

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

**Prognostische Aussagekraft von *White Matter Lesions* auf
den kognitiven Verlauf bei Patienten mit zerebraler
Mikroangiopathie**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Friderike Resech
aus
Halle/Saale

Göttingen 2014

D e k a n: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. I. Zerr

II. Berichterstatter / in: PD Dr. Peter Dechent

III. Berichterstatter / in: Prof. Dr. Martin Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2014

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. DEFINITION DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE	1
1.2 ÄTIOPATHOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE (PANTONI 2010)	2
1.2.1 <i>Typ 1 Degenerative (arteriosklerotische) zerebrale Mikroangiopathie</i>	2
1.2.2 <i>Typ 2 Sporadische und hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie</i>	2
1.2.3 <i>Typ 3 Hereditäre zerebrale Mikroangiopathien</i>	3
1.2.3.1 CADASIL.....	3
1.2.3.2 CARASIL.....	4
1.2.3.3 M. Fabry	4
1.2.3.4 Weitere hereditäre Formen	5
1.2.4 <i>Typ 4 Inflammatorisch und immunologisch bedingte zerebrale Mikroangiopathien</i>	5
1.2.5 <i>Typ 5 Venöse Kollagenosen</i>	5
1.2.6 <i>Typ 6 Andere zerebrale Mikroangiopathien</i>	6
1.3 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE.....	6
1.4 KLINISCHES BILD DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE	8
1.5 THERAPIE DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE	8
1.6 DIFFERENTIALDIAGNOSEN DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE	9
1.7 ZUSAMMENHANG ZEREBRALER MIKROANGIOPATHIEN UND KOGNITIVER DEFIZITE	9
1.8 BEDEUTUNG DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE FÜR DIE PROGRESSION DER KOGNITIVEN DEFIZITE (AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG)	10
1.9 ZIELE DIESER ARBEIT	11
2. MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 METHODEN	13
2.1.1 <i>Studiendesign</i>	13
2.1.2 <i>Studienkriterien</i>	13
2.1.3 <i>Datenerhebungen</i>	14
2.1.3.1 Rekrutierung.....	14
2.1.3.2 Ablauf der Patientenuntersuchung	14
2.1.3.4 Anamnese und körperliche Untersuchung	14
2.1.3.5 Ablauf der neuropsychologischen Testung	15
2.1.3.6 Bildgebende Verfahren.....	16
2.1.3.7 Liquordiagnostik	16
2.1.3.8 Blutanalysen.....	17
2.2 MATERIALIEN.....	18
2.2.1 <i>Neuropsychologisches Testinstrumentarium</i>	18
2.2.1.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)	18
2.2.1.2 Uhrentest nach Shulman	18
2.2.1.3 CLOX 1 und 2.....	19
2.2.1.4 Trail-Making-Test (TMT) A und B	19
2.2.1.5 Boston-Naming-Test	20

