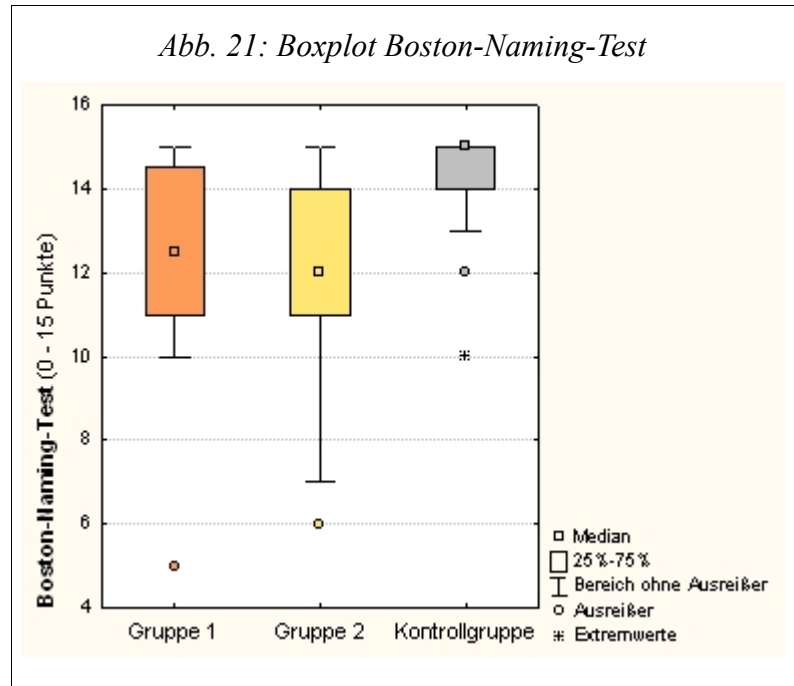


Abb. 20: Kreisdiagramm TMT-B nicht beendet



### 3.2.7 Boston Naming Test

Bei diesem Test wurden den Probanden 15 Einzelbilder präsentiert, die in einfachen Strichzeichnungen jeweils ein Objekt zeigen. Aufgabe ist es, die Dinge zu benennen. Bei einer Höchstpunktzahl von 15 Punkten erreichte die Gruppe 1 im Median 12,5 Punkte (Spannweite 10 Punkte (5 - 15)), die Gruppe 2 im Median 12 Punkte (Spannweite 9 Punkte (6 - 15)) und die Kontrollgruppe im Median 15 Punkte (Spannweite 5 Punkte (10 - 15)). Dies illustriert Abbildung 21.



In den statistischen Untersuchungen konnte mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests ( $p < 0,001$ ) die Nullhypothese mit hoher Wahrscheinlichkeit abgelehnt werden. Die paarweisen Gruppenvergleiche anhand des Wilcoxon-Rangsummentests ergaben folgende Signifikanzwerte:

<i>Gruppe 1 (CSVD)</i>	<i>vs. Gruppe 2 (CSVD+)</i>	$p = 0,391$
<b><i>Gruppe 1 (CSVD)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>
<b><i>Gruppe 2 (CSVD+)</i></b>	<b><i>vs. Kontrollgruppe</i></b>	<b><math>p &lt; 0,001</math></b>

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass nur mit Hilfe des CAMCOG-Quotienten und Clox-Test 1 signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 (CSVD) und Gruppe 2 (CSVD+) feststellbar waren. Für den Vergleich der Gruppe 1 mit der Kontrollgruppe konnte mit jedem Test ein signifikanter Unterschied erhoben werden. Das gleiche gilt – mit Ausnahme des CAMCOG-Quotienten – für Gruppe 2 vs. Kontrollgruppe.

### **3.3 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren**

In diesem Abschnitt soll anhand der bereits bekannten Untersuchungsgruppen ermittelt werden, ob zwischen den möglichen Einflussfaktoren „Alter“, „Ausbildungszeit“ und dem „Ausmaß der White Matter Lesions“ (quantifiziert nach Scale for Age-Related White Matter Changes, ARWMC) und den Ergebnissen der unter Kapitel 3.2 ausgewerteten neuropsychologischen Tests signifikante Korrelationen bestehen. Im Fall der nominalverteilten Variable „Geschlecht“ wurden eventuelle Unterschiede mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests auf Signifikanz überprüft.

Die erhobenen Korrelationskoeffizienten und Signifikanzwerte werden im Anhang (Tab. 11, S. 83 und Tab. 12, S. 84) in tabellarischer Form zusammen gefasst.

Unter Abschnitt 3.3.5 wird der Zusammenhang von Alter und White Matter Lesions beleuchtet.

#### **3.3.1 Einfluss des Alters**

An dieser Stelle wird der Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests untersucht.

##### **Gesamtkohorte**

Mit Ausnahme des CAMCOG-Quotienten war bei allen hier untersuchten Tests ein negativer Einfluss des Patientenalters statistisch signifikant nachweisbar. Mit einem Korrelationskoeffizienten (Kendall's Tau,  $K\tau$ ) von -0,4 war diese Zusammenhang für die exekutiven Funktionen als Teil des CAMCOG-Tests am deutlichsten. Auch der MMST (-0,35) zeigte einen deutlichen Alterseinfluss.

##### **Gruppe 1 (CSVD)**

Mit zunehmendem Alter zeigten sich in dieser Gruppe bei drei neuropsychologischen Tests signifikant schlechtere Leistungen. Dies betraf den Trailmaking-Test A ( $K\tau = 0,37$ ,  $p = 0,037$ ) und die Bereiche Orientierung ( $K\tau = -0,33$ ,  $p = 0,034$ ) und Exekutive Funktionen ( $K\tau = -0,34$ ,  $p = 0,031$ ) des CAMCOG-Tests.

##### **Gruppe 2 (CSVD+)**

In dieser Gruppe war der Einfluss des Alters deutlicher nachweisbar. So zeigten sich signifikant schlechtere Ergebnisse in CAMCOG-Sprache ( $K\tau = -0,30$ ,  $p = 0,025$ ), CAMCOG-Exekutive Funktionen ( $K\tau = -0,33$ ,  $p = 0,014$ ), CAMCOG-Gesamt ( $K\tau = -0,39$ ,  $p = 0,004$ ), MMST ( $K\tau = -0,28$ ,  $p = 0,028$ ), Demtect ( $K\tau = -0,28$ ,  $p = 0,031$ ) und Boston-Naming-Test ( $K\tau = -0,33$ ,  $p = 0,042$ ). Aufgrund der geringen Stichprobengröße ( $n=4$ ) wurde die Korrelation im Trailmaking-Test B an dieser Stelle vernachlässigt.

### Kontrollgruppe

Auch die Kontrollgruppe zeigte sich von einem höheren Alter in ihren kognitiven Leistungen beeinflusst. Für CAMCOG-Praxis ( $K\tau = -0,27$ ,  $p = 0,018$ ), CAMCOG-Exekutive Funktionen ( $K\tau = -0,33$ ,  $p = 0,005$ ), CAMCOG-Quotient ( $K\tau = 0,31$ ,  $p = 0,006$ ), MMST ( $K\tau = -0,25$ ,  $p = 0,029$ ), Clox1 ( $K\tau = -0,24$ ,  $p = 0,037$ ), Trailmaking-Test A ( $K\tau = 0,29$ ,  $p = 0,023$ ) und Trailmaking-Test B ( $K\tau = 0,33$ ,  $p = 0,015$ ) erreichte dieser Einfluss statistische Signifikanz.

### 3.3.2 Einfluss der Ausbildungszeit

An dieser Stelle erfolgt die Untersuchung auf einen Zusammenhang der Ausbildungszeit (in Jahren) mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Tests.

#### Gesamtkohorte

Bei Betrachtung der gesamten untersuchten Kohorte ergaben sich einige Korrelationen. Im CAMCOG-Test waren es die Bereiche CAMCOG-Gesamt ( $K\tau = 0,24$ ,  $p = 0,001$ ), Sprache ( $K\tau = 0,21$ ,  $p = 0,004$ ), Gedächtnis ( $K\tau = 0,19$ ,  $p = 0,008$ ), Rechnen/Aufmerksamkeit ( $K\tau = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ), Abstraktes Denken ( $K\tau = 0,23$ ,  $p = 0,001$ ), Wahrnehmung ( $K\tau = 0,22$ ,  $p = 0,006$ ) und Exekutive Funktionen ( $K\tau = 0,22$ ,  $p = 0,002$ ).

Von den übrigen Tests zeigten MMST ( $K\tau = 0,24$ ,  $p < 0,001$ ), Demtect-Test ( $K\tau = 0,17$ ,  $p = 0,020$ ), Trailmaking-Test A ( $K\tau = -0,18$ ,  $p = 0,041$ ) und B ( $K\tau = -0,24$ ,  $p = 0,036$ ) und der Boston Naming Test ( $K\tau = 0,16$ ,  $p = 0,036$ ) signifikante Korrelationen zwischen Ausbildungszeit und Kognition.

#### Gruppe 1 (CSVD)

Innerhalb dieser Gruppe zeigte nur der Bereich Abstraktes Denken ( $K\tau = 0,34$ ,  $p = 0,031$ ) des CAMCOG-Tests eine signifikante Korrelation. Am ehesten konnten für die Gedächtnis- ( $K\tau = 0,27$ ,  $p = 0,090$ ) und die Gesamtleistungen ( $K\tau = 0,25$ ,  $p = 0,119$ ) des gleichen Tests noch Trends identifiziert werden.

#### Gruppe 2 (CSVD+)

Für diese Gruppe konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Ausbildungszeit und den Ergebnissen der durchgeführten Tests erhoben werden. Bei den CAMCOG-Kategorien Rechnen/Aufmerksamkeit ( $K\tau = 0,24$ ,  $p = 0,074$ ) und Exekutive Funktionen ( $K\tau = 0,24$ ,  $p = 0,072$ ) kann von einer Tendenz gesprochen werden.

### Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe ergab sich nur für das Ergebnis des Trailmaking-Test B eine signifikante Korrelation mit  $K\tau = -0,27$  ( $p = 0,045$ ). Von den übrigen Tests verfehlten der MMST ( $K\tau = 0,18$ ,  $p = 0,123$ ) und CAMCOG-Rechnen/Aufmerksamkeit ( $K\tau = 0,17$ ,  $p = 0,130$ ) das geforderte Signifikanzniveau am dichtesten.

### 3.3.3 Einfluss der White Matter Lesions (Scale for ARWMC)

Mit Hilfe der Scale for Age-Related White Matter Changes, als Gesamtmaß der Läsionslast, wird in diesem Abschnitt eine mögliche Korrelation zwischen Ausmaß der White Matter Lesions und kognitiven Defiziten in den durchgeführten neuropsychologischen Tests untersucht.

#### Gesamtkohorte

Eine Korrelation ausreichender Signifikanz ließ sich nur im Bereich Wahrnehmung des CAMCOG-Tests ( $K\tau = 0,17$ ,  $p = 0,018$ ) erheben. Der Zusammenhang von White Matter Lesions und einem größeren CAMCOG-Quotient lag mit  $K\tau = 0,14$  ( $p = 0,054$ ) nur knapp außerhalb des geforderten Signifikanzniveaus.

#### Gruppe 1 (CSVD)

In dieser Gruppe konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Läsionslast und einzelnen kognitiven Domänen erhoben werden. Das Ergebnis im Trailmaking-Test B erreichte zwar beinahe das geforderte Signifikanzniveau, ist jedoch aufgrund der kleinen Stichprobengröße ( $n = 5$ ) statistisch nicht aussagekräftig.

#### Gruppe 2 (CSVD+)

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests dieser Gruppe zeigten für MMST ( $K\tau = -0,40$ ,  $p = 0,002$ ), Demtect ( $K\tau = -0,34$ ,  $p = 0,009$ ) und CAMCOG-Wahrnehmung ( $K\tau = -0,34$ ,  $p = 0,011$ ) signifikante Korrelationen mit den Ausmaßen der White Matter Lesions. In der Kategorie Orientierung ( $K\tau = -0,25$ ,  $p = 0,067$ ) des CAMCOG-Tests verfehlten die erhobenen Werte das Signifikanzniveau nur knapp.

### Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe erreichten die Korrelationen der ARWMC-Scale und der Ergebnisse in CAMCOG-Praxis ( $K\tau = -0,23$ ,  $p = 0,041$ ) und MMST ( $K\tau = -0,28$ ,  $p = 0,015$ ) signifikante Korrelationen. Für den Demtect-Test ( $K\tau = -0,20$ ,  $p = 0,090$ ) wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt.

Insgesamt ließ sich ein Hinweis auf schlechtere kognitive Leistungen bei stärkeren neuroradiologisch sichtbaren Läsionen feststellen. Allerdings traf dies nicht auf alle Tests in allen Gruppen zu, so dass die Aussagekraft dieses Zusammenhangs in der hier untersuchten Kohorte als gering zu bezeichnen ist.

### 3.3.4 Einfluss des Geschlechts

Mit Hilfe des Wilcoxon-Rangsummentests konnte lediglich im Demtect-Test der Kontrollgruppe ein Unterschied zwischen beiden Geschlechtern festgestellt werden. Die weiblichen Patienten erzielten signifikant ( $p=0,02$ ) bessere Ergebnisse als die männlichen Patienten.

Insgesamt lässt sich nicht nachweisen, dass ein Geschlecht in allen oder einzelnen Tests Vorteile gehabt hätte. Ein Einfluss auf die kognitiven Leistungen ist mit hoher Sicherheit auszuschließen.

### 3.3.5 Zusammenhang von Alter und White Matter Lesions

Die unter 3.3.1 nachgewiesenen Korrelationen von Alter und Kognition werfen die Frage auf, ob diese tatsächlich auf das Alter oder ein mit höherem Alter zunehmendes Ausmaß an White Matter Lesions (ARWMC-Scale) zurück zu führen sind. Tabelle 8 stellt die Ergebnisse dar.

Es ist zu erkennen, dass in der Kontrollgruppe eine signifikante Korrelation zwischen Alter und ARWMC-Scale besteht ( $p = 0,042$ ). Für Gruppe 1 besteht ein negativer Zusammenhang, so dass ein höheres Alter mit tendentiell geringerer Läsionslast einhergeht.

Dennoch sind in dieser Gruppe einige signifikante Korrelationen zwischen Alter und Testergebnissen nachweisbar. Dies lässt darauf schließen, dass hier ein größerer Einfluss durch das Alter als durch die White Matter Lesions selbst ausgeübt wurde.

Tab. 8: Kendalls Tau für Alter und ARWMC-Scale

Gruppe	n	K $\tau$	p-Wert
Kohorte	89	0,13	0,075
Gruppe 1 (CSVD)	22	-0,13	0,402
Gruppe 2 (CSVD+)	30	0,19	0,134
Kontrollgruppe	37	0,23	<b>0,042</b>

n = Stichprobengröße

K $\tau$  = Kendalls Tau



## **4. Diskussion**

### **4.1 Interpretation und Kritik der Ergebnisse**

#### **4.1.1 Deskriptive Werte**

##### **4.1.1.1 Alter**

Die drei Untersuchungsgruppen zeigten signifikante Altersunterschiede. Mit einem Durchschnittsalter von 75,2 Jahren waren die Patienten mit liquorchemischen Hinweisen auf eine Alzheimer-erkrankung (Gruppe 2) im Mittel am ältesten. Dies entspricht dem typischen Alter bei Diagnosestellung einer AD, wie aus der Literatur ersichtlich ist (NINCDS-ADRDA; McKhann *et al.* 1984).

Die Tatsache, dass die Kontrollgruppe im Mittel sieben bzw. elf Jahre jünger als die Vergleichsgruppen war, muss bei der Bewertung der Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung berücksichtigt werden. Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 dürfte der Altersunterschied keinen entscheidenden Einfluss ausgeübt haben.

##### **4.1.1.2 Ausbildungszeit**

Die Ausbildungszeit der Patienten der Gruppen 1 und 2 unterschied sich nicht und kann somit als Störgröße für die neuropsychologischen Tests vernachlässigt werden. Die Kontrollgruppe wies jedoch eine längere Ausbildungszeit auf, was – gemeinsam mit dem jüngeren Durchschnittsalter – ein Grund für die höhere kognitive Leistungsfähigkeit dieser Gruppe gewesen sein könnte. Außerdem lässt sich vermuten, dass die Patienten aufgrund ihres jüngeren Alters eine bessere Ausbildungssituation genießen konnten.

Denkbar ist auch ein Zusammenhang mit der Intelligenz der Probanden. Neisser *et al.* (1996) konnten zeigen, dass eine Korrelation von 0,55 zwischen dem IQ und der Anzahl der Ausbildungsjahre besteht. Dies ist jedoch nur eingeschränkt auf das hier untersuchte Kollektiv übertragbar, da sich viele Probanden während der Zeit des Zweiten Weltkrieges im Schulkindalter befanden. Grundsätzlich ist ein Zusammenhang von längerer Ausbildung bei höherer Intelligenz plausibel.

##### **4.1.1.3 Scale for Age-Related White Matter Changes (ARWMC)**

Die Patienten der Kontrollgruppe konnten trotz vergleichbaren Ausmaßen der White Matter Lesions signifikant bessere, unauffällige Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test und anderen kognitiven Tests erzielen. Dies zeigt, dass den in der kraniellen Magnetresonanztomografie sichtbaren Läsionen nicht per se ein ätiologischer Krankheitswert zukommt.

Betrachtet man die Testergebnisse jedoch etwas genauer, findet man auch innerhalb der Kontrollgruppe eindeutig pathologische Befunde. Die typischerweise bei cerebral small-vessel disease betroffenen Qualitäten, wie exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und kognitive Geschwindigkeit (Prins *et al.* 2005), werden durch den Mini-Mental-Status-Test nicht erfasst, weshalb dieser bei Patienten mit White Matter Lesions nicht ausreichend ist.

Während in der vorliegenden Arbeit nur vereinzelt signifikante Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß von WML und kognitiven Defiziten erhoben werden konnten, wurde diese Korrelation in der großen, multizentrischen „Cardiovascular Health Study“ (Longstreth *et al.* 1996) eindeutig beschrieben. Im Gegensatz zur hier verwendeten „Scale for ARWMC“ wurde dort das Gesamtvolumen der White Matter Lesions erhoben und ein deutlich größeres Kollektiv untersucht.

In Abhängigkeit von der Lokalisation können neben kognitiven auch affektive oder motorische Defizite Ausdruck einer zerebralen Perfusionsstörung sein, wie von Román *et al.* (2002 b) zusammengefasst wurde. Dies unterstreicht die Arbeit von Smith *et al.* (2011), welche insbesondere für Einschränkungen der Exekutivfunktionen und des episodischen Gedächtnisses White Matter Lesions in bestimmten Bereichen des Gehirns identifizieren und mit dem Schweregrad korrelieren konnten.

Insgesamt lässt sich ein Zusammenhang von WML und neuropsychologischen Defiziten trotz der nicht eindeutigen Ergebnisse dieser Untersuchung nicht verneinen. Um dies zu evaluieren und statistisch signifikant nachzuweisen, bedarf es neben einer detaillierteren Beurteilung der Bildgebung mit Berücksichtigung der Lokalisationen einer umfassenden neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung.

#### 4.1.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Tests

Einleitend sollte erwähnt werden, dass die Studienlage bezüglich des kognitiven Profils der verschiedenen Demenzformen sehr uneinheitlich ist. Dafür gibt es zahlreiche Ursachen, denn neben Faktoren wie dem Alter, der Ausbildung und der globalkognitiven Leistungsfähigkeit des untersuchten Kollektivs, bestehen verschiedene Diagnosekriterien, eine Vielzahl neuropsychologischer Tests und weitere Einfluss nehmende Parameter (Zustand nach Insult, Lokalisationen der Marklagerläsionen etc.), die den Vergleich mit der Literatur nur eingeschränkt möglich machen.

Dennoch sollen die erhobenen Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt der Differenzierung von Patienten mit reiner vaskulärer Enzephalopathie (Gruppe 1, CSVD) und jenen mit zusätzlicher liquorchemisch diagnostizierter Alzheimerkrankheit (Gruppe 2, CSVD+) mit der Studienlage verglichen werden.

#### 4.1.2.1 CAMCOG und CAMCOG-Quotient

In diesem Test konnte für jeden kognitiven Bereich und auch für das Gesamtergebnis ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den Untersuchungsgruppen gezeigt werden. Diesbezüglich spiegelt sich die Klassifikation mit Hilfe des MMST auch in den Ergebnissen des CAMCOG wider.

In nahezu allen Qualitäten schnitt Gruppe 2 schlechter als Gruppe 1 ab. Ausnahmen waren CAMCOG-Abstraktes Denken, CAMCOG-Wahrnehmung und CAMCOG-Exekutive Funktionen.

Der CAMCOG-Quotient (Gedächtnis/Exekutive Funktionen), als innovativer Ansatz zur Unterscheidung subkortikal und kortikal gewichteter Defizite, war in der Lage, signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 aufzuzeigen.

##### 4.1.2.1.1 Gesamtsumme

Mit Hilfe der Gesamtsumme des CAMCOG-Tests ließen sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen 1 ( $p < 0,001$ ) und 2 ( $p < 0,001$ ) feststellen. Für Gruppe 1 vs. Gruppe 2 ( $p = 0,149$ ) traf dies nicht zu.

Ursprünglich wurden für diesen Test die Cut-Off-Werte von 79/80 vorgeschlagen (Roth *et al.* 1986). Diese wurden jedoch an schwer dementen Patienten erhoben, so dass neuere Studien schärfere Grenzen vorschlugen. Nunes *et al.* (2008) konnten in einer gut ausgebildeten brasilianischen Population für 92/93 (Demenz vs. Kontrolle), 95/96 (MCI vs. Kontrolle) bzw. 85/86 (Demenz vs. MCI) die höchsten Sensitivitäten und Spezifitäten bestimmen.

Wendet man die Cut-off-Werte auf die hier untersuchten Gruppen an, so zeigt sich, dass alle Patienten der Gruppen 1 und 2 mindestens ein Mild Cognitive Impairment aufweisen. Jedoch liegen auch in der Kontrollgruppe 29 von 37 Patienten (78%) unterhalb der Grenze zum Normalbefund.

Da auch die Kontrollgruppe in der Bildgebung Hinweise auf eine zerebrale Gefäßerkrankung hat, könnte dieses Ergebnis darauf zurückzuführen sein. Desweiteren muss man dann schließen, dass die Defizite durch den CAMCOG sensibler aufgedeckt werden als durch den MMST, womit Letzterer für die neuropsychologische Beurteilung eines Patienten mit White Matter Lesions nicht ausreichend wäre.

Beispielhaft soll an dieser Stelle ein 65-jähriger männlicher Patient angeführt werden, der mit 77 Punkten im CAMCOG die geringste Punktzahl aller Patienten der Kontrollgruppe hatte, im MMST allerdings mit 30 Punkten die Höchstpunktzahl erreichen konnte.

Jedoch muss man berücksichtigen, dass die Patienten oben genannter Vergleichsstudie eine längere Ausbildung ( $14,2 \pm 3,8$  Jahre vs.  $10,1 \pm 2,5$  Jahre) genossen haben und sprachliche Unterschiede (portugiesische vs. deutsche Version des CAMCOGs) nicht auszuschließen sind.

<b>Gruppe 1 (CSVD)</b>	MCI vs. Kontrolle	21 vs. 0
	Demenz vs. Kontrolle	20 vs. 1
	Demenz vs. MCI	17 vs. 4
<b>Gruppe 2 (CSVD+)</b>	MCI vs. Kontrolle	28 vs. 0
	Demenz vs. Kontrolle	27 vs. 1
	Demenz vs. MCI	25 vs. 3
<b>Kontrollgruppe</b>	MCI vs. Kontrolle	29 vs. 8
	Demenz vs. Kontrolle	21 vs. 16
	Demenz vs. MCI	7 vs. 31.

#### 4.1.2.1.2 Orientierung

92% der Patienten der Kontrollgruppe konnten hier die volle Punktzahl erreichen. 8% erreichten 9 von 10 Punkten. Die Patienten der Gruppen 1 und 2 waren signifikant ( $p < 0,001$ ) schlechter. Ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,181$ ) gegenüber Gruppe 1 zeigte die Gruppe 2 die größten Defizite.