2.2.1.6 Phonematische Wortflüssigkeit – K-Wörter in 60 Sekunden	20
2.2.1.7 Semantische Wortflüssigkeit – Tiere in 60 Sekunden	21
2.2.1.8 Demtect.....	21
2.2.1.9 CAMCOG	21
2.2.1.10 Hamilton Depression Scale	22
2.2.1.11 Frontal Behavioral Inventory (FBI).....	22
2.2.2 Neurologische Skalen.....	23
2.2.2.1 UPDRS III (Unified Parkinson's disease rating scale)	23
2.2.2.2 Ataxieskala nach Klockgether	23
2.2.2.3 Sitting- und Standing-Balance-Score	23
2.2.2.4 Hachinski-Test (modifiziert nach Rosen et al.1980)	24
2.2.2.5 Barthel-Index.....	24
2.2.2.6 Gehstreckentest „Timed-up and go“.....	24
2.2.3 Neuroradiologische Skalen.....	25
2.2.3.1 Scheltens-Skala	25
2.2.3.2 „Age-related White Matter Changes Rating Scale“ (ARWMC) nach Wahlund et al. 2001	26
2.3 KRITERIEN FÜR EINTEILUNG DER UNTERSUCHUNGSGRUPPE	26
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	27
3. ERGEBNISSE	28
3.1 ANALYSE DER DESKRIPTIVEN DATEN DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS.....	28
3.1.1 <i>Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre, Liquorparameter und ApoE-Genotyp des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss.....</i>	<i>29</i>
3.1.2 <i>Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss</i>	<i>31</i>
3.1.3 <i>Kognitive Leistung des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss</i>	<i>31</i>
3.1.3.1 Mini-Mental-Status-Test	31
3.1.3.2 Weitere neuropsychologische Testungen	32
3.1.4 <i>Klinische Befunde anhand neurologischer Skalen des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss.....</i>	<i>32</i>
3.1.5 <i>WML-Skalen des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss</i>	<i>33</i>
3.2 DESKRIPTIVE ANALYSE DES FOLLOW-UP-KOLLEKTIVS.....	34
3.2.1 <i>Gründe für fehlende Follow-up-Untersuchung</i>	<i>34</i>
3.2.2 <i>Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre, Liquorparameter und Genotyp ApoE des Follow-up-Kollektivs bei Studieneinschluss.....</i>	<i>35</i>
3.2.3 <i>Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren des Follow-up-Kollektivs bei Studieneinschluss.....</i>	<i>36</i>
3.2.4 <i>Kognitive Leistung des Follow-up-Kollektivs zu beiden Zeitpunkten.....</i>	<i>37</i>
3.2.4.1 MMST.....	37
3.2.4.2 CLOX 1 und 2.....	38
3.2.4.3 Weitere neuropsychologische Testungen	39
3.2.5 <i>Klinik anhand neurologischer Skalen des Follow-up-Kollektivs zu beiden Zeitpunkten.....</i>	<i>40</i>
3.2.6 <i>WML-Skalen des Follow-up-Kollektivs bei Studieneinschluss</i>	<i>41</i>

3.3	PROGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT DER PARAMETER.....	42
3.3.1	<i>Einfluss der erhobenen Parameter auf kognitiven Verlauf, beurteilt anhand des Mini-Mental-Status-Tests.....</i>	42
3.3.1.1	Kognitiver Verlauf unabhängig von Ausgangs-MMST	42
3.3.1.2	Kognitiver Verlauf abhängig von Ausgangs-MMST	45
3.3.2	<i>Einflussfaktor des Schweregrades der WML auf MMST-Änderung.....</i>	49
3.3.2.1	Zusammenhang WML mit MMST-Änderung unabhängig vom Ausgangs-MMST	49
3.3.2.2	Zusammenhang WML mit MMST-Änderung abhängig vom Ausgangs-MMST	51
3.3.3	<i>Einflussfaktor Liquorparameter auf MMST-Änderung</i>	54
3.4	ANALYSE DER PATIENTEN NACH SCHWEREGRAD DER WML.....	55
3.4.1	<i>Alter, Bildungsjahre, neuropsychologische Testung, neurologische Skalen und Liquorparameter.....</i>	55
3.4.2	<i>Kognitiver Verlauf, beurteilt anhand des MMST.....</i>	56
3.4.3	<i>Prädiktiver Wert der WML zu MMST-Abnahme</i>	58
4.	DISKUSSION	59
4.1	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	59
4.1.1	<i>Ausprägung und Verteilung der WML als prädiktiver Faktor für eine Abnahme der kognitiven Leistung.....</i>	59
4.1.2	<i>Liquormarker als prädiktiver Faktor für eine Abnahme der kognitiven Leistung</i>	68
4.1.3	<i>Genotyp Apolipoprotein E als prädiktiver Faktor für eine Abnahme der kognitiven Leistung</i>	71
4.1.4	<i>Neurologische Skalen.....</i>	74
4.1.5	<i>Neuropsychologische Testungen</i>	74
4.2	DISKUSSION DER METHODEN	76
4.2.1	<i>Kognitiver Verlauf, beurteilt anhand des MMST.....</i>	76
4.2.2	<i>Patientenkollektiv.....</i>	76
4.2.3	<i>Neuropsychologische Testungen</i>	77
4.2.4	<i>Kriterien für die Gruppeneinteilung.....</i>	77
4.2.5	<i>Quantifizierung der WML.....</i>	77
4.2.6	<i>Datenmaterialverarbeitung</i>	78
5.	ZUSAMMENFASSUNG	79
6.	ANHANG	81
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	130

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: TYPISCHE LOKALISATIONEN DER HYPERINTENSITÄTEN	7
TABELLE 2: DIFFERENTIALDIAGNOSEN DER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE MIT NEURORADIOLOGISCHEM KORRELAT	9
TABELLE 3: ÜBERBLICK DER BISHERIGEN STUDIENERGEBNISSE ÜBER DEN ZUSAMMENHANG VON WML UND ÄNDERUNGEN DER KOGNITIVEN LEISTUNG.....	11
TABELLE 4: SCHELTENS-SKALA	25
TABELLE 5: ARWMC-SKALA	26
TABELLE 6: GESCHLECHTERVERTEILUNG, ALTER UND AUSBILDUNGSJAHRE DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS	29
TABELLE 7: LIQUORPARAMETER DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS	30
TABELLE 8: HÄUFIGKEITEN KARDIO- UND ZEREBROVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS	31
TABELLE 9: ERGEBNISSE MMST DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS	32
TABELLE 10: ERGEBNISSE DER NEUROLOGISCHEN SKALEN DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS	33
TABELLE 11: WML-SKALEN DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS	33
TABELLE 12: GESCHLECHTERVERTEILUNG, ALTER UND AUSBILDUNGSJAHRE DES <i>FOLLOW-UP</i> -KOLLEKTIVS	35
TABELLE 13: LIQUORPARAMETER DES <i>FOLLOW-UP</i> -KOLLEKTIVS.....	36
TABELLE 14: HÄUFIGKEITEN DER RISIKOFAKTOREN DES <i>FOLLOW-UP</i> -KOLLEKTIVS	36
TABELLE 15: ERGEBNISSE DES MMSTs BEI ERST- UND NACHUNTERSUCHUNG.....	37
TABELLE 16: ERGEBNISSE DER CLOX-TESTUNGEN ZU BEIDEN ZEITPUNKTEN	38
TABELLE 17: ERGEBNISSE DER WEITEREN TESTUNGEN DES <i>FOLLOW-UP</i> -KOLLEKTIVS ZU BEIDEN ZEITPUNKTEN.....	40
TABELLE 18: NEUROLOGISCHE SKALEN DES <i>FOLLOW-UP</i> -KOLLEKTIVS ZU BEIDEN ZEITPUNKTEN.....	41
TABELLE 19: WML-SKALEN DES <i>FOLLOW-UP</i> -KOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS.....	41
TABELLE 20: ZUSAMMENHANG WML-SKALEN UND MMST-ÄNDERUNG UNABHÄNGIG VOM AUSGANGS-MMST	43
TABELLE 21: ZUSAMMENHANG LIQUORPARAMETER UND MMST-ÄNDERUNG UNABHÄNGIG VOM AUSGANGS-MMST	43
TABELLE 22: ZUSAMMENHANG KLINIK UND MMST-ÄNDERUNG UNABHÄNGIG VOM AUSGANGS-MMST	44
TABELLE 23: ZUSAMMENHANG WEITERE NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS UND MMST-ÄNDERUNG UNABHÄNGIG VOM AUSGANGS-MMST	44
TABELLE 24: ZUSAMMENHANG WML-SKALEN UND MMST-ÄNDERUNG GRUPPE 1	45
TABELLE 25: ZUSAMMENHANG WML-SKALEN UND MMST-ÄNDERUNG GRUPPE 2	45
TABELLE 26: ZUSAMMENHANG LIQUORPARAMETER UND MMST-ÄNDERUNG DER GRUPPE 1	46
TABELLE 27: ZUSAMMENHANG LIQUORPARAMETER UND MMST-ÄNDERUNG DER GRUPPE 2	46
TABELLE 28: ZUSAMMENHANG NEUROLOGISCHE SKALEN UND MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 1	47
TABELLE 29: ZUSAMMENHANG NEUROLOGISCHE SKALEN UND MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 2	47
TABELLE 30: ZUSAMMENHANG WEITERE NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNGEN UND MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 1.....	48