Da viele Fragen dieses Bereichs auch Teil des MMST sind, ist die Parallelität der Ergebnisse nicht verwunderlich. Im Vergleich zur Studienlage bestätigt sich, dass die Qualität Orientierung für die Identifikation milder kognitiver Defizite im CAMCOG nicht relevant ist (Arahamian *et al.* 2011).

Dass Gruppe 2 hier – nur knapp oberhalb des Signifikanzniveaus – schlechter abgeschnitten hat als Gruppe 1, lässt sich als Korrelat der liquorchemisch zu vermutenden Alzheimerkrankheit deuten, könnte jedoch auch auf das geringere globalkognitive Niveau zurückzuführen sein.

#### 4.1.2.1.3 Sprache

Anhand der Kategorie Sprache des CAMCOG-Tests ließ sich erneut nachweisen, dass die Kontrollgruppe zwar signifikant besser als die Gruppen 1 und 2 abgeschnitten hat, jedoch nicht alle Patienten ein normales Ergebnis erzielen konnten. Ein Cutoff-Wert ist für diesen Bereich nicht festgelegt, jedoch erreichten fünf der 37 Patienten weniger als 80% der Maximalpunktzahl (24/30). Hierbei muss von einem Defizit gesprochen werden, so dass sich festhalten lässt, dass Patienten, die mit dem MMST als „gesund“ klassifiziert wurden, durchaus pathologische Befunde in sprachlichen Tests aufweisen können. Einschränkungen der Wortflüssigkeit können in Ermangelung einer entsprechenden Aufgabe im MMST nicht festgestellt werden.

In den Gruppen 1 und 2 ließen sich z.T. deutliche sprachassoziierte Defizite nachweisen. Signifikante Unterschiede zwischen jenen mit reiner vaskulärer Enzephalopathie und solchen mit zusätzlichen Alzheimer-typischen Laborkonstellationen bestanden dabei jedoch nicht.

Während einige Studien angeben, dass sich Patienten mit subkortikaler vaskulärer Demenz von Alzheimerpatienten (Tierney *et al.* 2001) und Patienten nach ischämischem Schlaganfall (Jokinen *et al.* 2009) im Bereich sprachlicher Tests (speziell Wortflüssigkeit) signifikant voneinander unterscheiden, trifft dies für die hier untersuchten Gruppen nicht zu. Da die Wortflüssigkeit insbesondere von subkortikalen Läsionen (Jokinen *et al.* 2009, Jokinen *et al.* 2006, Tierney *et al.* 2001) beeinflusst wird und alle Teilnehmer der vorliegenden Untersuchung White Matter Lesions aufwiesen, steht dies nicht im Widerspruch zur Literatur. Eine zusätzliche Alzheimererkrankung zeigte jedoch keinen signifikanten additiven Effekt.

Zu einem anderen Ergebnis kamen Schmidtke und Hüll (2002), die dem von ihnen durchgeführten Wortflüssigkeitstest für die Unterscheidung zwischen subkortikaler vaskulärer Demenz und Mischdemenz einen guten positiven prädiktiven Wert (93%) bescheinigten. Da neben der Wortflüssigkeit auch das Sprachverständnis Eingang in den sprachlichen Test des CAMCOGs findet, ist diese Untersuchung nur eingeschränkt mit der hier vorliegenden zu vergleichen. Ebenfalls zu erwähnen sind die geringeren Stichprobengrößen von je 18 Patienten sowie die etwas größeren globalkognitiven Defizite (im MMST) der dort untersuchten Gruppen.

#### 4.1.2.1.4 Gedächtnis

Die Gedächtnisleistung ist ein zentraler Punkt der Demenzdiagnostik. In den Diagnosekriterien für Alzheimerdemenz ist er fest verankert. Auch für die Diagnose einer vaskulären Demenz (NINDS-AIREN-Kriterien) wird eine Einschränkung des Erinnerungsvermögens vorausgesetzt.

Die erhobenen Ergebnisse zeigen sowohl für Gruppe 1 als auch Gruppe 2 Gedächtnisdefizite. Die schlechteren Ergebnisse der Gruppe 2 (CSVD+) stehen im Einklang mit der Literatur (Kandiah *et al.* 2009, Traykov *et al.* 2002, Schmidtke und Hüll 2002). Signifikante Unterschiede bestanden bei den hier untersuchten Gruppen jedoch nicht. Demnach liefert dieser Bereich isoliert betrachtet keinen differentialdiagnostischen Aufschluss.

Zu anderen Ergebnissen kamen Kandiah *et al.* und Traykov *et al.* im Bereich des episodischen Gedächtnisses. Schmidtke und Hüll konnten für das recognition memory signifikante Unterschiede nachweisen. Im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses (Traykov *et al.*) und des semantischen Gedächtnisses (Bentham *et al.* 1997) ergaben sich im Einklang mit dieser Arbeit keine Signifikanzen.

Bei allen Arbeiten zeigten die Alzheimerpatienten schlechtere Leistungen, was den hier erhobenen – nicht signifikanten – Daten entspricht. Im Licht der Ergebnisse von Burton *et al.* (2004), welche Gedächtnisdefizite mit WML im Bereich der Temporallappen korrelieren konnten, könnte ein Ausschluss solcher Patienten die Trennschärfe vergrößern. Für periventrikuläre und tiefe Marklagerläsionen konnten O'Brien *et al.* (1997) keinen Einfluss auf die Gedächtnisleistung feststellen.

Auch in den Ergebnissen der Kategorie CAMCOG-Gedächtnis ließ sich nachvollziehen, dass die Kontrollgruppe trotz signifikant besserer Ergebnisse Patienten mit Defiziten beinhaltete. Neun der 37 Patienten konnten den Wert von 80% der Maximalpunktzahl nicht erreichen. Im Sinne der Ergebnisse von Burton *et al.* wäre eine genauere Untersuchung der betroffenen Areale (mit oder ohne Temporallappenbeteiligung) interessant.

#### 4.1.2.1.5 Praxis

In der Literatur gibt es viele Nachweise von Einschränkungen der praktischen Fähigkeiten und dem Ausführen komplexer Handlungen bei Patienten mit White Matter Lesions (Kandiah *et al.* 2009, Nordlund *et al.* 2007, Fukui *et al.* 2009). Diese kognitiven Qualitäten sind als Teil der Exekutivfunktionen zu betrachten, die von Marklagerläsionen besonders betroffen sind (Jokinen *et al.* 2009, Jokinen *et al.* 2006, Hachinski *et al.* 2006, Tierney *et al.* 2001).

Bei Patienten mit Alzheimerdemenz tritt eine ideomotorische Apraxie erst im späteren Krankheitsverlauf auf (Della Sala *et al.* 1987). Dies ist mit den Ergebnissen von Sarazin *et al.* (2005) in Bezug zu setzen, welche Defizite der visuokonstruktiven Fähigkeiten als Prädiktor einer schnelleren Krankheitsprogression identifizierten.

Im Bereich CAMCOG-Praxis, welcher Aufgaben des Zeichnens, Kopierens und Tests auf Apraxie enthält, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen 1 und 2. Zwischen den beiden Letzteren wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ( $p = 0,08$ ).

Der Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen 1 und 2 ist – wenn auch nicht signifikant – als Trend zu interpretieren. Da beide Gruppen vergleichbare Ausmaße von White Matter Lesions aufweisen, lassen sich die Ergebnisse – unter Vernachlässigung möglicher topographischer Unterschiede – nicht als reines Korrelat dieser Läsionen interpretieren. Hier muss von einem additiven Effekt der vermuteten Alzheimerkrankheit ausgegangen werden. Dass beide Krankheiten synergistisch wirken können, konnte in der „Nun Study“ (Snowdon *et al.* 1997) gezeigt werden. Dort hatten Alzheimerpatientinnen mit zusätzlicher vaskulärer Pathologie bei gleicher Amyloidplaquebelastung signifikant größere Defizite als solche ohne zerebrale Durchblutungsstörungen. Auf diese Arbeit übertragen lautet die Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit zusätzlicher Alzheimerkrankheit die mit WML assoziierbaren Defizite deutlicher zum Tragen kommen – eine Annahme die Burns *et al.* (2005) in ihrer Arbeit teilen.

Auch innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich Einschränkungen, die anhand des Ergebnisses im MMST nicht vermutet worden wären. Sieben der 37 Patienten erreichten 80% der Maximalpunktzahl nicht. Da auch bei dieser Gruppe WML nachweisbar waren, war dieses Ergebnis zu erwarten und entspricht der Literatur.

#### 4.1.2.1.6 Aufmerksamkeit/Rechnen

Aufgrund des geringen Anteils der Rechenaufgaben wird das Augenmerk im Folgenden auf die Aufmerksamkeit gerichtet. Auch wenn eine Dyskalkulie im Rahmen von Demenzen kein seltenes Symptom ist (Kalbe und Kessler 2002), zeigte keiner der hier untersuchten Patienten Einschränkungen des Rechnens ohne nicht auch deutliche Aufmerksamkeitsdefizite zu offenbaren.

Da Zusammenhänge von White Matter Lesions und Aufmerksamkeitsstörungen beschrieben wurden (Jokinen *et al.* 2009, Nordlund *et al.* 2007, Traykov *et al.* 2002, Ylikoski *et al.* 1993), ist davon auszugehen, dass die zerebrovaskuläre Krankheit Ursache dieser Defizite ist.

Auch in diesem Bereich waren signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den beiden Untersuchungsgruppen nachzuvollziehen. Bei der Kontrollgruppe konnten trotz gleicher Belastung mit White Matter Lesions fast alle Patienten (zwei Ausnahmen) die Maximalpunktzahl und somit signifikant bessere Ergebnisse erreichen. Ein Faktor könnten die Unterschiede in Alter und Ausbildungszeit gewesen sein. Dass Ersteres eine Rolle spielt, konnten Ylikoski *et al.* (1993) zeigen. Die Korrelation von WML und Aufmerksamkeitsdefiziten wurde in ihrer „Helsinki Aging Brain Study“ an gesunden Älteren erst nach Korrektur des Alters deutlich.

Zwischen den Patienten der Gruppen 1 und 2 ließ sich kein signifikanter Unterschied oder Trend nachweisen. Obwohl beide Krankheitsgruppen für sich genommen Einschränkungen der Aufmerksamkeit zeigen (McGuinness *et al.* 2010a, Traykov *et al.* 2002), deutet die Studienlage darauf hin, dass subkortikale Läsionen den größeren Einfluss auf diesen Bereich ausüben (Traykov *et al.* 2002). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein geringer, nicht signifikanter, additiver Effekt bei Patienten mit beiden Erkrankungen.

Zusammenfassend lässt sich für den Bereich Aufmerksamkeit/Rechnen bei Patienten mit WML festhalten, dass sich hier die globalkognitive Leistungsfähigkeit widerspiegelt. Differentialdiagnostischen Aufschluss bietet dieser Teilleistungsbereich nicht.

#### 4.1.2.1.7 Abstraktes Denken

Sudo *et al.* (2010) konnten zeigen, dass der Bereich Abstraktes Denken des CAMCOG-Tests in der Lage ist, zwischen gesunden Älteren und solchen mit milden, vaskulären kognitiven Defiziten signifikante Unterschiede zu erheben und schlagen ihn als Screeningmethode für Patienten mit White Matter Lesions vor.

Dass dieser Bereich sensitiv kognitive Defizite von Patienten mit Marklagerläsionen nachweisen kann, lässt sich auch anhand der hier ausgewerteten Daten nachvollziehen. Auch die Patienten der Kontrollgruppe zeigten in diesem Bereich deutliche Auffälligkeiten. Hier bestand eine deutliche Diskrepanz zu den Ergebnissen des MMST.

Die Tatsache, dass von den Untersuchungsgruppen 1 und 2 kein Patient die Maximalpunktzahl erreichen konnte, lässt sich ebenfalls mit den Aussagen von Sudo *et al.* in Einklang bringen.

Im Vergleich zwischen Gruppe 1 und 2 konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass, entgegen den meisten anderen untersuchten Qualitäten und dem Ergebnis des MMST, die Gruppe 1 geringgradig größere Defizite aufwies. Dies lässt sich mit den Ergebnissen von Matsuda *et al.* (1998) vereinbaren, die im Vergleich leichtgradig Dementer bei Patienten mit vaskulärer Genese größere Defizite nachweisen konnten. Allerdings wurden in dieser Arbeit auch bei Patienten mit Alzheimerdemenz Einschränkungen festgestellt. In Ergänzung zu den hier erhobenen Ergebnissen kann man daraus schließen, dass die Alzheimerkrankheit der Gruppe 2 keinen wesentlichen additiven Einfluss auf diese kognitive Qualität hatte und diese im Wesentlichen durch Marklagerläsionen beeinträchtigt wird. Dazu passend – und im Einklang mit Matsuda *et al.* – erreichten die Untersuchungen dieser Domäne für die Differentialdiagnostik zwischen vaskulärer und gemischter Demenz keine ausreichende Signifikanz.

#### 4.1.2.1.8 Wahrnehmung

Der Zusammenhang von Marklagerläsionen und Defiziten der Wahrnehmung lässt sich in der Literatur finden (Shimokawa *et al.* 2003) und war auch in der vorliegenden Arbeit nachweisbar. Im Bereich CAMCOG-Wahrnehmung unterschieden sich die Kontrollgruppe und die beiden Untersuchungsgruppen signifikant. Jedoch lagen auch 12 von 37 Patienten (32,4%) der Kontrollgruppe in einem Bereich unterhalb der 80%-Marke. Ein Patient erreichte lediglich einen von neun möglichen Punkten und schnitt damit unter allen untersuchten Patienten am schlechtesten ab. So zeigte sich auch hier bei einigen Patienten ein Defizit, welches im MMST verborgen geblieben war.

Zwischen den Gruppen 1 und 2 bestand kein signifikanter Unterschied. Wie auch in den Bereichen Abstraktes Denken und Exekutive Funktionen war die Gruppe 2 entgegen den Erwartungen geringgradig besser als die Gruppe 1. Da ein positiver Effekt der vermuteten Alzheimerkrankheit logisch nicht erklärbar ist, muss man schlussfolgern, dass diese keinen wesentlichen Einfluss hatte. Dies kann mit der Arbeit von Luzzi *et al.* (2007) in Einklang gebracht werden, welche bei Alzheimerpatienten im frühen Stadium eine intakte Wahrnehmung für Emotion (Gesichtsausdrücke) feststellten. Ebenso mit Shimokawa *et al.* (2003), die bei Patienten mit vaskulärer Demenz größere Defizite gegenüber Alzheimerkranken erheben konnten.



#### 4.1.2.1.9 Exekutive Funktionen

Einschränkungen der exekutiven Funktionen sind ein wesentliches Merkmal des Vascular Cognitive Impairments und daher ein wichtiger Bestandteil der neuropsychologischen Testung (Hachinski *et al.* 2006). Assoziationen lassen sich insbesondere mit WML in frontal-parietal-subkortikalen Regionen nachweisen (Jacobs *et al.* 2012), jedoch zeigen Läsionen auch unabhängig von der Lokalisation einen Einfluss auf die Exekutivfunktionen nicht dementer Probanden (Carey *et al.* 2008, Tullberg *et al.* 2004). Auch die hier untersuchten Kollektive zeigten deutliche Einschränkungen dieser kognitiven Qualität.

In der Kontrollgruppe lagen 27 von 37 Patienten (72,9%) unterhalb einer Marke von 80% der Maximalpunktzahl. Davon konnten zwei Patienten nur weniger als ein Drittel der Punkte erreichen. Dies zeigt zum Einen, dass mit Hilfe des CAMCOG-Tests auch bei kognitiv gesund Befundenen (MMST > 27 Punkte) hochgradige Defizite nachweisbar sein können und unterstreicht zum Anderen sehr deutlich, dass der Mini-Mental-Status-Test bei diesen Patienten kein ausreichendes Diagnostikum darstellt.

Während zwischen den Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede nachweisbar waren, erreichte der Vergleich der Gruppen 1 und 2 keine statistische Signifikanz. Daraus lässt sich schließen, dass die liquorchemisch zu vermutende Alzheimerkrankheit der Gruppe 2, trotz signifikanten Einflusses auf die Ergebnisse des MMST, hier keine Aggravation der Beeinträchtigung verursachte.

Zunächst scheint dies der Studienlage zu widersprechen, die auch für Alzheimer ein dysexekutives Syndrom belegt (u.a. Dickerson und Wolk 2010, McGuinness *et al.* 2010b, Baudic *et al.* 2006) und somit einen additiven Effekt erwarten lassen könnte. Grober *et al.* (2008) hielten jedoch fest, dass Defizite der Exekutivfunktionen erst im späteren Verlauf einer AD auftreten.

Eine weitere mögliche differentialdiagnostische Schwierigkeit bringen Dickerson und Wolk (2010) zur Sprache, die einen „dysexekutiven Phänotyp“ der Alzheimerdemenz vorstellen, welcher sich bilddiagnostisch durch eine stärkere frontokortikale Atrophie auszeichnet.

#### 4.1.2.1.10 CAMCOG-Quotient

Der Quotient aus Gedächtnis und Exekutivfunktionen im CAMCOG-Test sollte im Rahmen dieser Arbeit auf seine differentialdiagnostische Aussagekraft im Bereich der vaskulär-subkortikalen und degenerativ-kortikalen Demenzformen (insbesondere M. Alzheimer) sowie deren Mischform untersucht werden. Diese beiden Domänen miteinander ins Verhältnis zu setzen ist sinnvoll, wenn man die Metaanalyse von Looi und Sachdev (1999) heranzieht. In dieser Übersichtsarbeit konnten nur für das Gedächtnis (insbesondere das verbale Gedächtnis mit schlechteren Leistungen der Alzheimerpatienten) und die Exekutivfunktionen (schlechtere Leistungen der Patienten mit vaskulärer

Demenz) signifikante Unterschiede festgestellt werden. Jedoch zeigen diese und auch zwei jüngere Analysen (Mathias und Burke 2009, Oostermann und Scherder 2006), dass bei allen untersuchten Tests die überlappende Schnittmenge beider Patientenkollektive sehr groß ist.

Tatsächlich konnten mit Hilfe des CAMCOG-Quotienten signifikante Unterschiede ( $p < 0,01$ ) zwischen den Gruppen 1 und 2 erhoben werden. Dies ist bemerkenswert, weil sich die Gruppen in den einfließenden Parametern (Gedächtnisleistungen, Exekutivfunktionen) nicht von einander abgrenzen ließen. Dabei war der mittlere Quotient der Gruppe 2 erwartungsgemäß niedriger als der der Gruppe 1, was auf relativ größere Gedächtnisdefizite hinweist. Dies ist übereinstimmend mit der oben erwähnten Metaanalyse von Looi und Sachdev (1999) und u.a. einer autopsisch verifizierten Arbeit von Reed *et al.* (2007).

Im Vergleich der Untersuchungsgruppen mit der Kontrollgruppe konnte nur für Gruppe 1 vs. Kontrollgruppe ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,002$ ) gezeigt werden. Dass sich Kontrollgruppe und Gruppe 2 mit Hilfe des CAMCOG-Quotienten nicht voneinander unterscheiden ließen, entspricht den Erwartungen. Es zeigt, dass die Gruppe mit vaskulären Läsionen und vermuteter paralleler Alzheimerkrankheit in beiden einfließenden Werten in annähernd gleichem Ausmaß beeinträchtigt war und ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die herangezogenen Liquormarker ein neuropsychologisches Korrelat haben.

Mit Verweis auf die Arbeiten von Looi und Sachdev (1999) und Reed *et al.* (2007) und den hier erhobenen Ergebnissen für Patienten mit Mischdemenz, ist zu erwarten, dass sich ein Kollektiv mit reiner Alzheimerkrankheit noch deutlicher von Patienten mit vaskulärer Demenz unterscheiden ließe. Diese Patientengruppe wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, weshalb diese These an dieser Stelle keiner Überprüfung unterzogen werden kann.

Da es sich bei den hier untersuchten Patienten um ein Kollektiv mit gering- bis mittelgradigen kognitiven Defiziten handelt, lässt sich aus den erhobenen Daten nicht bestimmen, ob der CAMCOG-Quotient auch bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz differentialdiagnostischen Aufschluss liefern kann. Des Weiteren ist die Durchführung des CAMCOG-Tests nur bis zu einem gewissen Grad der kognitiven Beeinträchtigung möglich.

Eine weitere differentialdiagnostische Schwierigkeit stellen atypische Phänotypen der hier untersuchten Krankheitsgruppen dar. Ausgeprägte Marklagerläsionen (speziell im Temporallappen) können die Gedächtnisleistungen beeinträchtigen (Burton *et al.* 2004) und eine fortgeschrittene, frontal manifestierte Alzheimerdemenz verursacht eine Störung der exekutiven Funktionen (Dickerson und Wolk 2010, McGuinness *et al.* 2010b, Baudic *et al.* 2006). Dies erschwert die Identifikation und Zuordnung der Ausfallmuster. Unter Zuhilfenahme von Bildgebung und Liquoruntersuchung kann der CAMCOG-Quotient möglicherweise auch in diesen Fällen hilfreich sein.

#### 4.1.2.2 Demtect

Der Demtect-Test wurde für Patienten mit Alzheimerdemenz entwickelt, zeigt in der vorliegenden Arbeit aber auch bei Patienten ohne Hinweise auf diese Erkrankung Defizite, die im MMST verborgen geblieben waren. Dies entspricht den Ergebnissen einer Literaturanalyse von Mitchell und Malladi (2010), die den Demtect im klinischen Setting als optimales, dem MMST überlegenes, Screening-Instrument bezeichneten.

Aus diesem Kontext lassen sich unter Umständen auch die Daten der Kontrollgruppe erklären, von denen nur 60% ein altersentsprechendes Ergebnis erreichen konnten. 34,3% lagen im Bereich eines Mild Cognitive Impairments und 5,7% wurde eine manifeste Demenz diagnostiziert.

Umgekehrt konnten 15% der Gruppe 1 und 6,7% der Gruppe 2 ein altersentsprechendes Ergebnis erzielen und schnitten somit in diesem Test besser ab als im MMST. Dies zeigt erneut die diagnostischen Schwierigkeiten neuropsychologischer Kurztests auf, die nicht alle kognitiven Bereiche abdecken können.

Bei Betrachtung der Gruppen in ihrer Gesamtheit, entsprachen die Ergebnisse des Demtect-Tests weitestgehend denen des MMST, wobei hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 nachweisbar war. Zwischen der Kontrollgruppe und den beiden Untersuchungsgruppen konnte das geforderte Signifikanzniveau jeweils erreicht werden.

Erwartungsgemäß fanden sich in Gruppe 2 die niedrigsten Resultate. Dies überrascht nicht, weil dieser Test für die Alzheimerdiagnostik entwickelt wurde und das kognitive Niveau dieser Gruppe insgesamt niedriger war.

#### 4.1.2.3 Clox-Tests

Im Einklang mit der Literatur (Royall *et al.* 1998) korrelierten die Ergebnisse dieses Tests mit denen des MMST. Als Resultat zeigten sich in Clox1 signifikante Unterschiede zwischen allen untersuchten Gruppen. Dies konnte mit Ausnahme des CAMCOG-Quotienten mit keinem anderen Test nachgewiesen werden. Da Clox1 als Test der exekutiven Funktionen und Visuokonstruktion (Royall *et al.* 1998) durch beide involvierten Krankheitsentitäten (CSVD und AD) beeinflusst wird (McGuinness *et al.* 2010b), sind sowohl die pathologischen Gesamtergebnisse beider Gruppen als auch die signifikant größere Beeinträchtigung der Gruppe 2 gut zu erklären. Bei vergleichbaren Ausmaßen an Marklagerläsionen scheint die zusätzliche Beeinträchtigung durch die vermutete Alzheimerkrankheit in Gruppe 2 den Unterschied ausgemacht zu haben.

Im Gegensatz dazu entsprechen die nicht signifikanten Unterschiede in Clox2 nicht der Literatur. Die Testanlage hätte hier für Patienten mit rein subkortikalen Defiziten bessere Ergebnisse gegenüber Patienten mit kortikalen Einschränkungen erwarten lassen. Bei Betrachtung des im Normbereich liegenden Medians der Gruppe 1 gegenüber dem pathologischen Median der Gruppe 2

lässt sich dies noch nachvollziehen. Zu signifikanten Unterschieden führte dies jedoch nicht. In Anbetracht der Einführung dieses zweiten Testteils zur Diskriminierung zwischen kortikal (Clox1 und Clox2 schlecht) und subkortikal (Clox2 besser als Clox1) scheint dieser Test im betrachteten Kollektiv seinen Zweck nicht zu erfüllen.

Bei Betrachtung der Kontrollgruppe konnte auch hier gezeigt werden, dass einige Patienten ein pathologisches Ergebnis erzielten (16% in Clox1, 11% in Clox2). Dies ist zum Einen nicht verwunderlich, da Marklagerläsionen zu Defiziten der Exekutivfunktionen führen, welche insbesondere in Clox1 geprüft werden sollen, und zeigt zum Anderen erneut, dass der MMST keine ausreichende Prüfung subkortikaler Qualitäten beinhaltet.

#### 4.1.2.4 Trailmaking-Tests

In diesen Tests ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 erheben. Insgesamt zeigten sich bei allen Gruppen deutliche Defizite. Insbesondere Testteil B (Testung der visuomotorischen Geschwindigkeit und der Exekutivfunktionen) konnte von vielen Patienten (76% der Gruppe 1, 80% der Gruppe 2) nicht innerhalb der Zeitvorgabe beendet werden. Ebenso auffällig waren auch die Ergebnisse der Kontrollgruppe. Nimmt man die alterskorrigierten Normwerte einer Studie von Drane *et al.* (2002) als Maßstab, lag diese Gruppe deutlich (TMT A 63,4s vs. 39,6s (SD 12,14s) und TMT B 162,7s vs. 105,23s (SD 41,15s)) über den dort ermittelten Zeiten. Vier Patienten konnten Testteil B nicht innerhalb der Zeitvorgabe beenden.

Dies und die schlechten Ergebnisse der Gruppen 1 und 2 verdeutlichen die kognitive Verlangsamung, welche in der Literatur häufig mit White Matter Lesions assoziiert (Jokinen *et al.* 2009, Prins *et al.* 2005) und als Korrelat demyelinisierter Axone in minderversorgten Arealen (Charlton *et al.* 2006, Fazekas *et al.* 1993) erklärt wird.

Dennoch ließ sich insgesamt bestätigen, dass in der Kontrollgruppe signifikant geringere Defizite bestanden. Hierbei ist jedoch auch das jüngere Alter dieser Gruppe zu berücksichtigen, welches bei diesen Tests einen nachweisbaren Einfluss auf die Ergebnisse hatte (s. 4.1.3.1 und Drane *et al.* 2002). Es ist nicht auszuschließen, dass die Kontrollgruppe, wenn sie das Alter der Gruppe 1 erreicht haben wird, bei gleicher Läsionslast vergleichbare Defizite in diesem Test offenbaren könnte.

#### 4.1.2.5 Boston Naming Test

Im Boston Naming Test (BNT) zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen 1 und 2. Im Vergleich der beiden Letzteren ergaben sich diese jedoch nicht. Hier scheint die liquorchemisch zu vermutende Alzheimerkrankheit keinen wesentlichen Einfluss auf die Leistungen der Gruppe 2 gehabt zu haben.

In einem groß angelegten Review wurden für den 15-Objekte-BNT Normwerte erhoben (Kent und Luszcz 2002). In Einklang mit anderen Studien sind diese nach Alter stratifiziert (Labarge *et al.* 1986, Albert *et al.* 1988, Zec *et al.* 2005). Einschränkend ist zu erwähnen, dass diese Zahlen nicht mit dem in dieser Arbeit verwendeten Test erhoben wurden (englische Sprache, andere Objekte). Bei Anwendung der Normwerte zeigte sich, dass die Gruppen 1 und 2 im Bereich einer Standardabweichung lagen. Einige Patienten (20% der Gruppe 1 und 21 bis 38% der Gruppe 2) offenbarten jedoch größere Einschränkungen. Aus der Kontrollgruppe lag lediglich ein Patient außerhalb einer Standardabweichung.

Bezüglich der differentialdiagnostischen Aussagekraft zwischen Alzheimerdemenz und vaskulärer Demenz finden sich in der Literatur widersprüchliche Studienergebnisse. Während Heyanka *et al.* (2010) anhand des BNT keine signifikanten Unterschiede feststellen konnten, zeigten Golden *et al.* (2005) genau dies.

Für Beeinträchtigungen im Sinne eines Vascular Cognitive Impairments konnten van der Flier *et al.* (2005) in einer neuroradiologischen Studie zeigen, dass neben der Temporallappenatrophie (wie bei M. Alzheimer) auch WML zu Einschränkungen im Boston Naming Test führen. Chen *et al.* (2006) konnten diesen Zusammenhang auch an einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Lokalisation der Läsionen jedoch nicht berücksichtigt, so dass sich diese Ergebnisse hier nicht verifizieren lassen.

Auch für die Alzheimerdemenz ergibt die Literatur Hinweise auf semantische Defizite und Benennungsstörungen (Huff *et al.* 1986, Adlam *et al.* 2006, Balthazar *et al.* 2008). Martinaud *et al.* (2009) und Whatmough *et al.* (2003) konnten zeigen, dass Alzheimerpatienten insbesondere bei der Benennung biologischer/lebender Gegenstände Defizite zeigen und dieser Effekt mit fortschreitender Erkrankung zunimmt. Möglicherweise liegt hier die Erklärung für die fehlende Signifikanz im Unterschied der Gruppen 1 und 2 und die widersprüchlichen Studienergebnissen. Unter Umständen hängt das Ergebnis dieses Tests bei Alzheimerpatienten von den dargestellten Motiven ab. Der in dieser Arbeit verwendete Test enthielt lediglich drei lebendige Objekte von denen zwei sehr alltägliche Gegenstände (Baum, Blume) waren.

Nimmt man das globalkognitive Niveau der Gruppen (MMST-Ergebnisse) zum Vergleich, fallen die Defizite im Boston Naming Test eher gering aus. Für die Diagnosestellung eines Vascular Cognitive Impairments bzw. einer gemischten Demenzform hat der BNT nur geringen Nutzen. Die in Einzelfällen deutlichen Defizite zeigen jedoch, dass ein Benennungstest bei der vollständigen Beurteilung von Patienten mit White Matter Lesions – auch aufgrund seines geringen Zeitaufwandes – durchaus seinen Nutzen hat.

### 4.1.3 Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit

#### 4.1.3.1 Einflussfaktor Alter

Eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit mit zunehmendem Alter ist auch bei Gesunden nachweisbar. Dabei nehmen insbesondere die exekutiven Funktionen und die visuomotorische Geschwindigkeit ab (Hedden und Gabrieli 2004 und Treitz *et al.* 2007). Doch das Ausmaß des Einflusses ist schlecht einzuschätzen und wird vielfach von Wissenschaftlern nicht berücksichtigt, so dass Brayne (2007) dieses Phänomen als „the elephant in the room“ (engl., Metapher für eine Offensichtlichkeit, die ignoriert bzw. nicht beachtet wird) bezeichnete.

Bei den vorliegenden Untersuchungen ist zu berücksichtigen, dass es sich nicht um ein gesundes Kollektiv handelt. So ist vorstellbar, dass das Alter latente kognitive Defizite deutlicher hervortreten lässt und somit einen größeren Einfluss ausübt, als es bei gesunden Probanden der Fall wäre.

Insgesamt zeigte dieser untersuchte Einflussfaktor die stärkste (negative) Korrelation mit den Ergebnissen der durchgeführten Tests. Um auszuschließen, dass dies auf eine zunehmende Läsionslast zurück zu führen ist (Fazekas *et al.* (1998) beschrieben eine ansteigende Prävalenz von 11% in der vierten auf 83% in der siebten Lebensdekade), wurde unter 3.3.5 der Zusammenhang von White Matter Lesions und Alter untersucht. Dabei zeigte sich eine die Literatur bestätigende Tendenz. Eine signifikante Korrelation wurde jedoch lediglich in der Kontrollgruppe erhoben. Demnach können die beschriebenen Korrelationen nicht vollständig durch höhere Läsionslast im Alter erklärt werden, zumal das Ausmaß der WML allein nicht für die kognitiven Unterschiede bestimmend zu sein scheint (keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Gruppen).

Ein besonderer Einfluss des Alters zeigte sich bei den Ergebnissen für die Exekutivfunktionen, wo für jede der untersuchten Gruppen ein signifikanter Zusammenhang nachweisbar war. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Hedden und Gabrieli (2004) und Treitz *et al.* (2007). Letztere konnten für diesen Teilbereich starke Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen aufdecken. Für Gedächtnisleistungen und Wortflüssigkeit konnte dies - ebenfalls übereinstimmend mit den hier erhobenen Daten - nicht gezeigt werden.

Nun ist zu bedenken, dass das Dysexekutive Syndrom von vielen Autoren mit White Matter Lesions assoziiert wird (u.a. Jokinen *et al.* 2009, Hachinski *et al.* 2006) und so könnte das Alter lediglich einen demaskierenden Effekt ausüben. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von 3.3.3 (Einfluss der White Matter Lesions, S.56) und den nicht eindeutig nachweisbaren Korrelationen scheint das Alter jedoch einen nicht unerheblichen eigenständigen Einfluss auf die Kognition im Allgemeinen und die Exekutivfunktionen im Besonderen auszuüben. Ein additiver Effekt von Alterung und Marklagerläsionen ist dabei als wahrscheinlich zu betrachten.

Auch die Korrelationen in den Trailmaking Tests A und B stehen im Einklang mit der Literatur. Beide darin getesteten Qualitäten – visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit (Park und Reuter-Lorenz 2009) und exekutive Funktionen (Treitz *et al.* 2007, Hedden und Gabrieli 2004) – zählen zu den vom Alter beeinflussten kognitiven Qualitäten. Auch Drane *et al.* (2002) konnten für diese Tests einen Einfluss des Alters nachweisen.

Bei dem hier neu eingeführten CAMCOG-Quotienten deuten die durchweg positiven Korrelationskoeffizienten auf einen mit dem Alter zunehmend höheren Wert hin. Hier besteht ein stärkerer Einfluss auf die Exekutivfunktionen als auf die Gedächtnisleistungen, was auch in der einzelnen Betrachtung dieser beiden Qualitäten nachvollziehbar ist (Treitz *et al.* 2007).

Da dies in der Kontrollgruppe statistische Signifikanz ( $K\tau = 0,31$ ;  $p = 0,006$ ) erreichte, kann man schlussfolgern, dass der CAMCOG-Quotient bei Patientenkollektiven, die Marklagerläsionen ohne kognitive Globaldefizite zeigen (hier MMST > 27 Punkte), stärker vom Alter beeinflusst wird. Aus diesem Grund ist er für solche Gruppen weniger geeignet und sollte nur für seinen eigentlichen Zweck, zur Unterscheidung zwischen subkortikalem oder kortikalem Profil bei Patienten mit kognitiven Defiziten, eingesetzt werden.

Für Patienten mit größeren Defiziten gewinnt der CAMCOG-Quotient an Aussagekraft. In den Gruppen 1 und 2 konnte keine wesentliche Korrelation ( $K\tau = 0,1$  bzw.  $0,02$ ) nachgewiesen werden.

Insgesamt lässt sich aus den hier erhobenen Ergebnissen bestätigen, dass das Alter einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat. Dieser ist bei Tests der Exekutivfunktionen und der visuomotorischen Geschwindigkeit (CAMCOG-Exekutive Funktionen, Trailmaking Tests A und B) am deutlichsten nachweisbar und nicht auf die Zunahme von White Matter Lesions mit dem Alter zurück zu führen.

#### 4.1.3.2 Einflussfaktor Ausbildungszeit

Da nur in der Gruppe 1 (Abstraktes Denken) und der Kontrollgruppe (Trailmaking-Test B) je einmal eine statistisch signifikante Korrelation nachweisbar war, ist der Einfluss der Ausbildungszeit auf die Testergebnisse als vernachlässigbar zu bewerten.

Der CAMCOG-Quotient zeigte sich von diesem Faktor unbeeinflusst und kann demzufolge ohne Berücksichtigung der Ausbildungszeit verwendet werden.

Bei dem denkbaren Zusammenhang mit der Intelligenz der Probanden (Neisser *et al.* (1996) konnten zeigen, dass eine Korrelation zwischen dem IQ und der Anzahl der Ausbildungsjahre besteht) ist einschränkend zu erwähnen, dass ein Großteil der Patienten während des Zweiten Weltkrieges oder in dessen Folgezeit im Schulalter gewesen sind. Dies dürfte einen größeren Einfluss auf die Länge der Ausbildungszeit ausgeübt haben als die Intelligenz per se.

#### 4.1.3.3 Einflussfaktor White Matter Lesions

Die Daten der vorliegenden Untersuchung zeigen keine generelle Korrelation zwischen dem Ausmaß der White Matter Lesions und kognitiven Defiziten. Signifikante Zusammenhänge konnten für CAMCOG-Praxis und CAMCOG-Wahrnehmung erhoben werden. Dies erscheint sinnvoll, da diese Qualitäten insbesondere bei subkortikalen Defiziten wie bei SAE beeinträchtigt sind (Kandiah *et al.* 2009, Nordlund *et al.* 2007, Fukui *et al.* 2009).

Die Tatsache, dass der Einfluss der Läsionen bei Patienten mit paralleler Alzheimerkrankheit (Gruppe 2) deutlicher nachweisbar war, könnte ein Hinweis auf eine geringere kognitive Reserve sein und entspricht dem Ergebnis von Burns *et al.* (2005), die gesunde Ältere und solche mit milder Alzheimerdemenz auf den Einfluss der WML untersuchten. Eine andere Erklärung, die sowohl die hier vorliegenden Daten als auch jene von Burns *et al.* erklären könnte, wäre eine zu geringe Sensitivität („ceiling effect“) der verwendeten Tests für Patienten mit Marklagerläsionen. Eine zusätzliche Alzheimerkrankheit könnte die Testergebnisse in den sensitiven Bereich senken und eine Korrelation mit WML erst möglich machen.

Für den CAMCOG-Quotienten zeigte sich bei Betrachtung der Gesamtkohorte ein nur knapp nicht signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,054$ ), wobei der positive Koeffizient darauf hinweist, dass Marklagerläsionen die subkortikalen Exekutivfunktionen stärker beeinflussen als die kortikalen Gedächtnisleistungen. Dies entspricht der Literatur (Jokinen *et al.* 2009, Prins *et al.* 2005). Dazu passend ergab sich keine Korrelation für die Patienten der Gruppe 2, bei denen aufgrund der komitanten Alzheimerkrankheit auch das Gedächtnis stärker beeinträchtigt war.

In der Gesamtheit aller Tests konnte jedoch kein überzeugender Zusammenhang nachgewiesen werden. In den meisten Fällen ging eine höhere Belastung mit White Matter Lesions mit schlechteren Testergebnissen einher. Auch die Studienlage erscheint in Abhängigkeit der verwendeten Tests sehr uneinig (Übersichten in Desmond 2002; Ferro und Madureira 2002). Einige Autoren betonen die Lokalisation der Läsionen (Kantarci *et al.* 2011, De Groot *et al.* 2000), andere gehen von einem Schwellenwert aus (Boone *et al.* 1992). Eine solche Stratifizierung konnte in der vorliegenden Arbeit wegen der zu kleinen Stichprobengröße jedoch nicht erfolgen und muss in Zukunft überprüft werden.

Dass zwischen den drei Untersuchungsgruppen keine Unterschiede in der Belastung mit WML bestanden, zeigt, dass das Ausmaß der kognitiven Einschränkungen nicht allein auf die Läsionslast zurückzuführen sein kann. Neben der Lokalisation sind auch individuelle Unterschiede der Kompensationsfähigkeit der Patienten (z.B. IQ, Alter) zu berücksichtigen.

Es ist zu beachten, dass auch einige Patienten der Kontrollgruppe kognitive Defizite aufwiesen (vgl. 4.3.1.2, S.76), die für einzelne Domänen als pathologisch zu bewerten sind, aber nur mit gezielter Untersuchung detektierbar waren.



Die Kernaussage der hier erhobenen Daten lautet demnach, dass Marklagerveränderungen nicht unbedingt zu kognitiven Einschränkungen führen, dies jedoch nur nach umfangreicheren Tests ausgeschlossen werden kann. Hier sind die üblichen Screeningtests nicht ausreichend. Die größten Defizite bestehen in subkortikalen kognitiven Qualitäten wie Praxis, Wahrnehmung und abstraktem Denken. Dies war bei Patienten mit paralleler Alzheimererkrankung deutlicher nachweisbar. Von der Bildgebung Rückschlüsse auf die Kognition zu schließen verbietet sich strikt.

#### **4.1.3.4 Einflussfaktor Geschlecht**

Ein Einfluss des Geschlechts auf die Testergebnisse konnte ausgeschlossen werden. Von den hier durchgeführten Tests bestand lediglich im Demtect-Test der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern. Dabei schnitten die Frauen besser ab.

Eine mögliche Erklärung könnte die Aufgabe 3 („Supermarktaufgabe“) sein, in der in einer Minute möglichst viele Dinge, die man in einem Supermarkt einkaufen kann, aufgezählt werden sollen. Eventuell ist das Ergebnis ein Tribut an die klassische Rollenverteilung. Um dies zu bestätigen, müsste man die Ergebnisse dieser Aufgabe einzeln auswerten.

## **4.2 Kritik der Methoden**

### **4.2.1 Rekrutierung der Patienten**

Die Rekrutierung des Untersuchungskollektivs basierte auf der Zusammenarbeit mit den Stationsärztinnen und -ärzten der UMG. Aufgenommen wurden Patienten, die bilddiagnostisch (bevorzugt MRT) White Matter Lesions zeigten. Bei diesem Vorgehen ist nicht auszuschließen, dass, trotz sorgfältiger Berücksichtigung der radiologischen Befunde und der klinischen Symptomatik, Patienten mit anderen Formen als vaskulärer oder Alzheimerdemenz Eingang in diese Studie gefunden haben.

### **4.2.2 Datenerhebung, -verarbeitung und -auswertung**

Aufgrund verschiedener Ursachen konnten nicht bei allen Patienten alle Tests durchgeführt werden. Ebenso sind tageszeitliche oder patientenbezogene Einflüsse (Schwerhörigkeit, Fehlsichtigkeit, Medikamenten(neben)wirkung, Trainingseffekte) mögliche Einflussfaktoren.

Es ist nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen, dass Einflüsse der Liquorentnahme (Tageszeit, Volumina), der Aufbewahrung (Einfrieren und Wiederauftauen) oder laborspezifische Besonderheiten die Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Für die Datenverarbeitung, statistische Analyse und jede Form von Bearbeitung des vorhandenen Datensatzes lässt sich ein technischer oder menschlicher Fehler nicht sicher ausschließen.

### **4.2.3 Stichproben**

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden an stationären Patienten erhoben und sind nicht ohne Weiteres auf die Normalpopulation übertragbar.

Die Auswahl der Kontrollgruppe wurde mit Hilfe des MMST bei einer praxisnah gewählten Grenze von  $\geq 28$  Punkten vollzogen. Allerdings deckt dieser Test nicht alle kognitiven Qualitäten ab.

Die schwierige differentialdiagnostische Trennung nach reiner vaskulärer Enzephalopathie (Gruppe 1, CSVD) oder zusätzlicher Alzheimerpathologie (Gruppe 2, CSVD+) wurde mit liquorchemischen Werten vollzogen, die eine sehr gute, aber keine absolut sichere Aussagekraft liefern. Dieser Ansatz ist innovativ, entspricht jedoch nicht den gängigen Diagnosekriterien (s. 1.2.3 (S.19)).

## **4.3 Konklusion und Schlussfolgerungen**

### **4.3.1 Neuropsychologisches Profil und Differentialdiagnostik**

#### **4.3.1.1 Zu den Untersuchungsgruppen**

Es konnte gezeigt werden, dass der neu entwickelte CAMCOG-Quotient in der Lage ist, signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit reiner zerebrovaskulärer Erkrankung (Gruppe 1, CSVD) und zusätzlicher Alzheimerkrankheit (Gruppe 2, CSVD+) zu erheben. Dass mit Ausnahme des Clox1-Tests alle anderen Tests versagten, unterstreicht die differentialdiagnostische Schwierigkeit. Ebenso zeigt es, dass die liquorchemisch vollzogene Zuteilung zu oben genannten Gruppen ein neuropsychologisches Korrelat hat.

Erwartungsgemäß schnitt die Gruppe 2 in fast allen Tests schlechter ab. Dies ist – wenn auch nicht signifikant – als Einfluss der zusätzlichen Alzheimerkrankheit zu werten.

Bei der Tatsache, dass sich die Gruppe 2 und die Kontrollgruppe anhand des CAMCOG-Quotienten nicht voneinander unterscheiden ließen, handelt es sich um ein erwartetes Ergebnis, dass die Qualität des Quotienten, der liquorchemischen Einteilung der Untersuchungsgruppen und der erhobenen Daten bestätigt. Während die Kontrollgruppe in den Gedächtnisleistungen und den exekutiven Funktionen kaum beeinträchtigt war, zeigte die Gruppe 2 annähernd gleich große Defizite in beiden Qualitäten, was den pathophysiologischen Vorstellungen einer gemischten Demenz entspricht.

Es ist davon auszugehen, dass auch Patienten mit reiner Alzheimerdemenz von solchen mit rein subkortikaler vaskulärer Demenz oder Mischdemenz zu unterscheiden sind. Dies bedarf weiterer Untersuchungen. Ziel könnte es dabei sein, Grenzwerte festzulegen, die dem Kliniker ein Hilfsmittel bieten, die vorherrschende Erkrankung zu identifizieren und über den Nutzen und Einsatz Alzheimer-wirksamer Medikamente zu entscheiden.

#### **4.3.1.2 Zur Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe wurde anhand ihrer Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test und trotz der bilddiagnostisch nachweisbaren White Matter Lesions als kognitiv gesund bewertet. Im klinischen Alltag hätte hier höchstwahrscheinlich keine weitere Diagnostik stattgefunden.

Die Tatsache, dass die Kontrollgruppe bei gleichen Ausmaßen an Marklagerläsionen insgesamt signifikant bessere Ergebnisse erreichen konnte, könnte mit dem geringeren Alter, der längeren Ausbildungszeit oder der Lokalisation der Läsionen erklärt werden. Es besteht die Möglichkeit, dass kompensatorische Reserven den Einfluss der Läsionen ausgeglichen haben könnten.

Ein wichtiges Ergebnis zeigt jedoch, dass bei 36 der 37 Patienten dieser Gruppe in mindestens einem der durchgeführten Tests bzw. untersuchten Teilbereiche (besonders deutlich in CAMCOG-Abstraktes Denken und -Exekutive Funktionen) kognitive Defizite bestanden. Im Demtect-Test konnten nur 60% der Patienten ein altersentsprechendes Ergebnis erreichen und in den Trailmaking-Tests lagen die Mittelwerte der Kontrollgruppe jeweils mehr als eine Standardabweichung über den herangezogenen Normwerten.

Dies zeigt, dass der MMST bei Patienten mit White Matter Lesions kein ausreichendes diagnostisches Mittel darstellt. Er ist nicht umfassend genug und vernachlässigt die typischerweise von Marklagerläsionen betroffenen Qualitäten. Auch bei unauffälligem MMST (hier >27 Punkte) sollte sich bei diesen Patienten eine ausführlichere Diagnostik anschließen.

### **4.3.2 Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit**

#### **4.3.2.1 Zum Einfluss des Alters**

Das Alter zeigte bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv einen eindeutig nachweisbaren Einfluss. Besonders betroffen sind die Exekutivfunktionen, was nicht nur auf eine im Alter höhere Belastung mit White Matter Lesions zurückzuführen ist, da hier keine eindeutige Korrelation bestand. Das Alter scheint somit ein eigenständiger Faktor für kognitiven Abbau zu sein.

Der CAMCOG-Quotient (Gedächtnis/Exekutivfunktionen) korrelierte in den Untersuchungsgruppen 1 und 2 nicht mit dem Patientenalter. Ein Trend zu höheren Quotienten im Alter aufgrund der Korrelation mit den exekutiven Funktionen, nicht jedoch mit den Gedächtnisleistungen, war nachweisbar. In der Kontrollgruppe erreichte dieser Zusammenhang statistische Signifikanz. Für den Nutzen des CAMCOG-Quotienten in der Differentialdiagnostik kognitiver Defizite spielt dieses Ergebnis jedoch nur eine untergeordnete Rolle, da die Auswirkungen der Erkrankung den Einfluss des Patientenalters überlagern dürften.