<i>TABELLE 31: ZUSAMMENHANG WEITERE NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNGEN UND MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 2.....</i>	<i>49</i>
<i>TABELLE 32: KORRELATION WML UND MMST-ÄNDERUNG UNABHÄNGIG VOM AUSGANGS-MMST</i>	<i>51</i>
<i>TABELLE 33: KORRELATION WMLs UND MMST-ÄNDERUNG INNERHALB DER GRUPPEN.....</i>	<i>54</i>
<i>TABELLE 34: LIQUORPARAMETER MMST-ÄNDERUNG GESAMT UND INNERHALB DER GRUPPEN.....</i>	<i>55</i>
<i>TABELLE 35: VERGLEICH DER WML-GRUPPEN</i>	<i>56</i>
<i>TABELLE 36: LIQUORPARAMETER DER WML-GRUPPEN</i>	<i>56</i>
<i>TABELLE 37: ERGEBNISSE DER WML-SKALEN ALS PRÄDIKTIVER WERT FÜR MMST-ABNAHME.....</i>	<i>58</i>
<i>TABELLE 38: BISHERIGE STUDIENERGEBNISSE ÜBER ASSOZIATION VON WML UND MMST-ABNAHME, KOGNITIVE LEISTUNGSABNAHME UND INZIDENZ EINER DEMENZ.....</i>	<i>67</i>
<i>TABELLE 39: ÜBERBLICK ÜBER BISHERIGE STUDIEN ÜBER LIQUORPARAMETER BEI PATIENTEN MIT WML ODER VD</i>	<i>70</i>
<i>TABELLE 40: BISHERIGE STUDIENERGEBNISSE ÜBER APOE E4 ALS PRÄDIKTOR FÜR KOGNITIVE LEISTUNGSABNAHME</i>	<i>73</i>
<i>TABELLE 41: ERGEBNISSE DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTS DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS</i>	<i>81</i>

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: FLAIR-AUFNAHME EINES PATIENTEN MIT DEGENERATIVER ZEREBRALEN MIKROANGIOPATHIE	7
ABBILDUNG 2: BEISPIELE FÜR PERIVENTRIKULÄRE WML UND WML IM TIEFEN MARKLAGER	26
ABBILDUNG 3: LIQUORPARAMETER DES GESAMTKOLLEKTIVS BEI STUDIENEINSCHLUSS	29
ABBILDUNG 4: APOE-VERTEILUNG IM AUSGANGSKOLLEKTIV	31
ABBILDUNG 5: GESAMTSUMMEN DER WML-SKALEN.....	34
ABBILDUNG 6: APOE-GENOTYP DES FOLLOW-UP-KOLLEKTIVS	36
ABBILDUNG 7: DARSTELLUNG DER MMST-ERGEBNISSE BEI ERST- UND NACHUNTERSUCHUNG	37
ABBILDUNG 8: VERTEILUNG DER DIFFERENZ CLOX2-1 ZU BEIDEN ZEITPUNKTEN.....	39
ABBILDUNG 9: BOX PLOTS DER SUMMENWERTE ARWMC UND SCHELTENS-SKALA DER GRUPPE	42
ABBILDUNG 10: ZUSAMMENHANG GENOTYP APOE UND MMST-ÄNDERUNG	43
ABBILDUNG 11: ZUSAMMENHANG GENOTYP APOE UND MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 1	46
ABBILDUNG 12: ZUSAMMENHANG GENOTYP APOE UND MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 2	47
ABBILDUNG 13: VERTEILUNG DER ARWMC-SCORES NACH WAHLUND ZU DER MMST-ÄNDERUNG	50
ABBILDUNG 14: VERTEILUNG DER WML-SCORES NACH DER SCHELTENS-SKALA ZU DER MMST-ÄNDERUNG	50
ABBILDUNG 15: VERTEILUNG DER ARWMC-SCORES NACH WAHLUND ZU DER MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 1	52
ABBILDUNG 16: VERTEILUNG DER WML-SCORES NACH DER SCHELTENS-SKALA ZU DER MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 1.....	52
ABBILDUNG 17: VERTEILUNG DER ARWMC-SCORES NACH WAHLUND ZU DER MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 2	53
ABBILDUNG 18: VERTEILUNG DER WML-SCORES NACH DER SCHELTENS-SKALA ZU DER MMST-ÄNDERUNG IN GRUPPE 2.....	53
ABBILDUNG 19: MMST-ERGEBNISSE BEI ERST- UND NACHUNTERSUCHUNG GETRENNT NACH WML-GRUPPEN	57
ABBILDUNG 20: ZEIT BIS EINTREFFEN EINER MMST-ABNAHME	57