#### **4.3.2.2 Zum Einfluss der Ausbildungszeit**

Für die Dauer der Ausbildungszeit konnte bei ausreichender Stichprobengröße in vielen Untersuchungen signifikante Zusammenhänge mit den Testergebnissen erhoben werden. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigten sich nur vereinzelte Korrelationen zum vorgegebenen Signifikanzniveau. Insgesamt ist der Einfluss der Ausbildungszeit auf die Untersuchungsergebnisse dieser Arbeit vernachlässigbar.

Fraglich ist ohnehin, ob die Länge der Ausbildungszeit nicht mit der Intelligenz der Patienten zusammen hängt und diese der wahre Einflussfaktor hinter den erhobenen Korrelationen ist.

Der CAMCOG-Quotient zeigte sich von der Ausbildungszeit unbeeinflusst.

#### **4.3.2.3 Zum Einfluss der White Matter Lesions**

Die hier erhobenen Daten zeigen keine generelle Korrelation von White Matter Lesions und kognitiven Defiziten. Am ehesten sind diese mit Einschränkungen in subkortikalen Qualitäten, wie Praxis und Wahrnehmung, korrelierbar.

Auch der CAMCOG-Quotient wird von Marklagerläsionen beeinflusst. So zeigte sich bei Betrachtung der Gesamtkohorte ein nur knapp nicht signifikanter Zusammenhang. Dies ist nicht unerwartet, da der Einfluss von WML auf die Exekutivfunktionen vielfach nachgewiesen wurde.

Dass insgesamt kein deutlicherer Zusammenhang nachweisbar war, spiegelt die große Variabilität der Auswirkungen dieser Pathologie wider. Dies beruht neben der Lokalisation der Läsionen auch auf den individuellen Voraussetzungen der Patienten, deren Auswirkungen zu kompensieren. So ist der Zusammenhang bei Patienten mit zusätzlicher Alzheimerdemenz größer. Von der Bildgebung Rückschlüsse auf die Kognition zu schließen verbietet sich jedoch strikt.

#### **4.3.2.4 Zum Einfluss des Geschlechts**

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern war mit einer Ausnahme in keinem Test nachweisbar. Damit lässt sich ausschließen, dass dies Einfluss auf die Ergebnisse der Untersuchungen hatte. Dies traf auch auf den CAMCOG-Quotienten zu.

### 4.3.3 Neue Erkenntnisse aus dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit konnte das medizinische Wissen im Bereich der Neuropsychologie von Patienten mit Marklagerläsionen (White Matter Lesions) um folgende neue Erkenntnisse ergänzen.

1. In der schwierigen diagnostischen Differenzierung zwischen Patienten mit subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie oder dem Mischbild dieser Erkrankung mit M. Alzheimer ist der CAMCOG-Quotient (Gedächtnis/Exekutive Funktionen) ein wertvolles Instrument.

Hierbei deutet ein größerer Quotient auf ein eher subkortikales Ausfallsmuster hin (z.B. CSVD) und ein kleinerer Quotient spricht für kortikale Defizite (Gedächtnis, wie z.B. bei Alzheimerdemenz und Mischdemenz (hier CSVD+)).

Mit Hilfe des Youden-Index wurde der bestmögliche Cutoff-Wert für den Quotienten bei  $<1,18$  ermittelt. Für die Detektion einer möglichen zusätzlichen Alzheimerdemenz ergab sich bei einer Sensitivität von 61% und einer Spezifität von 81% ein Youden-Index von 0,42.

Es konnte zusätzlich gezeigt werden, dass der CAMCOG-Quotient von den untersuchten möglichen Einflussfaktoren unabhängig ist, wenn er bei Patienten mit kognitiven Defiziten eingesetzt wird.

2. Von den weiteren durchgeführten Standardtests war nur der Clox1 in der Lage, Patienten mit reiner subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie und solche mit Mischdemenz voneinander zu unterscheiden. In den meisten kognitiven Qualitäten zeigten Letztere größere Defizite.
3. Von den untersuchten Faktoren (Alter, Ausbildungszeit, White Matter Lesions, Geschlecht) nimmt das Alter den größten Einfluss auf die Kognition im Allgemeinen und die exekutiven Funktionen im Besonderen.
4. Der MMST stellt bei Patienten mit WML kein ausreichendes Diagnostikum dar und genügt zum Ausschluss kognitiver Defizite nicht. In diesen Fällen sollte eine ausführlichere neuropsychologische Untersuchung erfolgen, um möglichst alle kognitiven Bereiche zu erfassen.

## **5. Zusammenfassung**

Mit dem zunehmenden Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung steigt auch die Prävalenz altersassoziierter Erkrankungen, wie der Demenz oder deren milderer Form, dem Mild Cognitive Impairment. Zu den häufigsten Ursachen dieser Erkrankung gehören in Deutschland die Alzheimerkrankheit und zerebrale Durchblutungsstörungen, die vaskuläre Enzephalopathie. Nicht selten treten beide Formen parallel auf. Aus diesem Grund besteht die Notwendigkeit, weitere Erkenntnisse im Bereich der Differentialdiagnostik bei Patienten mit vaskulären subkortikalen Läsionen (Marklagerläsionen, White Matter Lesions) zu gewinnen.

Dies ist das Ziel der vorliegenden Arbeit mit dem Titel **„Analyse neuropsychologischer Ausfallprofile bei zerebraler Mikroangiopathie“**. Im Rahmen der klinischen Querschnittsstudie *„Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und vaskulärer Demenzen“* wurden über 130 Patienten mit dem neuroradiologischen Nachweis subkortikaler vaskulärer Läsionen einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung unterzogen. Neben zwei Screeningtests (Mini-Mental-Status-Test und DemTect) wurden ein umfassender (Cambridge Cognitive Examination – CAMCOG) und drei Kurztests zur gezielten Untersuchung bestimmter kognitiver Qualitäten (Trailmaking Test A und B, Clox1 und Clox2, Boston Naming Test) durchgeführt.

Als innovatives, klinisch einsetzbares, diagnostisches Hilfsmittel sollte der neu entwickelte CAMCOG-Quotient (Gedächtnisleistungen/Exekutivfunktionen) auf seine differentialdiagnostische Aussagekraft in der Unterscheidung von Patienten mit reiner subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie und solchen mit einer gemischten Form bei paralleler Alzheimerkrankheit untersucht werden.

Das Ausmaß der zerebrovaskulären Läsionen wurde anhand einer visuellen Skala (Scale for Age-Related White Matter Changes, ARWMC) von einem erfahrenen, unabhängigen und für die Testergebnisse verblindeten Untersucher quantifiziert. Des Weiteren wurde eine Probe des Liquor cerebrospinalis auf Alzheimer-typische Marker untersucht.

Nach Anwendung verschiedener Ausschlusskriterien gingen die Untersuchungsergebnisse von insgesamt 89 Patienten in die Berechnungen ein. Diese wurden anhand der Ergebnisse des Mini-Mental-Status-Test – einem Standardtest, der in der klinischen Routine häufig Verwendung findet – in kognitiv gesunde und kognitiv beeinträchtigte Patienten unterteilt. Anhand der liquorchemischen Befunde wurden Letztere den Gruppen für reine subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (Gruppe 1 (CSVD);  $n_{G1} = 22$  Patienten) bzw. subkortikale vaskuläre Enzephalopathie mit liquorchemischen Hinweisen auf eine parallele Alzheimerkrankheit (Gruppe 2 (CSVD+);  $n_{G2} = 30$  Patienten) zugeordnet. Die kognitiv gesunden Patienten bildeten die Kontrollgruppe ( $n_{KG} = 37$  Patienten).

In den deskriptiven Daten zeigten sich zwischen den Untersuchungsgruppen und der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede im Bereich des Alters und der Ausbildungszeit. Die Gruppen 1 und 2 ließen sich lediglich im Mini-Mental-Status-Test bei schlechteren Ergebnissen der Gruppe 2 signifikant von einander unterscheiden. In Bezug auf die Belastung mit White Matter Lesions (ARWMC) bestanden zwischen allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

In der folgenden Untersuchung der neuropsychologischen Testergebnisse konnten in allen Tests signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe einerseits und den Untersuchungsgruppen andererseits erhoben werden.

Im Vergleich der Gruppen 1 und 2 konnte der neu entwickelte CAMCOG-Quotient signifikante Unterschiede aufzeigen. Durch die Bildung des Quotienten aus Gedächtnisleistungen, als kortikale, von der Alzheimerkrankheit beeinflusste Qualität, und den Exekutivfunktionen, als subkortikalem, mit vaskulären Marklagerläsionen assoziiertem Bereich, kann die vorwiegend betroffene Teilleistung bestimmt und daraus ein Rückschluss auf die dominierende Ursache kognitiver Defizite gezogen werden. Diese sollten stets in Einklang mit den neuroradiologischen und liquorchemischen Befunden gebracht werden, denn insbesondere Marklagerläsionen zeigen einen sehr variablen Einfluss auf die Kognition.

Die Tatsache, dass auch einige Patienten der Kontrollgruppe eindeutig pathologische Ergebnisse erzielten, zeigt überdies, dass der MMST als Screeningtest nicht in der Lage ist, kognitive Defizite bei Patienten mit White Matter Lesions sicher auszuschließen. Hierbei handelt es sich um ein weiteres eindeutiges Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen mit großer klinischer Relevanz.

Des Weiteren wurden mögliche Einflussfaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit untersucht. Dabei zeigte das Alter den deutlichsten Einfluss (insbesondere auf Exekutivfunktionen und visuo-motorische Geschwindigkeit). Während die Ausbildungszeit bei ausreichender Stichprobengröße einen nachweisbaren Einfluss hatte, konnte dies für das Geschlecht mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Im Falle der Marklagerläsionen zeigte sich ein Trend, jedoch kein eindeutiger Zusammenhang.

Neben dem Ergebnis, dass der Mini-Mental-Status-Test zum Ausschluss kognitiver Defizite bei Patienten mit White Matter Lesions nicht ausreicht, konnte diese Arbeit den differentialdiagnostischen Nutzen des CAMCOG-Quotienten eindeutig nachweisen. Es konnte gezeigt werden, dass von allen hier untersuchten neuropsychologischen Tests nur dieser Quotient in der Lage ist, Patienten mit subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie von solchen mit gemischter kognitiver Beeinträchtigung zu unterscheiden. Für den praktizierenden Arzt kann dieses Instrument eine therapeutische Entscheidungshilfe – beispielsweise in der Frage des Einsatzes Alzheimer-wirksamer Medikamente bei Patienten mit White Matter Lesions – darstellen.





Tab. 10: ad 3.2.2 - 3.2.7: Übersicht weitere Tests (desk. Werte und stat. Tests)

Test	Einheit Punkte	Gruppe	Deskriptive Werte				Kruskal- Wallis-Test	Statistische Tests			
			n	Mdn	Sw	min		max	Wilcoxon-Test		
Demtect	0 – 18						< 0,001		G1	G2	KG
		G1	20	8,0	17,0	1,0		18,0	G1	0,204	< 0,001
		G2	30	6,0	14,0	1,0		15,0	G2	0,204	< 0,001
		KG	35	13,0	11,0	7,0		18,0	KG	< 0,001	< 0,001
Ciox 1	0 – 15						< 0,001		G1	G2	KG
		G1	22	9,0	12,0	3,0		15,0	G1	0,033	0,005
		G2	27	8,0	14,0	0,0		14,0	G2	0,033	< 0,001
		KG	37	12,0	9,0	6,0		15,0	KG	0,005	< 0,001
Ciox 2	0 – 15						< 0,001		G1	G2	KG
		G1	22	13,0	14,0	1,0		15,0	G1	0,264	< 0,001
		G2	27	11,0	10,0	5,0		15,0	G2	0,264	< 0,001
		KG	37	14,0	5,0	10,0		15,0	KG	< 0,001	< 0,001
TMT A	Zeit [s]						< 0,001		G1	G2	KG
		G1	17	124,3	60,2	44,0		239,0	G1	0,563	< 0,001
		G2	13	107,5	48,9	49,0		186,0	G2	0,563	0,003
		KG	31	63,4	31,2	25,0		172,0	KG	< 0,001	0,003
TMT B	Zeit [s]						0,109		G1	G2	KG
		G1	5	198,2	57,0	112,0		255,0	G1	-	-
		G2	4	231,8	54,8	165,0		298,0	G2	-	-
		KG	27	162,7	68,5	60,0		296,0	KG	-	-
Boston Naming Test	0 – 15						< 0,001		G1	G2	KG
		G1	20	12,5	10,0	5,0		15,0	G1	0,391	< 0,001
		G2	29	12,0	9,0	6,0		15,0	G2	0,391	< 0,001
		KG	35	15,0	5,0	10,0		15,0	KG	< 0,001	< 0,001

Tab. 11: ad 3.3: Einflussfaktoren für CAMCOG-Test

Tab. 11: ad 3.3: Einflussfaktoren für CAMCOG-Test									
			Einflussfaktoren						
Test	Gruppe	n	Alter		Ausbildung		ARWMC		Geschlecht
			Kτ	p-Wert	Kτ	p-Wert	Kτ	p-Wert	Wilcoxon-Test (p)
Gesamt	Kohorte	86	-0,33	< 0,001	0,24	0,001	-0,01	0,925	0,444
	Gruppe 1	21	-0,21	0,193	0,25	0,119	-0,07	0,675	0,756
	Gruppe 2	28	-0,39	0,004	0,18	0,177	-0,16	0,219	0,547
	Kontrollgr.	37	-0,06	0,607	0,12	0,293	0,05	0,686	0,457
Orientierung	Kohorte	86	-0,34	< 0,001	0,13	0,083	-0,05	0,462	0,241
	Gruppe 1	21	-0,33	0,034	0,12	0,442	-0,21	0,184	0,918
	Gruppe 2	28	-0,26	0,054	-0,12	0,353	-0,25	0,067	0,817
	Kontrollgr.	37	0,03	0,761	0,00	0,970	0,00	0,972	0,705
Sprache	Kohorte	86	-0,28	< 0,001	0,21	0,004	-0,01	0,857	0,559
	Gruppe 1	21	-0,17	0,276	0,19	0,227	-0,14	0,387	0,387
	Gruppe 2	28	-0,30	0,025	0,12	0,379	-0,19	0,157	1,000
	Kontrollgr.	37	-0,07	0,514	0,09	0,446	0,09	0,420	0,404
Gedächtnis	Kohorte	86	-0,26	< 0,001	0,19	0,008	0,10	0,184	0,225
	Gruppe 1	21	-0,27	0,088	0,27	0,090	0,12	0,451	0,705
	Gruppe 2	28	-0,22	0,106	0,20	0,126	-0,04	0,767	0,134
	Kontrollgr.	37	0,06	0,581	-0,02	0,841	0,18	0,126	0,751
Praxis	Kohorte	86	-0,26	< 0,001	0,12	0,116	-0,04	0,623	0,731
	Gruppe 1	21	-0,01	0,947	-0,17	0,273	0,07	0,680	0,654
	Gruppe 2	28	-0,19	0,151	-0,01	0,925	0,05	0,727	0,611
	Kontrollgr.	37	-0,27	0,018	0,13	0,259	-0,23	0,041	0,130
Rechnen/ Aufmerks.	Kohorte	86	-0,22	0,002	0,27	< 0,001	-0,03	0,634	0,837
	Gruppe 1	21	0,12	0,464	0,08	0,594	-0,03	0,863	0,605
	Gruppe 2	28	-0,26	0,051	0,24	0,074	-0,13	0,314	0,578
	Kontrollgr.	37	-0,16	0,158	0,17	0,130	-0,06	0,575	0,797
Abstraktes Denken	Kohorte	86	-0,26	< 0,001	0,23	0,001	-0,10	0,172	0,173
	Gruppe 1	21	-0,10	0,515	0,34	0,031	-0,23	0,146	0,223
	Gruppe 2	28	-0,23	0,084	0,15	0,247	-0,22	0,108	0,677
	Kontrollgr.	37	-0,12	0,316	0,15	0,202	-0,03	0,784	0,617
Wahrnehmung	Kohorte	86	-0,25	< 0,001	0,20	0,006	-0,17	0,018	0,618
	Gruppe 1	21	-0,22	0,172	0,06	0,704	0,01	0,945	0,756
	Gruppe 2	28	-0,26	0,053	0,21	0,119	-0,34	0,011	0,963
	Kontrollgr.	37	-0,10	0,363	0,12	0,287	-0,11	0,317	0,868
Exekutive Funktionen	Kohorte	86	-0,40	< 0,001	0,22	0,002	-0,07	0,308	0,129
	Gruppe 1	21	-0,34	0,031	0,20	0,211	-0,08	0,626	0,197
	Gruppe 2	28	-0,33	0,014	0,24	0,072	-0,09	0,522	0,926
	Kontrollgr.	37	-0,33	0,005	0,08	0,510	-0,05	0,693	0,534
Quotient	Kohorte	86	0,13	0,066	-0,03	0,652	0,14	0,054	0,979
	Gruppe 1	21	0,10	0,542	0,08	0,626	0,16	0,296	0,387
	Gruppe 2	28	0,02	0,855	-0,01	0,928	-0,02	0,867	0,147
	Kontrollgr.	37	0,31	0,006	-0,12	0,296	0,18	0,111	0,370

n =Stichprobengröße

Kτ = Kendalls Tau

n = Stichprobengröße

K $\tau$  = Kendalls Tau

Tab. 12: ad 3.3: Einflussfaktoren für weitere neuropsychologische Tests

			Einflussfaktoren						
Test	Gruppe	n	Alter		Ausbildung		ARWMC		Geschlecht
			Kτ	p-Wert	Kτ	p-Wert	Kτ	p-Wert	Wilcoxon-Test (p)
MMST	Kohorte	89	-0,35	< 0,001	0,24	< 0,001	-0,11	0,128	0,384
	Gruppe 1	22	-0,17	0,258	0,18	0,248	-0,20	0,194	0,674
	Gruppe 2	30	-0,28	0,028	0,02	0,848	-0,40	0,002	0,545
	Kontrollgr.	37	-0,25	0,029	0,18	0,123	-0,28	0,015	0,797
Dentect	Kohorte	85	-0,30	< 0,001	0,17	0,020	-0,09	0,243	0,433
	Gruppe 1	20	-0,21	0,185	0,18	0,261	0,00	1,000	0,971
	Gruppe 2	30	-0,28	0,031	0,10	0,459	-0,34	0,009	0,491
	Kontrollgr.	35	-0,04	0,717	-0,01	0,921	-0,20	0,090	0,022
Ciox1	Kohorte	87	-0,33	< 0,001	0,09	0,200	-0,06	0,393	0,909
	Gruppe 1	22	-0,15	0,326	-0,07	0,657	0,07	0,643	0,974
	Gruppe 2	28	-0,17	0,194	0,13	0,319	-0,18	0,176	0,963
	Kontrollgr.	37	-0,24	0,037	-0,04	0,700	-0,16	0,159	0,095
Ciox2	Kohorte	87	-0,24	0,001	0,10	0,152	0,02	0,782	0,491
	Gruppe 1	22	-0,18	0,241	-0,17	0,257	0,16	0,305	0,974
	Gruppe 2	28	-0,13	0,329	0,08	0,547	-0,13	0,326	0,487
	Kontrollgr.	37	-0,07	0,552	0,00	0,986	0,05	0,640	0,059
Trailmaking Test A	Kohorte	61	0,30	< 0,001	-0,18	0,041	0,03	0,692	0,847
	Gruppe 1	17	0,37	0,037	-0,11	0,542	-0,12	0,494	0,315
	Gruppe 2	13	0,06	0,759	-0,10	0,623	0,03	0,898	0,604
	Kontrollgr.	31	0,29	0,023	-0,06	0,651	0,11	0,372	0,625
Trailmaking Test B	Kohorte	37	0,26	0,020	-0,24	0,036	0,02	0,892	0,964
	Gruppe 1	5	0,40	0,327	-0,32	0,439	-0,80	0,050	0,800
	Gruppe 2	4	-1,00	0,042	0,55	0,264	0,55	0,264	-
	Kontrollgr.	28	0,33	0,015	-0,27	0,045	0,18	0,186	0,786
Boston Naming Test	Kohorte	84	-0,33	< 0,001	0,16	0,036	-0,06	0,432	0,578
	Gruppe 1	20	-0,23	0,159	0,15	0,356	-0,01	0,971	0,427
	Gruppe 2	29	-0,33	0,013	-0,01	0,945	-0,19	0,138	0,550
	Kontrollgr.	35	-0,12	0,325	0,07	0,568	-0,13	0,260	0,883

n = Stichprobengröße

Kτ = Kendalls Tau

n = Stichprobengröße

K $\tau$  = Kendalls Tau

**NINDS - AIREN criteria for the diagnosis of vascular dementia**  
(Román *et al.* 1993)

- I. The criteria for the clinical diagnosis of ***probable*** vascular dementia include all of the following:
1. ***Dementia*** defined by cognitive decline from a previously higher level of functioning and manifested by impairment of memory and of two or more cognitive domains (orientation, attention, language, visuospatial functions, executive functions, motor control, and praxis), preferable established by clinical examination and documented by neuropsychological testing; deficits should be severe enough to interfere with activities of daily living not due to physical effects of stroke alone.  
*Exclusion criteria:* cases with disturbance of consciousness, delirium, psychosis, severe aphasia, or major sensorimotor impairment precluding neuropsychological testing. Also excluded are systemic disorders or other brain diseases (such as AD) that in and of themselves could account for deficits in memory and cognition.
  2. ***Cerebrovascular disease***, defined by the presence of focal signs on neurologic examination, such as hemiparesis, lower facial weakness, Babinski sign, sensory deficit, hemianopia, and dysarthria consistent with stroke (with or without history of stroke), and evidence of nof relevant CVD by brain imaging (CT or MRI) including *multiple large vessel infarcts* or a *single strategically placed infarct* (angular gyrus, thalamus, basal forebrain, or PCA or ACA territories), as well as *multiple basal ganglia* and *white matter lacunes*, or *extensive periventricular white matter lesions*, or combinations thereof.
  3. ***A relationship between the above two disorders***, manifested or inferred by the presence of one or more of the following:
    - (a) onset of dementia within 3 months following a recognized stroke;
    - (b) abrupt deterioration in cognitive functions; or fluctuating, stepwise progression of cognitive deficits.
- II. Clinical features consistent with the diagnosis of ***probable*** vascular dementia include:
- (a) Early presence of gait disturbance (small-step gait or marche a petits pas, or magnetic, apraxic-ataxic or parkinsonian gait);
  - (b) history of unsteadiness and frequent, unprovoked falls;
  - (c) early urinary frequency, urgency, and other urinary symptoms not explained by urologic disease;
  - (d) pseudobulbar palsy; and
  - (e) personality and mood changes, abulia, depression, emotional incontinence, or other subcortical deficits including psychomotor retardation and abnormal executive function.

III. Features that make the diagnosis of vascular dementia uncertain or unlikely include

- (a) early onset of memory deficit and progressive worsening of memory deficit and progressive worsening of memory and other cognitive functions such as language (transcortical sensory aphasia), motor skills (apraxia), and perception (agnosia), in the absence of corresponding focal lesions on brain imaging;
- (b) absence of focal neurological signs, other than cognitive disturbance; and
- (c) absence of cerebrovascular lesions on brain CT or MRI.

IV. Clinical diagnosis of *possible* vascular dementia may be made in the presence of dementia (section I-1) with focal neurologic signs in patients in whom brain imaging studies to confirm definite CVD are missing; or in the absence of clear temporal relationship between dementia and stroke; or in patients with subtle onset and variable course (plateau or improvement) of cognitive deficits and evidence of relevant CVD.

V. Criteria for diagnosis of *definite* vascular dementia are

- (a) clinical criteria for *probable* vascular dementia;
- (b) histopathologic evidence of CVD obtained from biopsy or autopsy;
- (c) absence of neurofibrillary tangles and neuritic plaques exceeding those expected for age; and
- (d) absence of other clinical or pathological disorder capable of producing dementia.

VI. Classification of vascular dementia for research purposes may be made on the basis of clinical, radiologic, and neuropathologic features, for subcategories or defined conditions such as cortical vascular dementia, subcortical vascular dementia, BD, and thalamic dementia.

The term "AD *with* CVD" should be reserved to classify patients fulfilling the clinical criteria for possible AD and who also present clinical or brain imaging evidence of relevant CVD.

Traditionally, these patients have been included with VaD in epidemiologic studies. The term "mixed dementia," used hitherto, should be avoided.

## Rating Scale for Age-Related White Matter Changes

(Wahlund *et al.* 2001)

NR: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_ Rater: \_\_\_\_\_

Date of Scan: \_\_\_\_\_ CT: ☐ MRI: T2 ☐ / Flair ☐

Lobar White Matter Changes	0	1	2	3
Frontal (right)				
Frontal (left)				
Parieto-Occipital (right)				
Parieto-Occipital (left)				
Temporal (right)				
Temporal (left)				

Basal Ganglia	0	1	2	3
Right				
Left				

Infratentorial	0	1	2	3
Right				
Left				

Lobar and Infratentorial	
<b>0</b>	No lesions (including caps and bands)
<b>1</b>	Focal lesions ( $\geq 5$ mm)
<b>2</b>	Beginning confluence of lesions
<b>3</b>	Diffuse involvement of the entire region

Basal Ganglia	
<b>0</b>	No lesions
<b>1</b>	1 Focal lesion ( $\geq 5$ mm)
<b>2</b>	> 1 Focal lesion
<b>3</b>	Confluent lesions

**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

Studienprojekt: „Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der CJK und vaskulärer Demenzen“

Abteilung Neurologie  
Prionforschungsgruppe  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Telefon: (0551) 39 -  
Sekretariat: - 6636  
Telefax: (0551) 39 - 7020

**Patientenaufklärung**

*Wir bitten um die freiwillige Teilnahme and der oben genannten wissenschaftlichen Studie.*

Im Rahmen des klinischen Standarddiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich bei vielen Patienten Veränderungen der weißen (inneren) Hirnsubstanz. Dieses ist ein häufiger Zufallsbefund, welcher häufig ohne erkennbare klinische Symptome verläuft. Ein Zusammenhang mit Denk- und Gedächtnisstörungen, insbesondere der durch Durchblutungsstörungen bedingten (vaskulären) Demenz, ist jedoch bekannt. Eine Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen ist bislang jedoch nicht ausreichend möglich.

Im Rahmen dieser Studie möchten wir deshalb Patienten der Neurologischen Klinik, bei denen sich Veränderungen der weißen Hirnsubstanz im MRT gezeigt haben, weiterführend untersuchen. Das Ziel ist, Methoden zu finden, die eine Abgrenzung von Demenzen zu anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems erlauben, um eine bestmögliche Therapie einzuleiten, und zum anderen eine Grundlage zur weiteren Forschung auf diesem Gebiet zu schaffen.

Im Rahmen dieser Studie erfolgt eine umfangreiche, ca. 1-2 Stunden dauernde neuropsychologische Testung.

Beim Vorliegen von Gedächtnisstörungen und anderen Hinweisen für einen über die Altersnorm hinausgehenden Gedächtnisschwund wird zur Abklärung aus diagnostischen Gründen und unabhängig von dieser Studie eine Nervenwasserpunktion notwendig. Dies wird Ihr behandelnder Arzt mit Ihnen besprechen. Wir würden gerne einige Milliliter dieser Nervenflüssigkeit, die nach Abschluss aller Untersuchungen in der Regel zurückbleibt und ansonsten verworfen wird, nutzen, um darin bestimmte Eiweiße zu untersuchen, die bisher nur wissenschaftlich diskutiert, aber noch nicht zur routinemäßigen Diagnostik benutzt werden.

Ebenso wird wissenschaftlich diskutiert, ob es genetische Merkmale gibt, die das auftreten von Demenzen beeinflussen. Die Bedeutung der Merkmale „ApoE4“, „Codon 129“ „THF-Reduktase-Mutation“ ist bisher kaum erforscht, sie können jedoch im Blut bestimmt werden. Wir bitten Sie deshalb um einige Milliliter Ihres Blutes, die ohne zusätzliche Venenpunktion bei einer Routineabnahme auf Ihrer Station mit abgenommen werden können.

Da die angesprochenen Merkmale bisher keine diagnostische oder therapeutische Relevanz haben, würde das Ergebnis im Regelfall weder Ihnen noch Ihrem behandelnden Arzt mitgeteilt werden.

Selbstverständlich können Sie die Ergebnisse erfahren, dafür bitten wir Sie, sich mit uns in Verbindung zu setzen, damit wir Ihnen die Bedeutung der Ergebnisse im persönlichen Gespräch ausführlich erläutern können.

**Sämtliche Daten werden vertraulich behandelt und nur für diese Studie verwendet. Alle Daten werden im Rahmen des Datenschutzes kodiert.**

Natürlich können Sie Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit auch ohne Angaben von Gründen beenden. Selbstverständlich entstehen für Sie bei Nichtteilnahme oder Widerruf der Teilnahme keine Nachteile für die weitere Behandlung.

*Sollten Sie jetzt oder im Verlauf noch weitere Fragen haben, stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.*

Prof. Dr. I. Zerr

M. Szarejko

P. Hermann



**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

**Abteilung Neurologie**  
Prionforschungsgruppe  
Leiterin: Prof. Dr. Inga Zerr  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Telefon: (0551) 39 -  
Sekretariat: - 6636  
Telefax: (0551) 39 - 7020

Studienprojekt: Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der CJK und vaskulärer Demenzen

*Einwilligungserklärung*

*Hiermit bestätige ich, daß ich über das geplante Vorgehen im Rahmen der oben genannten Studie ausführlich aufgeklärt wurde.*

*Ich erkläre mich bereit, an dieser Studie teilzunehmen und bin mit einer dafür notwendigen Blutentnahme einverstanden. Ich stimme der Verwendung der in der Patientenaufklärung beschriebenen Proben für wissenschaftliche Zwecke zu.*

***Ich erkläre weiterhin mein Einverständnis dafür, dass meine persönlichen Daten unter Berücksichtigung des Datenschutzes hierfür verwendet werden.***

*Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Teilnahme widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile für meine Behandlung entstehen. Entnommene Proben werden im Falle des Widerrufs vernichtet und erhobene Daten gelöscht.*

.....  
*Ort, Datum*

.....  
*Unterschrift*

**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

**Abteilung Neurologie**  
Prionforschungsgruppe  
Leiterin: Prof. Dr. Inga Zerr  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Telefon: (0551) 39 -  
Sekretariat: - 6636  
Telefax: (0551) 39 - 7020

Studienprojekt: Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der CJK und vaskulärer Demenzen

**Einwilligung zur Blutuntersuchung**

Hiermit stimme ich, \_\_\_\_\_, einer Blutentnahme bei mir für Forschungszwecke zu.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Blutuntersuchung auch eine genetische Diagnostik durchgeführt wird. Ich wurde über den Zweck und die Konsequenzen dieser Untersuchungen ausführlich aufgeklärt, einschließlich der Möglichkeit einer Ergebnismitteilung in einem gesonderten Gespräch.

Unterschrift \_\_\_\_\_

Ort, Datum \_\_\_\_\_

**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

Abteilung Neurologie  
Prionforschungsgruppe  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Telefon: (0551) 39 -  
Sekretariat: - 6636  
Telefax: (0551) 39 - 7020

Studienprojekt: „Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der CJK und vaskulärer Demenzen“

**Aufklärung des gesetzlichen Betreuers**

*Wir bitten um die freiwillige Teilnahme an der oben genannten wissenschaftlichen Studie.*

Im Rahmen der klinischen Standarddiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich bei vielen Patienten Veränderungen der weißen (inneren) Hirnsubstanz. Dieses ist ein häufiger Zufallsbefund, welcher häufig ohne erkennbare klinische Symptome verläuft. Ein Zusammenhang mit Denk- und Gedächtnisstörungen, insbesondere der durch Durchblutungsstörungen bedingten (vaskulären) Demenz, ist jedoch bekannt. Eine Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen ist bislang jedoch nicht ausreichend möglich.

Im Rahmen dieser Studie möchten wir deshalb Patienten der Neurologischen Klinik, bei denen sich Veränderungen der weißen Hirnsubstanz im MRT gezeigt haben, weiterführend untersuchen. Das Ziel ist, Methoden zu finden, die eine Abgrenzung von Demenzen zu anderen Erkrankungen des zentralen Nervensystems erlauben, um eine bestmögliche Therapie einzuleiten, und zum anderen eine Grundlage zur weiteren Forschung auf diesem Gebiet zu schaffen.

Im Rahmen dieser Studie erfolgt eine umfangreiche, ca. 1-2 Stunden dauernde neuropsychologische Testung.

Beim Vorliegen von Gedächtnisstörungen und anderen Hinweisen für einen über die Altersnorm hinausgehenden Gedächtnisschwund wird zur Abklärung aus diagnostischen Gründen und unabhängig von dieser Studie eine Nervenwasserpunktion notwendig. Dies wird Ihr behandelnder Arzt mit Ihnen besprechen. Wir würden gerne einige Milliliter dieser Nervenflüssigkeit, die nach Abschluss aller Untersuchungen in der Regel zurückbleibt und ansonsten verworfen wird, nutzen, um darin bestimmte Eiweiße zu untersuchen, die bisher nur wissenschaftlich diskutiert, aber noch nicht zur routinemäßigen Diagnostik benutzt werden.

Ebenso wird wissenschaftlich diskutiert, ob es genetische Merkmale gibt, die das Auftreten von Demenzen beeinflussen. Die Bedeutung der Merkmale „ApoE4“, „Codon 129“, „THF-Reduktase-Mutation“ ist bisher kaum erforscht, sie können jedoch im Blut bestimmt werden. Wir bitten Sie deshalb um einige Milliliter Ihres Blutes, die ohne zusätzliche Venenpunktion bei einer Routineabnahme auf Ihrer Station mit abgenommen werden können.

Da die angesprochenen Merkmale bisher keine diagnostische oder therapeutische Relevanz haben, würde das Ergebnis im Regelfall weder Ihnen noch Ihrem behandelnden Arzt mitgeteilt werden.

Selbstverständlich können Sie die Ergebnisse erfahren, dafür bitten wir Sie, sich mit uns in Verbindung zu setzen, damit wir Ihnen die Bedeutung der Ergebnisse im persönlichen Gespräch ausführlich erläutern können.

**Sämtliche Daten werden vertraulich behandelt und nur für diese Studie verwendet. Alle Daten werden im Rahmen des Datenschutzes kodiert.**

Natürlich können Sie Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit auch ohne Angaben von Gründen beenden. Selbstverständlich entstehen für Sie bei Nichtteilnahme oder Widerruf der Teilnahme keine Nachteile für die weitere Behandlung.

*Sollten Sie jetzt oder im Verlauf noch weitere Fragen haben, stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.*

Prof. Dr. I. Zerr

M. Szarejko

P. Hermann

**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

**Abteilung Neurologie**  
Prionforschungsgruppe  
Leiterin: Prof. Dr. Inga Zerr  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Telefon: (0551) 39 -  
Sekretariat: - 6636  
Telefax: (0551) 39 - 7020

Studienprojekt: Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von  
liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der  
CJK und vaskulärer Demenzen

*Einwilligungserklärung für gesetzliche Betreuer*

*Hiermit bestätige ich, dass ich über das geplante Vorgehen im Rahmen der oben genannten Studie ausführlich aufgeklärt wurde.*

*Ich bin einverstanden, dass Hr/Fr: .....an dieser Studie teilnimmt und willige in die dafür notwendigen Blutentnahme ein. Ich stimme der Verwendung der in der Patientenaufklärung beschriebenen Proben für wissenschaftliche Zwecke zu.*

***Ich erkläre weiterhin mein Einverständnis dafür, dass die persönlichen Daten des Patienten unter Berücksichtigung des Datenschutzes hierfür verwendet werden.***

*Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Teilnahme widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile für meine Behandlung entstehen. Entnommene Proben werden im Falle des Widerrufs vernichtet und erhobene Daten gelöscht.*

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift

**Klinik und Poliklinik für Neurologie**

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

Abteilung Klinische Neurophysiologie (Prof. Dr. W. Paulus)

**Abteilung Neurologie**  
Prionforschungsgruppe  
Leiterin: Prof. Dr. Inga Zerr  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen  
Telefon: (0551) 39 -  
Sekretariat: - 6636  
Telefax: (0551) 39 - 7020

Studienprojekt: Untersuchungen zur prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der CJK und vaskulärer Demenzen

**Einwilligung zur Blutuntersuchung**

Hiermit stimme ich, \_\_\_\_\_, einer Blutentnahme bei dem/der mir zur gesetzlichen Betreuung anvertrauten Herrn/Frau \_\_\_\_\_ für Forschungszwecke zu.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der Blutuntersuchung auch eine genetische Diagnostik durchgeführt wird. Ich wurde über den Zweck und die Konsequenzen dieser Untersuchungen ausführlich aufgeklärt, einschließlich der Möglichkeit einer Ergebnismitteilung in einem gesonderten Gespräch.

Unterschrift \_\_\_\_\_

Ort, Datum \_\_\_\_\_

## Das CAMDEX - R Inventar

## Teil B Kognitive Untersuchung – CAMCOG

Bevor Sie anfangen, legen Sie bitte die folgenden Utensilien bereit:

<b>Bildmaterial zur Prüfung kognitiver Fähigkeiten</b>	<b>Bleistift</b>
<b>Armbanduhr (mit Sekundenzeiger zum Stoppen)</b>	<b>leeres Blatt Papier (DIN A4)</b>
<b>Briefumschlag (DIN A5)</b>	<b>Münzen: klein und groß (5 Cent und 1 Euro)</b>

Vergewissern Sie sich, dass kein Kalender und keine Uhr in der Nähe ist, die dem Patienten bei der Antwort auf die Fragen zum Datum und der Uhrzeit helfen könnten.

Dieser Teil enthält alle 19 Items der *Mini Mental State Examination* (MMSE) nach Folstein et al. (1975). Einige, aber nicht alle, dieser Items werden bei der Bewertung der umfassenderen *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG) verwendet. Die Zuordnung der Items zu den verschiedenen Instrumenten ist auf den Seiten 65–66 dargestellt.

**UNBEDINGT LANGSAM UND DEUTLICH SPRECHEN.** Bei Schwerhörigkeit oder Verständnisproblemen Frage wiederholen (es sei denn, das Item verbietet ausdrücklich eine Wiederholung).

**FALSCH ANTWORTEN NICHT KORRIGIEREN.** Alle ungewöhnlichen Antworten (einschließlich zusätzlicher Fragen zur Gedächtnisprüfung) notieren.

**CODIERUNG:** Im Unterschied zu den anderen CAMDEX-Bereichen, werden im Bereich B fehlende bzw. verweigerte oder alberne sowie falsche Antworten NICHT mit „8“, sondern mit „0“ kodiert. Bei Kodierung mit „9“ oder „99“ geben, geben Sie bitte den Grund für die fehlende Angabe an.

Ich stelle Ihnen jetzt einige Gedächtnis- und Konzentrationsfragen, die Ihnen zum Teil einfach zum Teil schwer vorkommen werden; bitte beantworten Sie dennoch alle Fragen.

## Orientierung

## Zeitliche Orientierung

139. Welchen Wochentag haben wir heute?	Falsch	0	
	Richtig	1	9
Welches Datum haben wir heute?			
140. Tag	Falsch	0	
	Richtig	1	9
141. Monat	Falsch	0	
	Richtig	1	9
142. Jahr	Falsch	0	
	Richtig	1	9
143. Und in welcher Jahreszeit sind wir?	Falsch	0	
	Richtig	1	9

**Folgende Zuordnungen gelten ebenfalls noch als richtig:**

<b>März</b>	<b>= Winter oder Frühling</b>
<b>Juni</b>	<b>= Frühling oder Sommer</b>
<b>September</b>	<b>= Sommer oder Herbst</b>
<b>Dezember</b>	<b>= Herbst oder Winter</b>

**Das CAMDEX - R Inventar****Örtliche Orientierung**

144. Wissen Sie, wo wir hier sind? (z.B. in welchem Bundesland wir uns befinden?)	Falsch	0	
	Richtig	1	9
145. Wie heißt diese Stadt (diese Ortschaft)?	Falsch	0	
	Richtig	1	9
146. Können Sie mir hier in der Umgebung (oder bei sich zu Hause) zwei größere Straßen nennen?	Falsch	0	
	Richtig	1	9
147. Im wievielten Stockwerk befinden wir uns hier?	Falsch	0	
	Richtig	1	9
148. Was ist das hier für ein Gebäude? (bzw., wenn der Patient zuhause untersucht wird: Wie lautet die genaue Anschrift?)	Falsch	0	
	Richtig	1	9

Wenn der Patient zuhause untersucht wird, muss die Adresse genug Informationen enthalten, damit die Post ankommt.

**Sprache****Befolgen motorischer Anweisungen**

*Sollte der/die Pat. nicht alle Anweisungen ausführen, Instruktion (mit gleicher Betonung und Geschwindigkeit) wiederholen, jedoch OHNE Stichwörter oder sonstige Hilfen zu geben.*

Hören Sie bitte genau zu, weil Sie nun verschiedene Dinge tun sollen.

149. Nicken Sie bitte mit dem Kopf.	Falsch	0	
	Richtig	1	9
150. Fassen Sie mit Ihrer linken Hand an Ihr rechtes Ohr.	Falsch	0	
	Richtig	1	9
151. Bitte schauen Sie zuerst auf den Fußboden und dann an die Decke.	Falsch	0	
	Richtig	1	9
152. Schließen Sie die Augen und klopfen Sie sich mit zwei Fingern jeweils zweimal auf beide Schultern.	Falsch	0	
	Richtig	1	9

**Beantwortung einfacher Fragen**

Ich stellen Ihnen jetzt ein paar Fragen, die Sie bitte mit „ja“ oder „nein“ beantworten.

153. Sind wir hier in einem Hotel?	Falsch	0	
	Richtig („nein“)	1	9
154. Sind Dörfer größer als Städte?	Falsch	0	
	Richtig („nein“)	1	9
155. Was wurde zuerst erfunden - das Radio oder das Fernsehen?	Falsch	0	
	Richtig („ja“)	1	9



## Das CAMDEX - R Inventar

## Benennung gezeigter Gegenstände und Abbildungen

Bei den Items 156 und 157 zählen nur EXAKTE Benennungen; rein funktionale oder ungenaue Beschreibungen sind als falsch zu bewerten. Bei manchen Gegenständen sind verschiedene Bezeichnungen zulässig (siehe jeweilige Beispiele) Falsch sind funktionale Beschreibungen wie „benutzt man, um die Zeit anzugeben“ (Armbanduhr), ferner ungenaue Antworten wie „Gerät zum Wiegen“ (Waage), „Tasche“ bzw. „Tragegerät“ (Koffer) oder „Licht“ (Lampe); in solchen Fällen Pat. ermuntern: „Wissen Sie noch ein anderes Wort dafür?“

Kreuzen Sie jedes richtig genannte Item bei Frage 156 und 157 an, und tragen Sie die entsprechende Nummer unter Richtig ein.

## 156. Bleistift zeigen

Was ist das?

Stift

—

Armbanduhr zeigen

Armbanduhr

—

Und das hier?

Richtig

— 9

## 157. Ich zeige Ihnen jetzt verschiedene Gegenstände.

Bitte sagen Sie mir, wie die heißen.

Zeige Bildtafeln Benennung von Gegenständen

Schuh, Sandale

—

Schreibmaschine

—

Waage

—

Koffer, Handkoffer

—

Barometer

—

Tischlampe, Lampe

—

Richtig

— 9

## Wortflüssigkeit

158. Bitte nennen Sie mir so viele verschiedene Tiere, wie Ihnen einfallen. Sie bekommen dazu eine Minute Zeit.

Nur wenn der Patient eine Erklärung erbittet, geben Sie an, dass zu Tieren Vögel, Fische, Insekten, Menschen etc. gehören. Wenn der Patient stecken bleibt, ermutigen Sie ihn durch „Fällt Ihnen noch etwas ein?“. Tragen Sie die Anzahl der richtigen Nennungen in einer Minute ein (Wiederholungen werden nicht gezählt, aber Alters- und Geschlechtsvarianten wie z.B. Kuh, Kalb, Stier)

Kodierung: 0 = 0  
der CAMCOG 1-4 = 1  
Punktzahl 5-9 = 2  
10-14 = 3  
15-19 = 4  
20-24 = 5  
25 und mehr = 6 — 9

Schreiben Sie alle Items auf.

Anzahl Richtige

—

## Definitionen

Bei den Fragen 159–162 können die akzeptablen Antworten je nach Ort unterschiedlich sein.

159. Was macht man mit einem Hammer?

Falsch

0

Jede richtige Verwendung

1

9

„Schlagen“ reicht nicht. Es sollte ohne Nachhelfen eine andere Einzelheit genannt werden.

160. Wo kauft man normalerweise Medikamente?

Laden

(nicht in der Lage, Näheres anzugeben)

0

Drogerie, Apotheke

1

9

Bei den Fragen 161 – 162 gibt es für eine allgemeine (abstrakte) Definition 2 Punkte, und für eine konkretistische Definition 1 Punkt (siehe Beispiel).

161. Was ist eine Brücke?

Falsch

0

Die Brücke überqueren

1

Bauwerk über einen Fluss u.ä.

2

9

**Das CAMDEX - R Inventar**

162. Was ist eine Meinung?	Falsch	0	
	Eine gute Meinung von jmd.	1	
	Das, was man von etwas hält	2	9

**Nachsprechen eines Satzes**

*Nur einmaliges Vorsprechen erlaubt; Satz daher langsam und deutlich vorlesen.*

163. Bitte wiederholen Sie folgenden Satz: „Ohne Wenn und Aber“.	Falsch	0	
	Richtig	1	9

*Nur dann eine 1 geben, wenn der ganze Satz richtig ist.*

**Gedächtnis****Merkfähigkeit (Abbildungen)**

164. Welche Gegenstände habe ich Ihnen vorhin auf den Farbbildern gezeigt?	Schuh, Sandale	___	
	Schreibmaschine	___	
	Waage	___	
	Koffer, Handkoffer	___	
	Barometer	___	
	Tischleuchte, Lampe	___	
<i>Beschreibungen oder Benennungen sind gleichermaßen zulässig Kreuzen Sie richtig erinnerte Gegenstände an und tragen Sie die Gesamtzahl unter Richtig ein.</i>	Richtig	___	9

**Wiedererkennen von Gegenständen**

*Zeigen Sie die ‚Bilder zum Wiedererkennen‘ aus der Broschüre.*

*Kreuzen Sie jedes richtig wiedererkannte Item an und tragen Sie die Summe unter Richtig ein.*

165. Welche dieser Gegenstände habe ich Ihnen vorher gezeigt?	Schuh, Sandale	___	
	Schreibmaschine	___	
	Waage	___	
	Koffer, Handkoffer	___	
	Barometer	___	
	Tischleuchte, Lampe	___	
	Richtig	___	9

**Altgedächtnis**

*Anmerkung: Bei Patienten, die vor 1940 geboren sind, sind die Fragen 166-171 zu stellen. Die Fragen 166a - 171a sind bei Patienten, die nach 1940 geboren wurden, zu stellen.*

Ich stellen Ihnen jetzt einige Geschichtsfragen.

166. Wann hat der Erste Weltkrieg begonnen? (erlaubt: plus/minus ein Jahr)	Falsch	0	
	1914 (in Europa)	1	9
167. Wann hat der Zweite Weltkrieg begonnen? (erlaubt: plus/minus ein Jahr)	Falsch	0	
	1939 (in Europa)	1	9
168. Wer stand im Zweiten Weltkrieg an der Spitze der Deutschen?	Falsch	0	
	Hitler	1	9

**Das CAMDEX - R Inventar**

169. Wer stand im Zweiten Weltkrieg an der Spitze der Russen?	Falsch Stalin	0 1	9
170. Wer war Greta Garbo? „1“=Jede annähernd richtige Antwort oder Geste	Falsch Filmstar, Schauspielerin	0 1	9
171. Wie hieß der berühmte Flieger, dessen Sohn entführt wurde? Geringfügige Namensverfremdung zulässig	Falsch Lindbergh	0 1	9

Die Fragen 166a - 171a sind dann zu stellen, wenn der Patient nach 1940 geboren wurde.