Abkürzungsverzeichnis

ACYS = CYSTATIN

AD = ALZHEIMER-DEMENZ

AGEL= GELSOLIN

ANCA = ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES

APC = AKTIVIERTES PROTEIN C

APO E = APOLIPOPROTEIN E

APRP= PRIONPROTEIN

ARWMC = "AGE RELATED WHITE MATTER CHANGES" NACH WAHLUND

$A_{\beta 1-40}$ = AMYLOIDPEPTID 1-40

$A_{\beta 1-42}$ = AMYLOIDPEPTID 1-42

A_{β} -RATIO = QUOTIENT AUS $A_{\beta 1-42}/A_{\beta 1-40} * 10$

ATTR=TRANSTHYRETIN

CADASIL = CEREBRAL AUTOSOMAL DOMINANT ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKENCEPHALOPATHY

CAMCOG = CAMBRIDGE COGNITION EXAMINATION

CAMDEX = CAMBRIDGE EXAMINATION FOR MENTAL DISORDERS OF THE ELDERLYS

CARASIL = CEREBRAL AUTOSOMAL REZESSIVE ARTERIOPATHY WITH SUBCORTICAL INFARCTS AND LEUKENCEPHALOPATHY

CDR = CLINICAL DEMENTIA RATING

CERAD = CONSORTIUM TO ESTABLISH A REGISTRY IN ALZHEIMER DISEASE

CLOX = EXECUTIVE CLOCK DRAWING TEST

cmRT = CRANIALE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

COPD = CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

CRV = CEREBRORETINAL VASCULOPATHY

CSF = LIQUOR CEREBROSPINALIS

CSVD = CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE

CT = COMPUTERTOMOGRAPHIE

DEMTECT = DEMENZ-DETECTION

DNA = DESOXYRIBUNUKLEINSÄURE

DTI = DIFFUSION TENSOR IMAGING

ELISA = ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY

FBI = FRONTAL BEHAVIOUR INVENTORY

FLAIR = FLUID ATTENUATION INVERSION RECOVERY

FU = FOLLOW-UP

HDL = HIGH DENSITY LIPOPROTEIN

HERNS = HEREDITARY ENDOTHELIOPATHY WITH RETINOPATHY, NEPHROPATHY, AND STROKE

HIV = HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

HVR= HEREDITARY VASCULAR RETINOPATHY

KHK = KORONARE HERZKRANKHEIT

LADIS = LEUKOARAIOSIS AND DISABILITY STUDY

LDL = LOW DENSITY LIPOPROTEIN

MAX = MAXIMUM

MCI = MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

MD = MISCHDEMENZ

MELAS = MITOCHONDRAL ENCEPHALOPATHY WITH LACTIC ACIDOSIS AND STROKE-LIKE EPISODES

MIN = MINIMUM

MMST = MINI-MENTAL-STATUS-TEST

MS = MULTIPLE SKLEROSE

N = ANZAHL

PAVK = PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT

PD = PROTONEN-GEWICHTET

P-TAU = PHOSPHOR-TAU

Q-ALBUMIN = ALBUMIN-QUOTIENT

SAE = SUBKORTIKALE ARTERIOSKLEROTISCHE ENZEPHALOPATHIE

SBS = SITTING/STANDING BALANCE SCORE

SD = STANDARDABWEICHUNG

SWI = SUSCEPTIBILITY WEIGHTED IMAGING

T3, T4 = TRIIODTHYRONIN, TETRAIODTHYRONIN (THYROXIN)

TMT = TRAIL-MAKING-TEST

TSH = THYROIDEASTIMULIERENDES HORMON

UPDRS = UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

VD = VASKULÄRE DEMENZ

WML = WHITE MATTER LESIONS

WMW-TEST = WILCOXON-MANN-WHITNEY-TEST

ZMA = ZEREBRALE MIKROANGIOPATHIE

1. Einleitung

1. Einleitung

Marklagerläsionen bzw. WML (*White Matter Lesions*) stellen einen häufigen neuroradiologischen Befund dar. Aus diesen Bezeichnungen können jedoch noch keine Rückschlüsse auf Genese und Bedeutung gezogen werden. WML sind im Alter zunehmend häufig, dabei nimmt die Prävalenz von im 4. Lebensjahrzehnt mit 11% auf 83% im 7. Lebensjahrzehnt zu (Fazekas et al. 1998). Sie finden sich bei 20–50% aller Patienten mit ischämischen Insulten und bei 10–20% von Patienten mit Demenzen, ohne dass deren Bedeutung im Entstehen der genannten Erkrankungen vollständig geklärt ist (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Dazu gibt es teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Die mannigfachen Studiendesigns, Definitionen, Auswertungsskalen und Messungen der WML, Patientenkollektive, neuropsychologischen Testungen und *Follow-up*-Zeiträume erschweren eine eindeutige Interpretation der bisherigen Daten.