166a. Wer war der US-amerikanische Präsident, der in Texas erschossen wurde?	Falsch John F. Kennedy	0 1	9
167a. Wer ist Yoko Ono?	Falsch Frau von Beatle John Lennon	0 1	9
168a. Wer war der erste Mensch, der den Mond betrat?	Falsch Neil Armstrong	0 1	9
169a. Wofür war Edmund Hilary berühmt?	Falsch Bestieg als erster den Mount Everest	0 1	9
170a. Wer war die erste Präsidentin von Indien?	Falsch Indira Ghandi	0 1	9
171a. Wer war die berühmte Kinoschauspielerin, die Fürst Rainer von Monaco geheiratet hat?	Falsch Grace Kelly	0 1	9

**Kurzzeitgedächtnis**

172. Wie heißt die Königin von England mit Vornamen?	Falsch Richtig	0 1	9
173. Wer tritt ihre Thronfolge an?	Falsch Richtig	0 1	9
174. Wie heißt unser Bundeskanzler? <i>Wird nach (längstens einen Monat zurückliegenden) Neuwahlen noch der bisherige Kanzler genannt, bitte nachfragen: „Ist er immer noch Bundeskanzler?“</i>	Falsch Richtig	0 1	9
175. Welche wichtigen Nachrichten hat es in den letzten ein, zwei Wochen gegeben? <i>Wird eine allgemeine Antwort wie „Krieg“ gegeben, genauere Angaben erbitten.</i>	Falsch Richtig	0 1	9



**Das CAMDEX - R Inventar****Aufnahmevermögen**

Ich nenne Ihnen jetzt drei Gegenstände, die sie danach wiederholen sollen. Bitte prägen Sie sich die Dinge gut ein, weil ich Sie in ein paar Minuten nochmals danach fragen werde.

176. **Im Sekundenabstand folgende Gegenstände nennen:** Apfel \_\_\_\_\_  
 Apfel, Tisch, Pfennig Tisch \_\_\_\_\_  
*Beim ersten Versuch richtig wiedergegebene Gegenstände* Pfennig \_\_\_\_\_  
*Ankreuzen und Gesamtzahl unter Richtig eintragen.* **Richtig** \_\_\_\_\_ **9**
- Wenn im ersten Anlauf Fehler gemacht werden oder etwas fehlt, wiederholen Sie alle Namen so lange, bis der Patient alle drei kann (maximal fünf Wiederholungen). Tragen Sie die Anzahl der Wiederholungen ein (schreiben Sie 0, wenn auf Anhieb alle richtig waren)* Wiederholungen \_\_\_\_\_ **9**

**Aufmerksamkeit / Konzentration**

177. Bitte zählen Sie jetzt von 20 rückwärts. 2 oder mehr Fehler **0**  
 1 Fehler **1**  
 Zählung korrekt **2** **9**
178. Bitte ziehen Sie von 100 sieben ab. 93 \_\_\_\_\_  
 Und davon jetzt wieder sieben. 86 \_\_\_\_\_  
 Und nun immer weiter sieben abziehen, 79 \_\_\_\_\_  
 bis ich „Halt“ sage. 72 \_\_\_\_\_  
 65 \_\_\_\_\_
- Richtig** \_\_\_\_\_ **9**
- Halten Sie die Antworten fest. Geben Sie jeweils 1 Punkt, wenn die Differenz 7 ist, auch wenn die vorhergehende Antwort falsch war. Maximale Punktzahl = 5*

**Gedächtnis: Erinnerung**

179. Wie hießen die drei Gegenstände die sie vorhin wiederholen sollten? Apfel \_\_\_\_\_  
 Tisch \_\_\_\_\_  
 Pfennig \_\_\_\_\_
- Richtig** \_\_\_\_\_ **9**
- Kreuzen Sie jedes richtig erinnerte Item an, und tragen Sie die entsprechende Nummer unter „Richtig“ ein.*

**Befolgen schriftlicher Anweisungen**

**Zeigen Sie den Teil „Befolgen schriftlicher Anweisungen“ aus der Broschüre. Der Pat. braucht die Anweisungen nicht laut vorzulesen. Liest er/sie die Anweisung, vermag sie jedoch nicht zu befolgen, fordern sie ihn/sie auf: „Bitte tun Sie, was da steht.“**

*Wenn der Fehler auf Analphabetismus hindeutet, fragen Sie, ob der Patient lesen gelernt hat. Für Analphabeten geben Sie eine 7.*

180. Bitte schließen Sie Ihre Augen. Falsch **0**  
 Richtig **1**  
 Analphabet **7** **9**

**Das CAMDEX - R Inventar**

181. Wenn Sie älter als 50 Jahre sind, legen Sie Ihre Hände hinter Ihren Kopf.	Falsch	0	
	Richtig	1	
	Analphabet	7	9

**Handlungsteil****Abzeichnen und Malen**

*Der Patient soll das vorgegebene Blatt benutzen (s. S. 56).*

*Vergewissern Sie sich, dass der Patient fertig ist, bevor das nächste Bild an der Reihe ist; fragen Sie z.B. „Sind Sie mit diesem Bild fertig?“*

182. Zeichnen Sie diese Figur ab (Fünfeck). <i>Beide Fünfecke müssen 5 Kanten und eindeutige Ecken haben, die Überschneidungen sollten einem Diamanten ähneln.</i>	Falsch	0	
	Richtig	1	9
183. Zeichnen Sie dieses Figur ab (Spirale). <i>Es müssen drei miteinander verbundene Schleifen in der Richtigen räumlichen Ausrichtung dargestellt sein.</i>	Falsch	0	
	Richtig	1	9
184. Zeichnen Sie diese Figur ab (Haus). <i>Fenster, eine Tür und ein Schornstein müssen korrekt eingezeichnet und das Haus dreidimensional dargestellt sein.</i>	Falsch	0	
	Richtig	1	9
185. Malen Sie ein großes Zifferblatt mit allen Stundenzahlen. <i>Danach Patient auffordern: „Stellen Sie jetzt die Zeiger auf zehn Minuten nach elf (11.10).“</i>	Kreis (oder Viereck)	—	
	Alle Zahlen an der richtigen Stelle	—	
	Uhrzeit richtig	—	
	Richtig	—	9
<i>Kreuzen Sie jeden korrekten Teil an und tragen Sie die entsprechende Zahl unter Richtig ein.</i>			

**Schreiben: Spontan**

186. Bitte schreiben Sie einen beliebigen Satz auf dieses Blatt <i>Auf den unteren Teil des Blattes deuten. Fragen Sie den Patienten, was er aufgeschrieben hat und schreiben Sie es auf das Blatt. Rechtschreibung und Grammatik sind unwichtig. Der Satz muss ein Subjekt (richtig oder implizit) und ein Verb enthalten. „Hilfe!“ oder „Geh weg“ sind aber gültig.</i>	Falsch	0	
	Richtig	1	
	Analphabet	7	9

**Vorstellungsvermögen**

*Lesen Sie folgende Aussage vor und geben Sie dem Patienten dann ein Blatt. Achten Sie darauf, dass Sie das Blatt in die Mitte vor den Patienten legen. Diese Frage darf nicht wiederholt werden. Sprechen Sie deutlich und langsam, nachdem Sie sicher sind, dass Sie die volle Aufmerksamkeit des Patienten haben.*

187. Ich gebe Ihnen jetzt ein Blatt Papier. Bitte nehmen Sie das Blatt in ihre <i>rechte</i> Hand, falten es mit beiden Händen in der Mitte und legen Sie es dann auf ihren Schoß.	Rechte Hand	—	
	Falten	—	
	Auf den Schoß	—	
	Richtig	—	9
<i>Instruktionen nicht wiederholen und keine Hilfestellung geben.</i>			
<i>Handlung gilt nur in der vorgegebenen Reihenfolge als richtig Ausgeführt. Jede korrekte Handlung ankreuzen und Gesamtzahl Bei „Richtig“ eintragen.</i>			

**Das CAMDEX - R Inventar**

Geben Sie dem Patienten einen Umschlag (DIN A5).

188. Legen Sie das Blatt in den Umschlag und machen Sie den Umschlag zu.	Falsch	0	
	Richtig	1	9

**Diktat**

189. Schreiben Sie folgenden Namen und Anschrift auf den Umschlag:	Falsch	0	
Herr Lothar Braun	Schlecht aber gültig	1	
Weststraße 42, Frankfurt	Richtig	2	
	Analphabet	7	9

*Rechtschreibung und Leserlichkeit sind unwichtig. Entscheidend ist, ob der Brief ankäme, so ist z.B. 'Lotar Bran' gültig, aber '24' oder 'Fernfurt' hingegen falsch.*

*Anschließend Pat. auffordern: „Bitte merken Sie sich diesen Namen und die Anschrift, weil ich Sie später danach fragen werde.“*

*Falls Pat. nicht schreiben kann, geben Sie eine 7 und sprechen Sie die Anschrift zweimal langsam vor.*

**Prüfung auf ideomotorische Apraxie**

*Bei den Fragen 190-192 kommt es auf die richtige GESTIK an. Wenn der Patient die Finger benutzt, um Schere oder Bürste darzustellen, sagen Sie z.B. „Tun Sie so, als ob Sie eine Zahnbürste in der Hand halten würden“. Geben Sie eine „1“ nur dann, wenn der Patient eine bürstende Bewegung macht, aber NICHT wenn er das bloße Halten der Zahnbürste demonstriert.*

190. Bitte zeigen Sie mir, wie Sie zum Abschied winken.	Falsch	0	
	Richtig	1	9
191. Und wie schneidet man mit einer Schere?	Falsch	0	
	Teilweise richtig	1	
	Richtig	2	9
192. Und wie putzt man sich die Zähne?	Falsch	0	
	Teilweise richtig	1	
	Richtig	2	9

**Kopfrechnen**

*Reines Kopfrechnen. Papier und Stift dürfen nicht verwendet werden.*

*Zeigen Sie dem Patienten zwei verschiedene gebräuchliche Münzen oder Banknoten mit unterschiedlichem Wert (1 Euro-Stück und 5 Cent-Stück).*

193. Wie viel Geld ist das?	Falsch	0	
	Richtig	1	9

*Schreiben Sie den Betrag und die Antwort auf.*

194. Wenn jemand Einkaufen geht und er hat auf 1 € 15 Cent als Rückgeld zurückbekommen, wie viel hat er ausgegeben?	Falsch	0	
	Richtig	1	9

*Schreiben Sie die Antwort auf.*



## Das CAMDEX - R Inventar

**Gedächtnis: Erinnerung**

195. Welchen Namen und welche Adresse haben Sie eben auf den Umschlag geschrieben?  
 Kreuzen Sie jede richtige Antwort an und tragen Sie die Gesamtzahl unter „Richtig“ ein.

Lothar	—	
Braun	—	
Weststraße	—	
42	—	
Frankfurt	—	
<b>Richtig</b>	—	<b>9</b>

**Abstraktionsvermögen**

Die folgenden Fragen prüfen das Abstraktionsvermögen. Abstrakte Antworten zählen zwei Punkte, konkretistische Antworten 1 Punkt. Neben jeder Bewertung werden Beispiele angegeben. Wenn der Patient sagt „Sie haben nichts gemeinsam“, sagen Sie „Sie haben etwas gemeinsam. Können Sie mir sagen, was?“.

Ich werde jetzt jeweils zwei Dinge nennen. Bitte sagen Sie mir, was sie gemeinsam haben. Ein Hund und ein Affe haben z.B. gemeinsam, dass beides Tiere sind.

196. Was haben ein Apfel und eine Banane gemeinsam?

Rund, haben Kalorien	0	
Essen, wachsen, mit Schale	1	
Obst, Früchte	2	9

Schreiben Sie die Antwort auf.

Sagen Sie nur bei dieser Frage, wenn die Bewertung unter 2 ist, „Sie haben auch gemeinsam, dass beide Obst sind.“.

197. Was haben ein Hemd und ein Kleid gemeinsam?

Schreiben Sie die Antwort auf.

Haben Knöpfe	0	
Zum Anziehen, aus Stoff, halten warm	1	
Kleidungsstücke	2	9

198. Was haben ein Tisch und ein Stuhl gemeinsam?

Schreiben Sie die Antwort auf.

Aus Holz, haben 4 Beine	0	
Haushaltsgegenstände, werden beim Essen genutzt	1	
Möbel (stücke)	2	9

199. Was haben Pflanzen und Tiere gemeinsam?

Schreiben Sie die Antwort auf.

Sind dem Menschen nützlich, verbreiten Bazillen	0	
Wachsen, brauchen Nahrung, gehören zur Natur	1	
Lebewesen	2	9

**Gedankenfluss**

- 200a. Ich nenne Ihnen jetzt den Namen eines Gebrauchsgegenstandes und bitte Sie, mir so viele Dinge zu nennen, wofür man diesen nutzen kann, wie Ihnen einfallen. Wenn der Gegenstand z.B. ein BLATT PAPIER wäre, könnte man es zum beschreiben, um einen Fächer zu falten oder für ein Papierflugzeug verwenden. Die Anwendungen müssen nicht ernst sein – sie können auch lächerlich oder lustig sein – lassen Sie Ihrer Fantasie freien Lauf. Es kommt darauf an, dass Sie so viele Möglichkeiten nennen wie Ihnen in der vorgegebenen Zeit einfallen. Versuchen Sie, dass jeder Verwendungszweck deutlich von den bisher genannten abweicht. Beginnen Sie, wenn ich den Gegenstand nenne, und machen Sie solange weiter, bis ich „Halt“ sage.

**Welche verschiedenen Verwendungsmöglichkeiten fallen Ihnen für eine FLASCHE ein?**

Fangen Sie an, die Zeit zu Stoppen, und sagen Sie **nach 90 Sekunden HALT**.

Schreiben Sie alle Antworten auf.

**Das CAMDEX - R Inventar**

*Richtig ist jede Antwort, die einen möglichen Verwendungszweck für eine einzelne Flasche oder mehrere Flaschen angibt. Für Flüssigkeit, als Waffe, als Musikinstrument, in Scherben zerstoßen, für Kunsthandwerk zum Jonglieren. Eine richtige Antwort muss einen konkreten Bezug angeben: 'zum zerbrechen', 'um darauf zu stehen' sind falsch.*

Anzahl richtige Nennungen \_\_\_\_\_ 9

**Anmerkung:**  
Übertragung: >8 = 8  
Für 0-8 s.o. \_\_\_\_\_ 9

*Eine Antwort gilt als Wiederholung, wenn sie wörtlich wiederholt wird oder der gleiche Gedanke nur mit anderen Beispielen wiederholt wird, z.B. für Wasser, Bier, Likör, Orangensaft, Wein.*

Wiederholungen \_\_\_\_\_ 9

**Visuelles Denken**

**200b. Zeigen Sie den Test „Visuelles Denken“ aus der Broschüre.**

*Zeigen Sie das erste Item.*

*Sie sehen hier vier Kästchen. In dreien davon ist ein Objekt, und eines ist leer. Welches dieser unten abgebildeten Objekte müsste man in das leere Kästchen setzen?*

*Ermutigen Sie den Patienten, auf die richtige Antwort zu zeigen.*

*Wenn der Patient bei den ersten beiden Items einen Fehler macht, zeigen Sie ihm die richtige Antwort und erklären Sie, warum diese richtig ist.*

**Item 1:**

*In der oberen Reihe ist ein großer gelber Kreis mit einem großen blauen Kreis daneben zu sehen, deshalb muss man auch einen großen blauen Kreis in die untere Reihe einfügen.*

**Item 2:**

*Die obere Reihe ist blau; neben dem großen Kreis ist ein kleines Viereck. Die untere Reihe ist gelb, deshalb muss ein kleines gelbes Viereck neben den gelben Kreis.*

*Machen Sie keine weiteren Verbesserungen mehr.*

*Wenn der Patient einen Fehler macht, notieren Sie, welches Item (A bis F) gewählt wurde.*

C \_\_\_\_\_  
A \_\_\_\_\_  
E \_\_\_\_\_  
D \_\_\_\_\_  
F \_\_\_\_\_  
B \_\_\_\_\_

**Richtig** \_\_\_\_\_ 9

**Visuelle Wahrnehmung****Erkennen berühmter Personen**

**Zeigen Sie die Testtafeln „Erkennen berühmter Personen“ aus der Broschüre.**

**201. Wer ist das hier auf dem Bild?**

**1 Punkt, wenn Person erkannt wird**

*Die exakte Bezeichnung ist entbehrlich, aber jede Antwort notieren, die von den angegebenen Beispielen abweicht.*

Königin \_\_\_\_\_  
Papst, Erzbischof, Bischof \_\_\_\_\_

**Richtig** \_\_\_\_\_ 9



## Das CAMDEX - R Inventar

## Objektkonstanz

Zeigen Sie die Bildtafeln „Erkennen von Gegenständen aus ungewohntem Blickwinkel“ aus der Broschüre.

202. Diese Bilder zeigen Gegenstände aus ungewöhnlichen Blickwinkeln. Erkennen Sie, was das jeweils ist?
- |                           |                |
|---------------------------|----------------|
| Brille                    | _____          |
| Schuh                     | _____          |
| Tasche, <del>Koffer</del> | _____          |
| Tasse mit Untertasse      | _____          |
| Telefon                   | _____          |
| Pfeife                    | _____          |
| <b>Richtig</b>            | <b>_____ 9</b> |
- Das Kriterium ist, ob der Gegenstand erkannt wurde, nicht die richtige Bezeichnung. Funktions-Beschreibungen genügen. Kreuzen Sie jede richtige Antwort an und tragen Sie die Zahl unter Richtig ein*

## Erkennen von Personen/Funktionen

Zeigen Sie auf zwei beliebige Personen in der Nähe, z.B. Putzfrau, Arzt, Krankenschwester, Patient, Angehöriger.

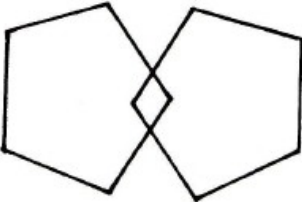


Wenn niemand in der Nähe ist, geben Sie eine 9.

203. Können Sie mir sagen, wer das ist, oder was er/sie tut?
- |         |   |   |
|---------|---|---|
| Falsch  | 0 |   |
| Richtig | 1 | 9 |

## Zeiterleben

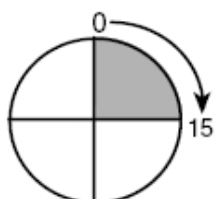
204. Ohne auf die Uhr zu sehen, können Sie mir sagen, wie spät es ungefähr ist?
- |         |   |   |
|---------|---|---|
| Falsch  | 0 |   |
| Richtig | 1 | 9 |
205. Ohne auf die Uhr zu sehen, können Sie mir sagen, wie lange wir schon miteinander reden?
- |                 |           |
|-----------------|-----------|
| Zeit in Minuten | _____ 999 |
|-----------------|-----------|
206. Schreiben Sie die Zeit auf, zu der Sie das Interview mit dem Patienten beendet haben.
- |   |           |
|---|-----------|
| Tatsächliche Dauer des Interviews (in Minuten)  | _____     |
| Vergleichen Sie mit der Startzeit, die Sie zu Beginn von Teil A aufgeschrieben haben. | _____ 999 |

## The CAMDEX-R Schedule

	
	Clock
Sentence	

## CERAD (1): Verbale Flüssigkeit

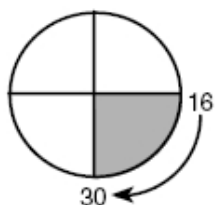
„Bitte zählen Sie alle Dinge auf, die zur Kategorie ‚Tiere‘ gehören. Sie haben eine Minute Zeit.  
Sind Sie bereit? Bitte beginnen Sie!“



.....

.....

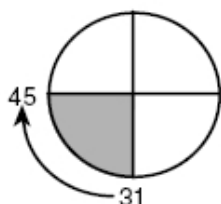
.....



.....

.....

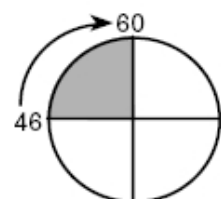
.....



.....

.....

.....



.....

.....

.....

Summe richtiger Antworten

crd1

## CamCog – Auswertung

Orientierung

Sprache

Gedächtnis

Aufmerksamkeit/Rechnen

Praxis

Abstraktes denken

Wahrnehmung

**Gesamt**

Exekutive Funktion

Datum:	Klinik / Ort:	Patient-ID:	Untersucher:
--------	---------------	-------------	--------------

**Mini Mental State Test (MMST)**

	Score
Welcher Wochentag ist heute? (exakt) .....	
Welcher Tag des Monats? (Datum $\pm$ 1 Tag) .....	
Welcher Monat? (Name oder Zahl) .....	
Welches Jahr? (exakt) .....	
Welche Jahreszeit? (Toleranz $\pm$ 2 Wochen) .....	
In welchem Land sind wir? .....	
In welcher Ortschaft / Stadt? .....	
In welchem Bundesland? .....	
In welchem Stockwerk? .....	
An welchem Ort / in welcher Klinik befinden wir uns? (Name oder Adresse) .....	
Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Hören Sie bitte zuerst zu und wiederholen Sie anschließend die Wörter (max. 3 Durchgänge, nur 1. Durchg. werten). Zitrone Schlüssel Ball .....	(max.3)
Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen. Bitte buchstabieren Sie es vorwärts und rückwärts (nur rückwärts bewerten). Das Wort ist „PREIS“ .....	(max.5)
Welche drei Wörter sollten Sie sich gerade merken? .....	(max.3)
Können Sie dies benennen? (Armbanduhr zeigen) .....	
Und was ist das? (Bleistift zeigen) .....	
Sprechen Sie mir bitte nach: „Bitte keine Wenn und Aber.“ .....	
Lesen Sie bitte, was auf diesem Blatt steht, und führen Sie es aus (richtig, wenn der Patient die Augen schließt). .....	
Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der <u>rechten Hand</u> , <u>falten es</u> mit beiden Händen, und legen es dann <u>auf Ihren Schoß</u> (erst vollständig vorlesen, dann das Blatt reichen). .....	(max.3)
Schreiben Sie bitte irgend einen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier. ....	
Bitte zeichnen Sie diese Figur ab (richtig, wenn alle Ecken der beiden Fünfecke vorhanden sind und die überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden). .....	