1.1. Definition der zerebralen Mikroangiopathie

Zerebrale Mikroangiopathien umfassen Erkrankungen der kleinen und kleinsten zerebralen Gefäße, die zu morphologischen Veränderungen der Glia und zu Myelinuntergang durch inkomplette Infarkte in Form von WML oder lakunäre Infarkten sowie bei bestimmten Ätiologien auch zu Blutungen führen. Jellinger (1996) unterschied:

1. die frontalen periventrikulären Kappen als Folge der Störung der ependymalen Zellschicht mit subependymaler Gliose und altersassoziiertem Verlust an Myelin,
2. die punktförmigen Läsionen im tiefen oder subkortikalen Marklager als Folge der perivaskulären Reduktion von Myelin bei verminderter Permeabilität der verdickten Gefäßwände und als erweiterte Virchow-Robin'sche Räume um die Gefäße mit einem Durchmesser von 150 µm von den
3. lakunenförmigen Infarkten durch Verschluss der Gefäße mit einem Durchmesser von 400-1000 µm.

Die Genese ist dabei unterschiedlich, resultiert jedoch mit ähnlichen Gefäßschäden und deren Verschluss zur Folge (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Zerebrale Mikroangiopathien können degenerativ oder nicht-degenerativ sowie sporadisch oder genetisch bedingt sein.

1. Einleitung

1.2 Ätiopathologische Klassifikation der zerebralen Mikroangiopathie (Pantoni 2010)

1.2.1 Typ 1 Degenerative (arteriosklerotische) zerebrale Mikroangiopathie

Die häufigere degenerative Form der zerebralen Mikroangiopathie führt einerseits zu einer diffusen Schädigung der weißen Hirnsubstanz, auch als Leukoaraiose oder subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) bezeichnet, sowie andererseits zu lakunären ischämischen Infarkten, den Status lacunaris (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Sie ist mit zunehmenden Alter und einer arteriellen Hypertonie assoziiert, deswegen von vielen Autoren auch als hypertensive Mikroangiopathie benannt. Weitere Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Lipidstoffwechselstörungen, ApoE-Genotyp $\epsilon 4/4$, Nikotinabusus, COPD sowie Erkrankungen, die zu einer Hyperviskosität des Blutes führen. Die Pathogenese ähnelt der zerebralen Arteriosklerose der großen Gefäße. Histopathologische Charakteristika der degenerativen zerebralen Mikroangiopathie sind Ablagerungen von lipidbeladenen Makrophagen, eine verdickte Gefäßwand, Abbau der Muskelzellen und Hyalinose der Media, fibröse Proliferation der Intima mit Aufsplitterung der Lamina elastica interna mit Blut-Hirn-Schranken-Störungen als Folge, fibröse Proliferation der Adventitia, Vergrößerung der Virchow-Robin'sche-Räume sowie Mikroarteriome mit aufgepfropfter Thrombose bzw. Lipohyalinose der kleinen Gefäße (Nabavi und Ringelstein 2007). Betroffen sind die dünnen und langen Endarterien mit einem Lumendurchmesser von 50-500 μm wie die Aa. Lenticulostriatae und die Rami ad pontem et mesencephalon sowie die Thalamusarterien, die den Hirnstamm, die Basalganglien und das Marklager der Hemisphären versorgen. Die kortexnahen U-Fasern werden hingegen durch die kurzen kortikalen Arteriolen der Hirnoberfläche versorgt und sind wie die Capsula externa und extrema sowie das Corpus callosum nicht betroffen.