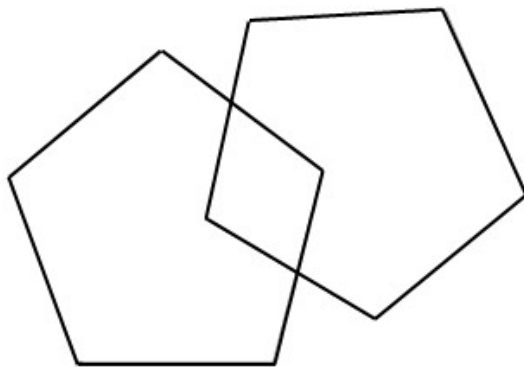
Punkte-  
summe:

--

mmst

# Schließen Sie Ihre Augen.

---



Patient/in: \_\_\_\_\_

geb. am: \_\_\_\_\_

Zi-Nr.: \_\_\_\_\_

## Demtect

### 1. Wortliste (1. Zeile vorlesen – Wiedergabe – 2. Zeile – Wiedergabe)

Teller ☐ Hund ☐ Lampe ☐ Brief ☐ Apfel ☐ Hose ☐ Tisch ☐ Wiese ☐ Glas ☐ Baum ☐Teller ☐ Hund ☐ Lampe ☐ Brief ☐ Apfel ☐ Hose ☐ Tisch ☐ Wiese ☐ Glas ☐ Baum ☐Richtig erinnerte Begriffe (max. 20) 

### 2. Zahlen Umwandeln (s. hinten)

Richtige Umwandlungen 

### 3. Supermarktaufgabe (In 1 Minute möglichst viele Dinge nennen, die es dort zu kaufen gibt)

☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Genannte Begriffe☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ (max. 20) 

### 4. Zahlenfolge rückwärts (Proband wiederholt Zahlenfolgen rückwärts, jeweils 2. Versuch möglich)

1. Versuch 7-2 4-7-9 5-4-9-6 2-7-5-3-6 8-1-3-5-4-2 Längste richtig rückw.

2. Versuch 8-6 3-1-5 1-9-7-4 1-3-5-4-8 4-1-2-7-9-5 wiederholte Folge

☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 (max. 6) 

### 5. Erneute Abfrage der Wortliste

Teller ☐ Hund ☐ Lampe ☐ Brief ☐ Apfel ☐ Hose ☐ Tisch ☐ Wiese ☐ Glas ☐ Baum ☐Richtig erinnerte Begriffe (max. 10) 

**Auswertung:** Die Rohwerte werden nach folgender Tabelle umgerechnet und bewertet

Aufgabe	Erg.	über 60 J.					unter 60 J.					Punkte
1. Wortliste		ab:	7	9	11		ab:	8	11	13		
2. Zahlen-Umwandeln		ab:	1	3	4		ab:	1	3	4		
3. Supermarktaufgabe		ab:	6	10		16	ab:	13	16		20	
4. Zahlenfolge rückw.		ab:	2	3	4		ab:	2	4	5		
5. Erneute Wortliste		ab:	1	3		5	ab:	1	4			
Punktzahl:			1	2	3	4	5		1	2	3	4
Punktzahl	Diagnose					Handlungsempfehlung						
13 – 18 P.	altersgem. kog. Leistung					nach 12 Mon. bzw. bei Problemen neu testen						
9 - 12 P.	leichte kog. Beeinträchtigung					nach 6 Mon. neu testen - Verlauf beobachten						
= 8 P.	Demenzverdacht					weitere diagnostische Abklärung - Therapie						

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

ausgefüllt von: \_\_\_\_\_

## **2. Zahlen umwandeln**

Beispiel: 5 → fünf; drei → 3

209 = \_\_\_\_\_

4054 = \_\_\_\_\_

sechshunderteinundachtzig = \_\_\_\_\_

zweitausendsiebenundzwanzig = \_\_\_\_\_



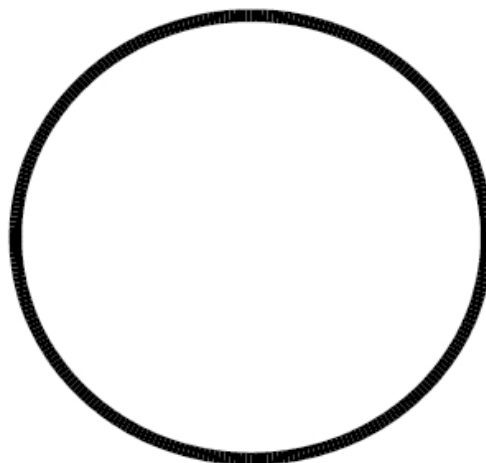
## CLOX

**1. Schritt:** Wenden sie dieses Blatt und legen sie es auf eine helle Oberfläche, damit der untere Kreis zu sehen ist. Sagen sie der Person: „**Zeichnen sie mir eine Uhr, die 1:45 anzeigt. Fügen sie alle Zahlen und die Zeiger auf dem Ziffernblatt ein, so dass ein Kind sie lesen könnte.**“ Wiederholen sie die Anweisungen bis sie eindeutig verstanden worden. Danach sind keine weiteren Hilfestellungen erlaubt. Beurteilen sie die Uhr (CLOX 1).

**2. Schritt:** Lassen sie die Person beobachten, wie sie eine Uhr in den Kreis unter der Tabelle zeichnen. Setzen sie zuerst 12, 6, 3, und 9 ein. Die Zeiger sollten wieder 1:45 anzeigen. Machen sie Pfeile aus den Zeigern. Bitten sie die Person, ihre Uhr in die rechte untere Ecke zu kopieren. Beurteilen sie die Uhr (CLOX2)

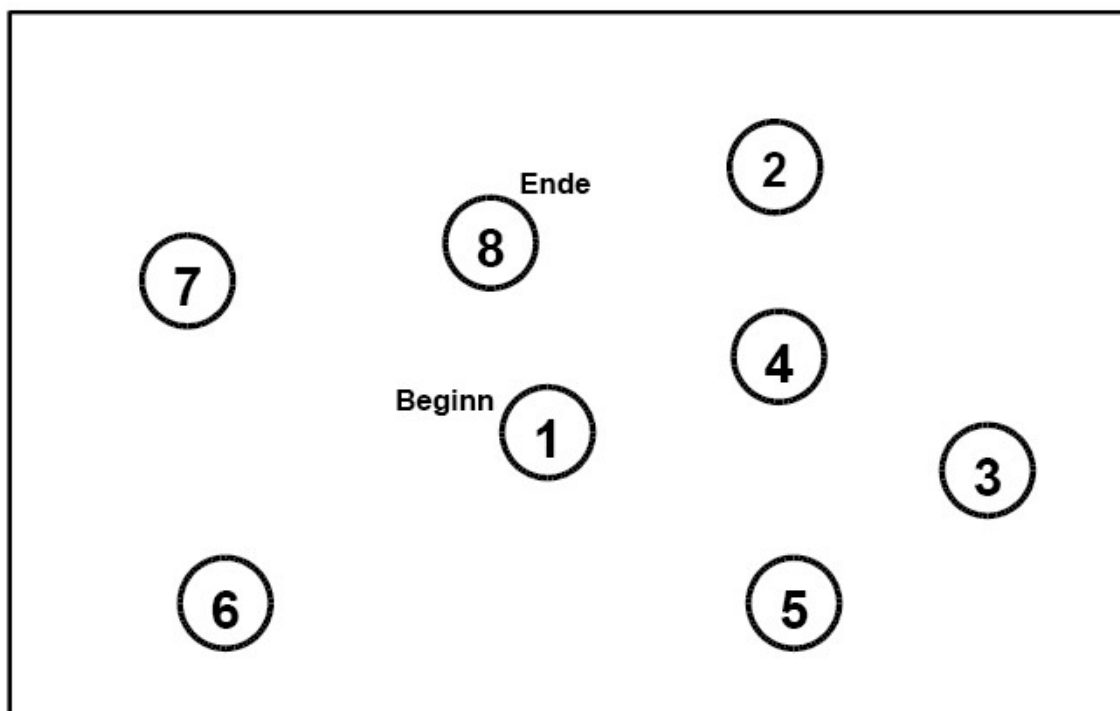
### Beurteilung

	Punkte	Clox 1	Clox2
Stellt die Zeichnung eine Uhr dar?	1		
Außerer Kreis vorhanden?	1		
Durchmesser > 2,5 cm?	1		
Alle Nummern innerhalb des Kreises?	1		
12, 6, 3 und 9 zuerst gesetzt?	1		
Aufteilung intakt? (Symmetrie beidseits der Achse 6-12?)	2		
Wenn ja, nächsten Punkt auslassen.			
Falls Fehler in der Raumaufteilung auftreten, gibt es Anzeichen für Korrekturen?	1		
Nur arabische Ziffern?	1		
Nur (arabische) Ziffern zwischen 1 und 12?	1		
Ziffernfolge (1–12) korrekt? Keine Ziffern ausgelassen oder falsch eingefügt?	1		
Nur zwei Zeiger?	1		
Beide Zeiger als Pfeile gezeichnet?	1		
Stundenzeiger zwischen 1 und 2?	1		
Minutenzeiger länger als Stundenzeiger?	1		
Nichts von folgendem:	1		
1) Zeiger steht auf 4 oder 5 Uhr			
2) „1:45“ niedergeschrieben			
3) Wurde „Uhr“, „Zeiger“ oder „Ziffernblatt“ niedergeschrieben?			
4) Buchstaben, Wörter oder Bilder?			
5) Greift die Kopie auf das Original über?			
	Summe		



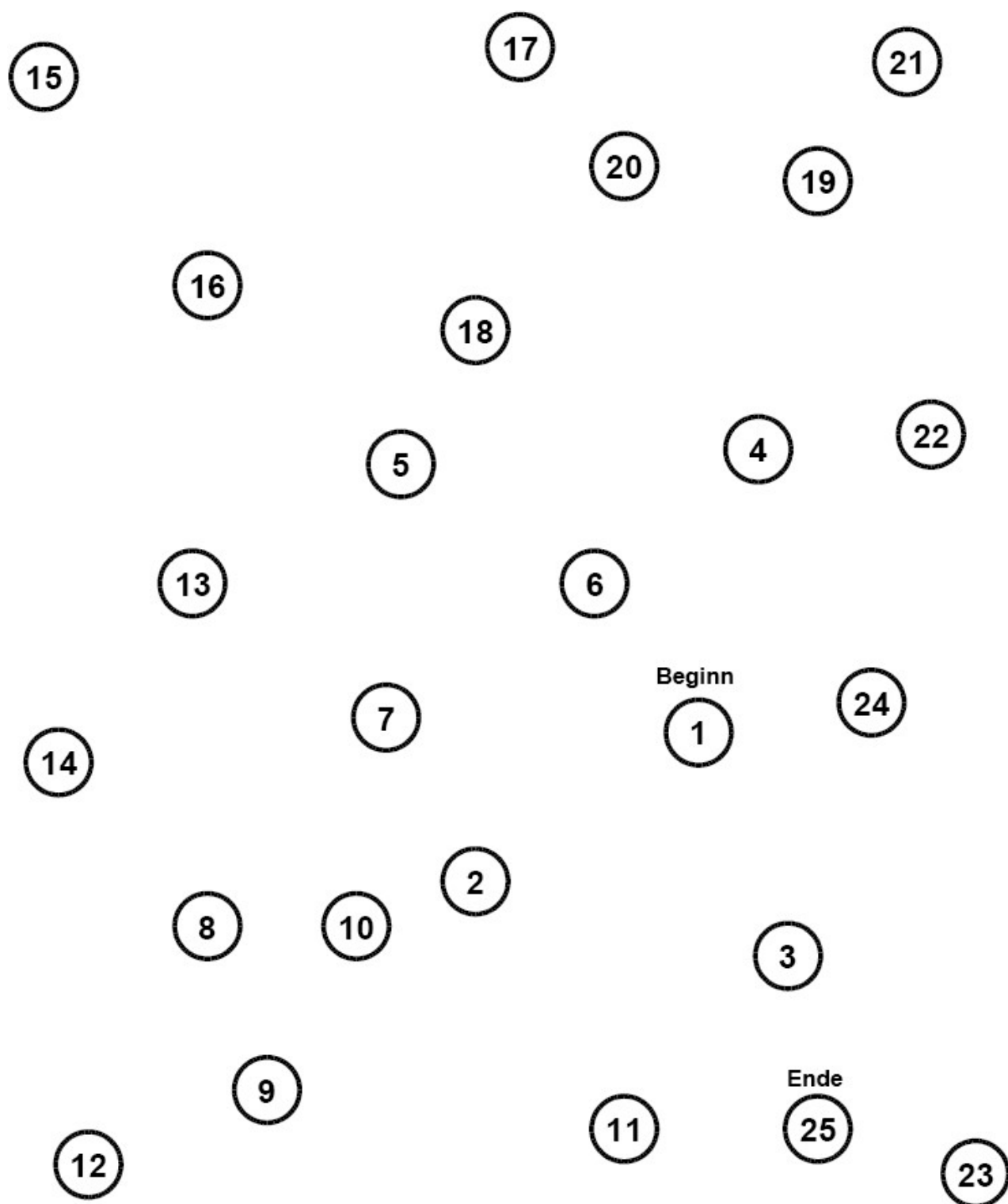
## Trail Making Test A

### Übungsvorlage / Beispiel



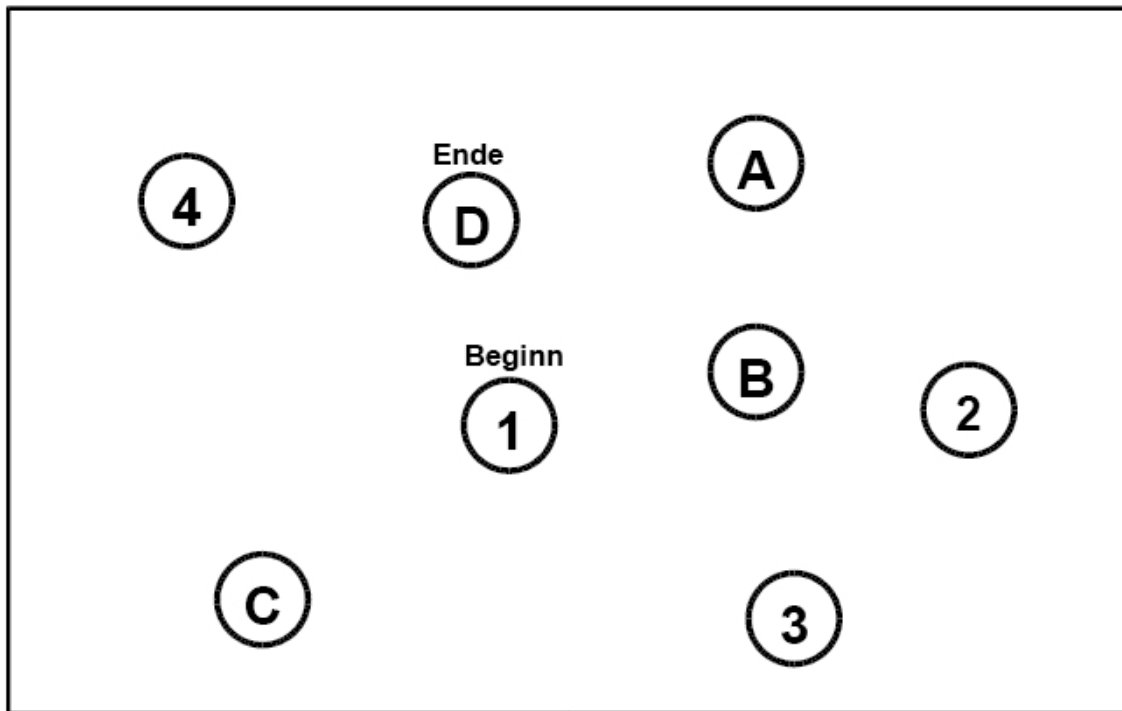
**Zeit zur Bearbeitung des TMT A** (siehe nächste Seite) (max. 240 sek.)  
Bitte vermerken, falls wegen motorischer Behinderung nicht durchführbar!

--	--	--



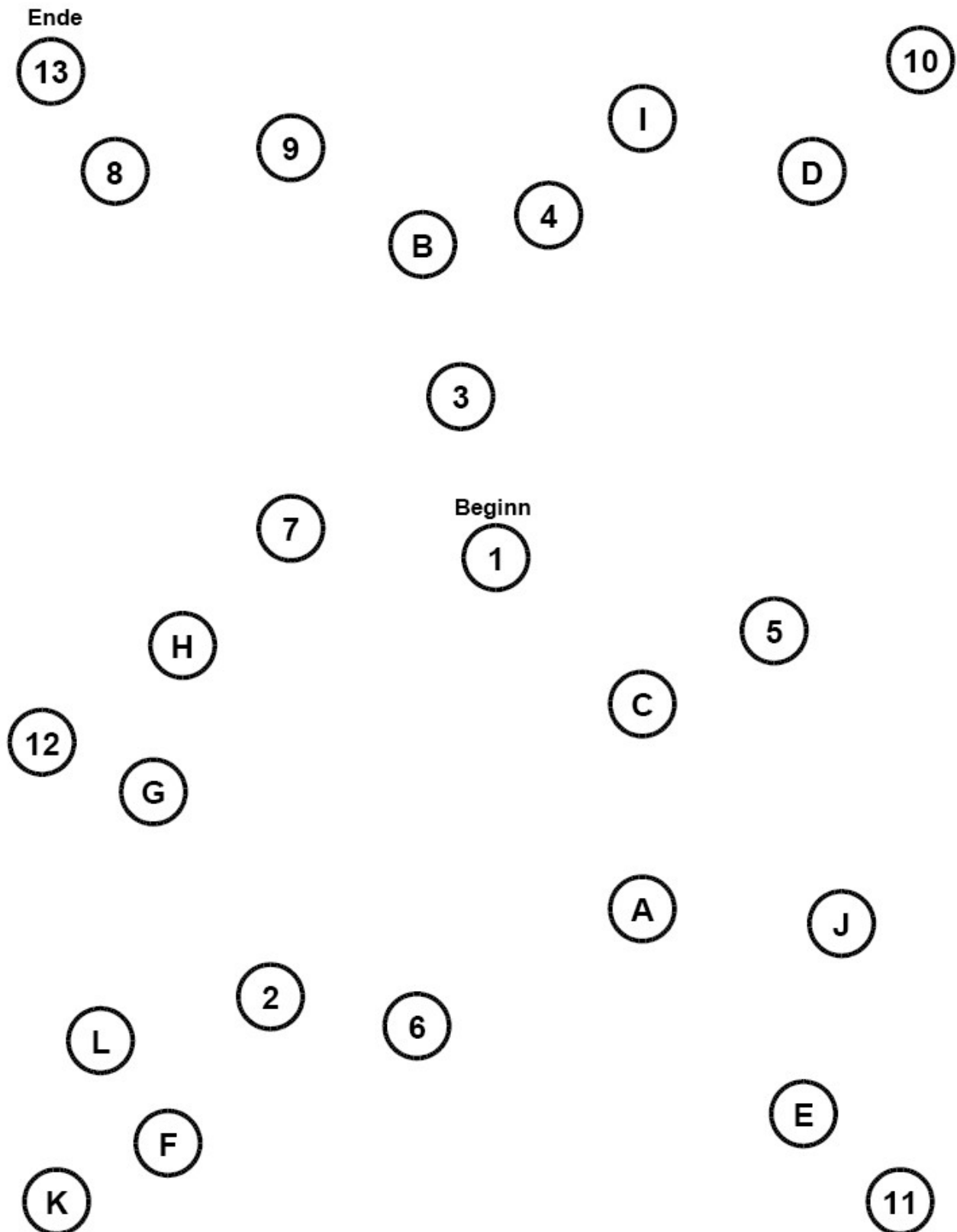
## Trail Making Test B

### Übungsvorlage / Beispiel



**Zeit zur Bearbeitung des TMT B** (siehe nächste Seite) (max. 300 sek.)  
Bitte vermerken, falls wegen motorischer Behinderung nicht durchführbar!

--	--	--



## CERAD (2): Boston Naming Test

Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heissen.  
(Unklare Antworten wörtlich notieren. Maximale Bilddarbietungsdauer 10 Sekunden.)

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

**Summe Boston Naming Test:**

crd2

## 7. Literaturverzeichnis

- **Adlam AL, Bozeat S, Arnold R, Watson P und Hodges JR (2006):** Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 42(5): 675-684
- **Albert MS, Heller HS und Milberg W (1988):** Changes in naming ability with age. *Psychol Aging* 3(2): 173-178
- **Almkvist O:** Neuropsychological and Instrumental Diagnosis of Dementia: a Review; in: *Dementia*; edited by Maj M, Sartorius N; 2nd Edition; Wiley; Chichester **2002**: 143-165
- **Alonso A, Mosley TH Jr., Gottesman RF, Catellier D, Sharrett AR und Coresh J (2009):** Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(11): 1194-1201
- **Al-Zain FT, Rademacher G, Lemcke J, Mutze S und Meier U (2007):** Idiopathischer Normaldruckhydrozephalus - Liquorflussmessung mittels Phasenkontrast-MRT und ihre diagnostische Bedeutung. *Nervenarzt* 78(2):181-187
- **Amaducci LA, Rocca WA und Schoenberg BS (1986):** Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: how history can clarify nosology. *Neurology* 36(11): 1497-1499
- **American Psychiatric Association:** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition. (DSM-IV). Washington DC, USA, **1994**
- **Aprahamian I, Diniz BS, Izbicki R, Radanovic M, Nunes PV und Forlenza OV (2011):** Optimizing the CAMCOG test in the screening for mild cognitive impairment and incipient dementia: saving time with relevant domains. *Int J Geriatr Psychiatry* 26(4): 403-408
- **Arbuthnott K und Frank J (2000):** Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* 22(4): 518-528
- **Au R, Massaro JM, Wolf PA, Young ME, Beiser A, Seshadri S, D'Agostino RB und Decarli C (2006):** Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 63(2): 246-250
- **Baillie M:** The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body. The Second American, from the Third London Edition, Corrected. NH Walpole for W Fessenden, Brattleborough, Vermont (USA) **1808**: 255, 261, 262
- **Balthazar ML, Cendes F und Damasceno BP (2008):** Semantic error patterns on the Boston Naming Test in normal aging, amnesic mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease: is there semantic disruption? *Neuropsychology* 22(6): 703-709
- **Bateman GA (2002):** Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 44(9): 740-748
- **Bateman GA (2004):** Pulse wave encephalopathy: a spectrum hypothesis incorporating Alzheimer's disease, vascular dementia and normal pressure hydrocephalus. *Med Hypotheses* 62(2): 182-187
- **Bateman GA, Levi CR, Schofield P, Wang Y und Lovett EC (2008):** The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia. *Neuroradiology* 50(6): 491-497

- **Baudic S, Barba GD, Thibaudet MC, Smagge A, Remy P und Traykov L (2006):** Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol* 21(1): 15-21
- **Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW und Fox JH (1990):** Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53(11): 961-965
- **Bentham PW, Jones S und Hodges JR (1997):** A comparison of semantic memory in vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Int J Geriatr Psychiatry* 12(5): 575-580
- **Berchtold NC und Cotman CW (1998):** Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 19(3): 173-189
- **Berrios GE (1987 a):** Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: a conceptual history. *Psychol Med* 17(4): 829-837
- **Berrios GE (1987 b):** Historical aspects of psychoses: 19th century issues. *Br Med Bull* 43(3): 484-498
- **Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Schneider M, Lewczuk P, Welge V, Gross M, Falkai P, Kornhuber J und Wiltfang J (2008):** Cerebrospinal fluid neurochemical phenotypes in vascular dementias: original data and mini-review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25(3): 256-265
- **Biessels GJ und Kappelle LJ (2005):** Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* 33(5): 1041-1044
- **Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C und Scheltens P (2006a):** Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5(1): 64-74
- **Biessels GJ, Koffeman A und Scheltens P (2006b):** Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *J Neurol* 253(4): 477-482
- **Bjerke M, Andreasson U, Rolstad S, Nordlund A, Lind K, Zetterberg H, Edman Å, Blennow K und Wallin A (2009):** Subcortical Vascular Dementia Biomarker Pattern in Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28(4): 348-356
- **Blennow K und Hampel H (2003):** CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2(10): 605-613
- **Blennow K, Wallin A und Ekman R (1994):** Neuron specific enolase in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for neuronal degeneration in dementia disorders? *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 8(3): 183-191
- **Bombois S, Debette S, Delbeuck X, Bruandet A, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D und Pasquier F (2007):** Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes. *Stroke* 38(9): 2595-2597
- **Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehninger CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA und Berman NG (1992):** Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* 49(5): 549-554
- **Bowler JV und Hachinski V (1995):** Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin Neurol* 4(2): 357-376
- **Bowler JV, Steenhuis R und Hachinski V (1999):** Conceptual background to vascular cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13(Suppl 3): S30-S37
- **Bowman GL, Kaye JA, Moore M, Waichunas D, Carlson NE und Quinn JF (2007):** Blood-brain barrier impairment in Alzheimer disease: stability and functional significance. *Neurology* 68(21): 1809-1814



- **Brayne C (2007):** The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health. *Nat Rev Neurosci* 8(3): 233-239
- **Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage Ca, Deramecourt V, Lebert F, Amouyel P und Pasquier F (2009):** Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80(2): 133-139
- **Brunnström H, Gustafson L, Passant U und Englund E (2009):** Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr* 49(1): 146-149
- **Burke D (2009):** Review: long-term annual conversion rate to dementia was 3.3% in elderly people with mild cognitive impairment. *Evid Based Med* 14(3): 90
- **Burns JM, Church JA, Johnson DK, Xiong C, Marcus D, Fotenos AF, Snyder AZ, Morris JC und Buckner RL (2005):** White matter lesions are prevalent but differentially related with cognition in aging and early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62(12): 1870-1876
- **Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, Stephens S, Bradbury M, Rowan E, Kalaria R, Firbank M, Wesnes K und Ballard C (2004):** White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients. *Stroke* 35(6): 1270-1275
- **Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC und Riedel-Heller SG (2006):** Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 67(12): 2176-2185
- **Carey CL, Kramer JH, Josephson SA, Mungas D, Reed BR, Schuff N, Weiner MW und Chui HC (2008):** Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke* 39(2): 397-402
- **Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG und Markus HS (2006):** White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology* 66(2): 217-222
- **Chen YF, Wang H, Chu Y, Huang YC und Su MY (2006):** Regional quantification of white matter hyperintensity in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(2): 177-184
- **Choudhari KA, Sharma D und Leyon JJ (2008):** Thomas Willis of the "circle of Willis". *Neurosurgery* 63(6): 1185-1190
- **Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R und 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(3 Pt 1): 473-480
- **De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J und Breteler MM (2000):** Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 47(2): 145-151
- **De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J und Breteler MM (2002):** Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 52(3): 335-341
- **De La Torre JC (2002):** Alzheimer's disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 33(4): 1152-1162
- **Della Sala S, Lucchelli F und Spinnler H (1987):** Ideomotor apraxia in patients with dementia of Alzheimer type. *J Neurol* 234(2): 91-93
- **Desmond DW (2002):** Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 13 Suppl 2: 53-57