1.2.2 Typ 2 Sporadische und hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie

Die zerebrale Amyloidangiopathie ist gekennzeichnet durch kongophile, segmentale Ablagerungen verschiedener Amyloid-Proteine (Amyloidose) in den Gefäßwänden der klein- bis mittelgroßen Arterien, Arteriolen, Kapillaren und selten auch Venen. Dies führt zu Gefäßdilataationen und -ruptionen, Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke und luminalen Okklusionen. Die Folge davon sind rezidivierende, multiple lobäre Blutungen an der Mark-Rinden-Grenze. Im Gegensatz zu den degenerativen Mikroangiopathien, wo eher die tiefen-perforierenden Arterien betroffen sind, überwiegen

1. Einleitung

bei der zerebralen Amyloidangiopathie die oberflächlichen leptomeningealen und kortikalen Arterien. Neben dem β -Amyloid, welches bei der sporadischen und häufigsten genetischen Form beteiligt ist, finden sich in den Ablagerungen auch Cystatin (Acys), Transthyretin (ATTR), Gelsolin (AGel), Prionprotein (APrP) und weitere (Maia et al. 2007). Bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz (AD) liegt häufig auch eine zerebrale Amyloidangiopathie vor und ist meist auch schwerer ausgeprägt (Smith und Greenberg 2009). Ein Risikofaktor dafür ist das Apolipoprotein E Allel ϵ 4 (Maxwell et al. 2011), wobei das ϵ 2-Allel bei AD protektiv wirkt. ApoE4 ist mit erhöhtem Risiko für intrazerebrale Blutungen bei Patienten mit zerebraler Amyloidangiopathie assoziiert (Nicoll et al. 1997). Die wenigen genetischen Varianten werden autosomal-dominant vererbt. Es lassen sich folgende Gendefekte unterscheiden: der Holländische Typ im Amyloid-Percursor-Protein (Levy et al. 1990), der Isländische Typ im Cystatin C (Levy et al. 1989), Britischer Typ im Integral Membrane Protein 2B (Vidal et al. 2009) sowie der Finnische Typ im Gelsolin (Kiuru et al. 1999).

1.2.3 Typ 3 Hereditäre zerebrale Mikroangiopathien

Zerebrale Mikroangiopathien sind zu 10% genetischer Genese und zu 90% erworben (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003).

1.2.3.1 CADASIL

Bei der häufigsten monogenetischen mit zerebralen Ischämien assoziierten Form der zerebralen Mikroangiopathie CADASIL (Cerebral autosomal-dominant arterio-pathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) handelt es sich um eine dominant-vererbte Mutation des NOTCH3-Gens auf dem kurzen Arm des Chromosoms 19. Das NOTCH3-Gen produziert nur in glatten Muskelzellen vorkommende Membranproteine, die an der Zell-Zell-Interaktion beteiligt sind. Die CADASIL ist weltweit verbreitet und in Deutschland bei ca. 200 Familien bekannt (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Die genaue Prävalenz der CADASIL ist unbekannt, da sie vermutlich unterdiagnostiziert wird. In einer Studie in Schottland betrug die Prävalenz der nachgewiesenen Genmutationen 1,98 von 100.000 Erwachsenen, wobei die tatsächliche Prävalenz auf 4,15/100.000 geschätzt wird (Razvi et al. 2005). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch früh auftretende, meist im dritten und vierten Lebensjahrzehnt mit einer Spanne vom 20.-70. Lebensjahr, migräneartige Kopfschmerzen, rezidivierende zerebrale Ischämien, Demenzen, psychiatrische Auffälligkeiten sowie neurologische Symptome wie Bewegungsstörungen, Pseudobulbärparalyse bis hin zum Ko-

1. Einleitung

ma (Chabriat et al. 1995). Der klinischen Symptomatik gehen jedoch bildmorphologische Zeichen in der MRT voraus, welche spätestens bis zum 35. Lebensjahr auftreten (Dichgans et al. 1997). Da die Klinik und die Bildgebung nicht hochsensitiv und spezifisch sind, erfolgt die sichere Diagnose nur durch die Genetik und den elektronenmikroskopischen Nachweis der typischen Gefäßveränderungen in einer Hautbiopsie (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003).

1.2.3.2 CARASIL

Eine weitere seltene genetische Form ist die CARASIL (Cerebral autosomal-recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, Synonym: Maeda-Syndrom). Sie ist im Gegensatz zur CADASIL durch eine rezessiv-vererbte Mutation des HTRA1-Gens bedingt. Sie tritt vor allem überwiegend bei jungen Männern im asiatischen Raum, insbesondere in Japan, auf, wobei eine Familie in Europa bekannt ist (Hara et al. 2009). Klinische Merkmale sind neben der zerebralen Leukoencephalopathie mit Infarkten und Demenz eine Gonarthrose, Alopezie, Lumbago und eine Spondylosis deformans (Nabavi und Ringelstein 2007).