- **Dhoat S, Ali K, Bulpitt CJ und Rajkumar C (2008):** Vascular compliance is reduced in vascular dementia and not in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 37(6): 653-659
- **Dickerson BC und Wolk DA (2011):** Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82(1): 45-51
- **Diehl J, und Kurz A (2002):** Die vaskulären Demenzen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70(3): 145-154
- **Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Tubaro C und Giambanco I (2009):** S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim Biophys Acta* 1793(6): 1008-1022
- **Drane DL, Yuspeh RL, Huthwaite JS und Klingler LK (2002):** Demographic characteristics and normative observations for derived-trail making test indices. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 15(1): 39-43
- **Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H und Lechner H (1993):** Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 43(9): 1683-1689
- **Fazekas F, Schmidt R und Scheltens P (1998):** Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 Suppl 1: 2-5
- **Feindel W:** The origin and significance of cerebri anatome. In: The anatomy of the brain and nerves. Hrsg. von Feindel W, The Classics of Neurology and Neurosurgery Library, Birmingham, AL **1983**: 1-53
- **Feldman HH:** Atlas of Alzheimer's Disease. Informa Healthcare, London **2007**
- **Ferro JM und Madureira S (2002):** Age-related white matter changes and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 203-204: 221-225
- **Förstl H und Howard R (1991):** Recent studies on dementia senilis and brain disorders caused by atheromatous vascular disease: by A. Alzheimer, 1898. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 5(4): 257-264
- **Folstein MF, Folstein SE und McHugh PR (1975):** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12(3): 189-198
- **Fukui T, Lee E, Kitamura M, Hosoda H, Bokui C, Ikusu K und Okita K (2009):** Visuospatial dysfunction may be a key in the differentiation between Alzheimer's disease and subcortical cognitive impairment in moderate to severe stages. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28(4): 288-294
- **Gertz, HJ, Wolf H und Arendt T (2002):** Vaskuläre Demenz. *Nervenarzt* 73(5): 393-404
- **Golden Z, Bouvier M, Selden J, Mattis K, Todd M und Golden C (2005):** Differential performance of Alzheimer's and vascular dementia patients on a brief battery of neuropsychological tests. *Int J Neurosci* 115(11): 1569-1577
- **Gootjes L, Teipel SJ, Zebuhr Y, Schwarz R, Leinsinger G, Scheltens P, Möller HJ und Hampel H (2004):** Regional distribution of white matter hyperintensities in vascular dementia, Alzheimer's disease and healthy aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18(2): 180-188
- **Graves RE, Bezeau SC, Fogarty J und Blair R (2004):** Boston naming test short forms: a comparison of pre-vious forms with new item response theory based forms. *J Clin Exp Neuropsychol* 26(7): 891-902
- **Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM und Kawas C (2008):** Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 14(2): 266-278
- **Hachinski VC (2008):** Shifts in thinking about dementia. *JAMA* 300(18): 2172-2173

- **Hachinski VC, Lassen NA und Marshall J (1974):** Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974, II: 207-210
- **Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RWR und Symon L (1975):** Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 32(9): 632-637
- **Hachinski VC, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, Decarli C, Merino JG, Kalaria RN *et al.* (2006):** National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37(9): 2220-2241
- **Halpert BP (1983):** Development of the term "senility" as a medical diagnosis. *Minn Med* 66(7): 421-424
- **Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L und Blennow K (2007):** Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23(5): 316-320
- **Hedden T und Gabrieli JD (2004):** Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 5(2): 87-96
- **Henry Feugeas MC, De Marco G, Peretti II, Godon-Hardy S, Fredy D und Claeys ES (2005):** Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. *Magn Reson Imaging* 23(9): 929-937
- **Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P und Blennow K (2000):** Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimers Dis* 2(3-4): 199-206
- **Heyanka DJ, Mackelprang JL, Golden CJ und Marke CD (2010):** Distinguishing Alzheimer's disease from vascular dementia: an exploration of five cognitive domains. *Int J Neurosci* 120(6): 409-414
- **Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M und Mori E (2000):** Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease. *Stroke* 31(9): 2182-2188
- **Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, Copeland JR, Dartigues JF, Da Silva Droux A, Hagnell O *et al.* (1991):** The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 20(3): 736-748
- **Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani SR und Smith AD (2003):** The validity and reliability of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord* 16(3): 170-180
- **Huertas R (2008):** Between doctrine and clinical practice: nosography and semiology in the work of Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1772-1840). *Hist Psychiatry* 19(74 Pt 2): 123-140
- **Huff FJ, Corkin S und Growdon JH (1986):** Semantic impairment and anomia in Alzheimer's disease. *Brain Lang* 28(2): 235-249
- **Infante JR, Martinez A, Ochoa J, Canadillas F, Torres-Avisbal M, Vallejo JA, Gonzalez FM, Pacheco C und Latre JM (2003):** Level of S-100 and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid from subjects with neurological pathologies. *Rev Esp Med Nucl* 22(4): 238-243
- **Iqbal und Grundke-Iqbal (1997):** Mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration and the formation of tangles. *Mol Psychiatry* 2(3): 178-180
- **Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, Ohno H, Hampel H, Buerger K, Wiltfang J, Otto M, Kretschmar H *et al.* (2001):** Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 50(2): 150-156

- **Jacobs HI, Visser PJ, Van Boxtel MP, Frisoni GB, Tsolaki M, Papapostolou P, Nobili F, Wahlund LO, Minthon L, Frölich L *et al.* (2012):** The association between white matter hyperintensities and executive decline in mild cognitive impairment is network dependent. *Neurobiol Aging* 33(1): e201-208
- **Jellinger KA (2008):** Morphologic diagnosis of "vascular dementia" - a critical update. *J Neurol Sci* 270(1-2): 1-12
- **Jokinen H, Kalska H, Mantyla R, Pohjasvaara T, Ylikoski R, Hietanen M, Salonen O, Kaste M und Erkinjuntti T (2006):** Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(1): 28-33
- **Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, Gouw A, Scheltens P, Barkhof F, Visser MC, Fazekas F *et al.* (2009):** MRI-defined subcortical ischemic vascular disease: baseline clinical and neuropsychological findings. The LADIS Study. *Cerebrovasc Dis* 27(4): 336-344
- **Kalaria RN (2002):** Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 203(15): 29-34
- **Kalbe E und Kessler J (2002):** Number processing and acalculia in dementia. *Z Gerontol Geriatr* 35(2): 88-101
- **Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M und Bullock R (2004):** DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 19(2): 136-143
- **Kandiah N, Narasimhalu K, Lee J und Chen CL (2009):** Differences exist in the cognitive profile of mild Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27(5): 399-403
- **Kantarci K, Senjem ML, Avula R, Zhang B, Samikoglu AR, Weigand SD, Przybelski SA, Edmonson HA, Vemuri P, Knopman DS *et al.* (2011):** Diffusion tensor imaging and cognitive function in older adults with no dementia. *Neurology* 77(1): 26-34
- **Kaplan E, Goodglass H und Weintraub S.** Boston Naming Test. In: *The assessment of aphasia and related disorders*; Goodglass Harold; Lea & Febiger; Philadelphia (USA) **1983**
- **Kent PS und Luszcz MA (2002):** A review of the Boston Naming Test and multiple-occasion normative data for older adults on 15-item versions. *Clin Neuropsychol* 16(4): 555-574
- **Kloß T, Maleßa R, Weiller C und Diener HC (1994):** Vaskuläre Demenz im Wandel - eine Übersicht zur vaskulären Demenz von zurückliegenden zu neuen Konzepten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 62(6):197-219
- **Korczyn AD (2002):** Mixed dementia – the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci* 977: 129-134
- **Kral VA (1962):** Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J* 86(6): 257-260
- **LaBarge E, Edwards D und Knesevich JW (1986):** Performance of normal elderly on the Boston Naming Test. *Brain Lang* 27(2): 380-384
- **Larner AJ (2007):** DemTect: 1-year experience of a neuropsychological screening test for dementia. *Age Ageing* 36(3): 326-327
- **Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, Eikenberg O, Antz C, Krause WR, Reulbach U *et al.* (2004a):** Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Aβ<sub>42</sub>, Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub> ratio and total tau. *Neurobiol Aging* 25(3): 273-281
- **Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, Beck G, Maler JM, Otto M, Kornhuber J und Wiltfang J (2004b):** Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease: original data and review of the literature. *J Mol Neurosci* 23(1-2): 115-122

- **Leys D, Erkinjuntti T, Desmond DW, Schmidt R, Englund E, Pasquier F, Parnetti L, Ghika J, Kalaria RN, Chabriat H et al. (1999):** Vascular dementia: the role of cerebral infarcts. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13 Suppl 3: S38-48
- **Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JRM, Dartigues JF, Jagger C und Martinez-Lage J (2000):** Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54(11 Suppl 5): S4-9
- **Loeb C (1988):** Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Eur Neurol* 28(2):87-92
- **Looi JC und Sachdev PS (1999):** Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 53(4): 670-678
- **Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D und Fried L (1996):** Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 27(8): 1274-1282
- **Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S und Mayeux R (2005):** Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 65(4): 545-551
- **Luzzi S, Piccirilli M und Provinciali L (2007):** Perception of emotions on happy/sad chimeric faces in Alzheimer disease: relationship with cognitive functions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 21(2): 130-135
- **Mahendra B:** Dementia, a Survey of the Syndrome of Dementia. MTP Press Limited, Lancaster, England 1987
- **Martinaud O, Opolczynski G, Gaillard MJ und Hannequin D (2009):** Relevant category-specific effect on naming in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28(5): 413-418
- **Mast H, Tatemichi TK und Mohr JP (1995):** Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *J Neurol Sci* 132(1): 4-10
- **Mathias JL und Burke J (2009):** Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology* 23(4): 411-423
- **Matsuda O, Saito M und Sugishita M (1998):** Cognitive deficits of mild dementia: A comparison between dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 52(1): 87-91
- **McGuinness B, Barrett SL, Craig D, Lawson J und Passmore AP (2010a):** Attention deficits in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81(2): 157-159
- **McGuinness B, Barrett SL, Craig D, Lawson J und Passmore AP (2010b):** Executive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 25(6): 562-568
- **McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D und Stadlan EM (1984):** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34(7): 939-944
- **Mitchell AJ und Malladi S (2010):** Screening and case finding tools for the detection of dementia. Part I: evidence-based meta-analysis of multidomain tests. *Am J Geriatr Psychiatry* 18(9): 759-782
- **Mooradian AD (1997):** Central nervous system complications of diabetes mellitus - a perspective from the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev* 23(3): 210-218
- **Moretti R, Torre P, Antonello RM, Manganaro D, Vilotti C und Pizzolato G (2008):** Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag* 4(2): 395-402

- **Mori T, Koyama N, Arendash GW, Horikoshi-Sakuraba Y, Tan J und Town T (2010):** Overexpression of human S100B exacerbates cerebral amyloidosis and gliosis in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Glia* 58(3): 300-314
- **Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Molsa PK, Gustafson L, Brun A, Fischer P, Erkinjuntti T, Rosen W *et al.* (1997):** Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 49(4): 1096-1105
- **Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED und 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(9): 1159-1165
- **Nägga K, Gottfries J, Blennow K und Marcusson J (2002):** Cerebrospinal fluid phospho-tau, total tau and beta-amyloid(1-42) in the differentiation between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14(4): 183-190
- **Neisser U, Boodoo G, Bouchard TJ Jr, Boykin AW, Brody N, Ceci SJ, Halpern DF, Loehlin JC, Perloff R, Sternberg RJ *et al.* (1996):** Intelligence: Knowns and Unknowns. *Am Psychologist* 51(2): 77-101
- **Nordlund A, Rolstad S, Klang O, Lind K, Hansen S und Wallin A (2007):** Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology* 21(6): 706-712
- **Nunes PV, Diniz BS, Radanovic M, Abreu ID, Borelli DT, Yassuda MS und Forlenza OV (2008):** CAMcog as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. *Int J Geriatr Psychiatry* 23(11): 1127-1133
- **O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I und Tress B (1997):** Magnetic resonance imaging correlates of memory impairment in the healthy elderly: association with medial temporal lobe atrophy but not white matter lesions. *Int J Geriatr Psychiatry* 12(3): 369-374
- **O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Román GC, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, Decarli C, Gorelick PB *et al.* (2003):** Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2(2): 89-98
- **Oosterman JM und Scherder EJ (2006):** Distinguishing between vascular dementia and Alzheimer's disease by means of the WAIS: a meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 28(7): 1158-1175
- **Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F, Pols HA, Hofman A und Breteler MM (1999):** Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 53(9): 1937-1942
- **Palumbo B, Siepi D, Sabalich I, Tranfaglia C und Parnetti L (2008):** Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase: a further marker of Alzheimer's disease? *Funct Neurol* 23(2): 93-96
- **Pantoni L (2002):** Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* 13 (Suppl 2): 7-10
- **Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreadou E, Zalonis I und Vassilopoulos D (2009):** CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. *Eur J Neurol* 16(2): 205-211
- **Park DC und Reuter-Lorenz P (2009):** The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol* 60: 173-196
- **Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL und Dekosky ST (2001):** Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56(9): 1133-1142
- **Petzold A, Jenkins R, Watt HC, Green AJ, Thompson EJ, Keir G, Fox NC und Rossor MN (2003):** Cerebrospinal fluid S100B correlates with brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 336(3): 167-170

- **Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M und Erkinjuntti T (2000):** Comparison of Different Clinical Criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the Diagnosis of Vascular Dementia. *Stroke* 31(12): 2952-2957
- **Prichard R (1979):** Selected items from the history of pathology: Matthew Baillie (1761-1823). *Am J Pathol* 96(1): 278
- **Prins ND, Van Dijk EJ, Den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A und Breteler MM (2005):** Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 128(Pt 9): 2034-2041
- **Radue EW, du Boulay GH, Harrison MJG und Thomas DJ (1978):** Comparison of angiographic and CT findings between patients with multi-infarct dementia and those with dementia due to primary neuronal degeneration. *Neuroradiology* 16(1): 113-115
- **Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, Ellis W, Vinters HV, Zarow C, Jagust WJ und Chui HC (2007):** Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 130(Pt 3): 731-739
- **Reiber H und Peter JB (2001):** Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* 184(2): 101-122
- **Riese W (1951):** "Philippe Pinel (1745-1826); his views on human nature and disease; his medical thought." *J Nerv Ment Dis* 114(4): 313-323
- **Rockwood K, Moorhouse PK, Song X, MacKnight C, Gauthier S, Kertesz A, Montgomery P, Black S, Hogan DB, Guzman A *et al.* (2007):** Disease progression in vascular cognitive impairment: cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) cohort study. *J Neurol Sci* 252(2): 106-11
- **Román GC (1999):** A historical review of the concept of vascular dementia: lessons from the past for the future. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13(Suppl 3): 4-8
- **Román GC (2002a):** Defining dementia: clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 106(Suppl.178): 6-9
- **Román GC (2002b):** Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 86(3): 477-499
- **Román GC (2003):** Vascular Dementia: Distinguishing Characteristics, Treatment and Prevention. *J Am Geriatr Soc* 51 (Suppl. 5): 296-304
- **Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A *et al.* (1993):** Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43(2): 250-260
- **Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L und Chui HC (2002):** Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 1(7): 426-436
- **Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R und Peck A (1980):** Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 7(5): 486-488
- **Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S und Goddard R (1986):** CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 149: 698-709

- **Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tym E:** CAMDEX-R: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. Cambridge University Press, Cambridge **1998**.
- **Royall DR, Cordes JA und Polk M (1998):** CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64(5): 588-594
- **Sanchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, Rodriguez-Sanchez JM, Rios-Lago M, Tirapu J und Barcelo F (2009):** Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc* 15(3): 438-450
- **Sarazin M, Stern Y, Berr C, Riba A, Albert M, Brandt J und Dubois B (2005):** Neuropsychological predictors of dependency in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 64(6): 1027-1031
- **Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, Del Ser T, Pasquier F, Barkhof F, Mantyla R, Bowler J et al. (1998):** White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol* 39(2): 80-89
- **Schmidtke K und Hüll M (2002):** Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Neurol Sci* 203-204: 17-22
- **Schorer CE (1985):** Historical essay: Kraepelin's description of Alzheimer's disease. *Int J Aging Hum Dev* 21(3): 235-238
- **Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A und Volpe M (2005):** Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 23(6): 1211-1216
- **Shi J, Yang SH, Stubbley L, Day AL, Simpkins JW (2000):** Hypoperfusion induces overexpression of beta-amyloid precursor protein mRNA in a focal ischemic rodent model. *Brain Res* 853(1):1-4
- **Shimokawa A, Yatomi N, Anamizu S, Torii S, Isono H und Sugai Y (2003):** Recognition of facial expressions and emotional situations in patients with dementia of the Alzheimer and vascular types. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15(3): 163-168
- **Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL (1986):** The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1(2): 135-140
- **Shulman KI, Herrmann N, Brodaty H, Chiu H, Lawlor B, Ritchie K, Scanlan JM (2006):** IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr* 18(2):281-94
- **Sjögren M, Minthon L, Davidsson P, Granérus AK, Clarberg A, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Wallin A und Blennow K (2000):** CSF levels of tau, beta-amyloid(1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm* 107(5): 563-579
- **Sjögren M, Davidsson P, Tullberg M, Minthon L, Wallin A, Wikkelsö C, Granérus AK, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K (2001a):** Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(5): 624-630
- **Sjögren M, Blomberg M, Jonsson M, Wahlund LO, Edman A, Lind K, Rosengren L, Blennow K und Wallin A (2001b):** Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a marker of white matter changes. *J Neurosci Res* 66(3): 510-516
- **Skoog I, Wallin A, Fredman P, Hesse C, Aeværsson O, Karlsson I, Gottfries Cg und Blennow K (1998):** A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology* 50(4): 966-971



- **Smith EE, Salat DH, Jeng J, McCreary CR, Fischl B, Schmahmann JD, Dickerson BC, Viswanathan A, Albert MS, Blacker D et al. (2011):** Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology* 76(17): 1492-1499
- **Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA und Markesbery WR (1997):** Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 277(10): 813-817
- **Staekenborg SS, van Straaten EC, van der Flier WM, Lane R, Barkhof F und Scheltens P (2008):** Small vessel versus large vessel vascular dementia: risk factors and MRI findings. *J Neurol* 255(11): 1644-1651
- **Stefani A, Bernardini S, Panella M, Pierantozzi M, Nuccetelli M, Koch G, Urbani A, Giordano A, Martorana A, Orlicchio A et al. (2005)** AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. *J Neurol Sci* 237(1-2): 83-88
- **Sudo FK, Alves GS, Alves CE, Lanna ME, Ericeira-Valente L, Moreira DM, Engelhardt E und Laks J (2010):** Impaired abstract thinking may discriminate between normal aging and vascular mild cognitive impairment. *Arq Neuropsiquiatr* 68(2): 179-184
- **Sulkava R und Erkinjuntti T (1987):** Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurol Scand* 76(2): 123-128
- **Swan GE, Decarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM und Carmelli D (1998):** Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 51(4): 986-993
- **Tierney MC, Black SE, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nadon G und Chui HC (2001):** Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 58(10): 1654-1659
- **Tomlinson BE, Blessed G und Roth M (1970):** Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 11(3): 205-242
- **Torack R:** The early history of senile dementia. In: *Alzheimer's Disease*. Hrsg. von Reisberg, B., The Free Press, New York **1983**: 23-28
- **Traykov L, Baudic S, Thibaudet MC, Rigaud AS, Smagghe A und Boller F (2002):** Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 14(1): 26-32
- **Treitz FH, Heyder K und Daum I (2007):** Differential course of executive control changes during normal aging. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 14(4): 370-393
- **Troyer AK (2004):** DemTect effective in screening for mild cognitive impairment and mild dementia. *Evid Based Ment Health* 7(3): 70
- **Tullberg M, Månsson JE, Fredman P, Lekman A, Blennow K, Ekman R, Rosengren LE, Tisell M und Wikkelso C (2000):** CSF sulfatide distinguishes between normal pressure hydrocephalus and subcortical arteriosclerotic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69(1): 74-81
- **Tullberg M, Fletcher E, Decarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, Weiner MW, Chui HC und Jagust WJ (2004):** White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 63(2): 246-253
- **Uhle P und Wagner E:** Handbuch der allgemeinen Pathologie, 3. Auflage, Verlag von Otto Wigand, Leipzig **1865**: 72

- **van der Flier WM, Middelkoop HA, Weverling-Rijnsburger AW, Admiraal-Behloul F, Bollen EL, Westendorp RG und van Buchem MA (2005):** Neuropsychological correlates of MRI measures in the continuum of cognitive decline at old age. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20(2-3): 82-88
- **van Gijn J:** Introduction to stroke and Alzheimer's disease. In: *Stroke and Alzheimer's disease. Current issues in neurodegenerative diseases.* Hrsg. von Leys D, Pasquier F, Schelten Ph; Holland Academic Graphics, Den Haag, Niederlande **1998**: xiii-xv
- **van Straaten EC, Scheltens P, Knol DL, Van Buchem MA, Van Dijk EJ, Hofman PA, Karas G, Kjartansson O, De Leeuw FE, Prins ND *et al.* (2003):** Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia: an interobserver study. *Stroke* 34(8): 1907-1912
- **van Straaten EC, Scheltens P und Barkhof F (2004):** MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci* 226(1-2): 9-12
- **Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L *et al.* (2001):** A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 32(6): 1318-1322
- **Wallin A, Sjögren M, Edman Å, Blennow K und Regland B (2000):** Symptoms, vascular risk factors and blood-brain barrier function in relation to CT white-matter changes in dementia. *Eur Neurol* 44(4): 229-235
- **Wardlaw JM, Ferguson KJ und Graham C (2004):** White matter hyperintensities and rating scales-observer reliability varies with lesion load. *J Neurol* 251(5): 584-590
- **Weimer E und Frölich L.** Labordiagnostik und Liquormarker; in: *Demenzen*; hrsg. von Förstl H und Wallesch CW. Thieme, Stuttgart **2005**: 145-149
- **Wetterling T, Kanitz RD und Borgis KJ (1996):** Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 27(1): 30-36
- **Whatmough C, Chertkow H, Murtha S, Templeman D, Babins L und Kelner N (2003):** The semantic category effect increases with worsening anomia in Alzheimer's type dementia. *Brain Lang* 84(1): 134-147
- **Wiederkehr S, Simard M, Fortin C und van Reekum R (2008):** Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part I. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 20(2): 150-161
- **Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, Frölich L, Schröder J, Peters O, Jessen F *et al.* (2007):** Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem* 101(4): 1053-1059
- **Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O *et al.* (2004):** Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 256(3): 240-246
- **World Health Organization.** The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. WHO: Geneva **1993**
- **Yap PL, Ng TP, Niti M, Yeo D und Henderson L (2007):** Diagnostic Performance of Clock Drawing Test by CLOX in an Asian Chinese population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24(3): 193-200
- **Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R und Tilvis R (1993):** White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 50(8): 818-824
- **Zaccai J, McCracken C und Brayne C (2005):** A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 34(6): 561-566

- **Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, Cutaia C, Vergani C und Bergamaschini L (2006):** Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 54(4): 580-586
- **Zec RF, Markwell SJ, Burkett NR und Larsen DL (2005):** A longitudinal study of confrontation naming in the "normal" elderly. *J Int Neuropsychol Soc* 11(6): 716-726
- **Zec RF, Burkett NR, Markwell SJ und Larsen DL (2007):** A cross-sectional study of the effects of age, education, and gender on the Boston Naming Test. *Clin Neuropsychol* 21(4): 587-616
- **Ziegler U und Doblhammer G (2009):** Prevalence and incidence of dementia in Germany – a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen* 71(5): 281-290