1.2.3.3 M. Fabry

Der M. Fabry ist gekennzeichnet durch einen X-chromosomal-rezessiv-vererbten Mangel an Alpha-Galaktosidase-A, der zur Akkumulation neutraler Glykosphingolipide in den Lysosomen des Endothels der glatten Gefäßwand mit folgender Verdickung und Verlegung des Gefäßlumens führt. Diese Ursache für eine zerebrale Mikroangiopathie gehört damit zu den Speicherkrankheiten der Sphingolipidosen (Desnick et al. 1973). Das klinische Bild ist durch den Befall verschiedener Organe vielfältig. Im Nervensystem sind die peripheren Nerven, Spinalganglien, Stammganglien und multifokal die kleinen zerebralen Gefäße befallen. Männer erkranken meist schon in der Kindheit oder Jugend und haben über Tage anhaltende Akroparästhesien. Weitere Symptome sind Angiokeratoma, eine Hypohidrosis, Erbrechen, Hornhauttrübungen und im Verlauf auftretende zerebrale, kardiale und nephrale Ischämien (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Heterozygote Frauen sind oft asymptomatisch oder erkranken später und weniger schwer. Die Diagnose erfolgt mit Nachweis des Alpha-Galaktosidase-A-Mangels im Plasma oder in Leukozyten, wobei bei heterozygoten Frauen eine genetische Untersuchung nötig ist.

1. Einleitung

1.2.3.4 Weitere hereditäre Formen

Die weiteren Formen sind hier zusammengefasst. Das MELAS-Syndrom (Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) entsteht durch Mutationen der mitochondrialen DNA (Mitochondriopathien) mit in der Folge vergrößerten und veränderten Mitochondrien der Endothelien, Perizyten und glatten Muskelzellen der Kapillaren und kleinen Arterien und wird zu den hereditären zerebralen Mikroangiopathien gezählt. Neben vielen verschiedenen Symptomkomplexen kommt es noch vor dem 4. Lebensjahrzehnt zu rezidivierenden ischämischen Ereignissen, oft initial mit kortikaler Blindheit, migräneartigen Kopfschmerzen, Epilepsien und dementieller Entwicklung (Linn 2011). Andere hereditäre Ursachen für eine zerebrale Mikroangiopathie sind die autosomal dominant erblichen retinozerebralen Vasculopathien HERNS (Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy and Stroke), CRV (Cerebroretinal Vasculopathy) und die HVR (Hereditary Vascular Retinopathy), die alle eine Mutation auf Chromosom 21 gemein haben (Ophoff et al. 2001).

1.2.4 Typ 4 Inflammatorisch und immunologisch bedingte zerebrale Mikroangiopathien

Die heterogene Gruppe der inflammatorisch und immunologisch bedingten zerebralen Mikroangiopathie ist gekennzeichnet durch eine Beteiligung von Entzündungsmechanismen an den pathologischen Veränderungen der Gefäßwände. Sie können isoliert als zerebrale Vaskulitis oder im Rahmen von Systemerkrankungen auftreten. Zu den primären, systemischen Vaskulitiden der kleinen Gefäße gehören die ANCA-assoziierte Wegener-Granulomatose, das Churg-Strauss-Syndrom und die mikroskopische Polyangitis sowie die Immunkomplex-assoziierte kryoglobulinämische Vaskulitis und das Behçet-Syndrom. Beispiel für sekundäre Vaskulitiden wären Autoimmunerkrankungen wie der Systemische Lupus erythematodes, Infektionskrankheiten wie HIV und chronische Hepatitiden, paraneoplastisch sowie toxisch durch Medikamente wie Penicillamin oder Drogen wie Heroin und Kokain bedingt. Klinische meist akut auftretende Symptome sind Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, kognitive Störungen und Wesensänderungen.

1.2.5 Typ 5 Venöse Kollagenosen

Eine weitere Ursache für WML sind die im Alter zunehmenden, jedoch nicht mit einer arteriellen Hypertonie assoziierten periventrikulären venösen Kollagenosen. In einer

1. Einleitung

Studie hatten nachweislich 13 von 20 Patienten, die älter als 60 Jahre waren, eine periventrikuläre venöse Kollagenose. Diejenigen, bei denen diese schwer ausgeprägt war, d.h. 10 von 13 Patienten, hatten auch WML (Moody et al 1995). Man konnte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen WML und venöser Insuffizienz finden (Gao et al. 2007). Es wurde beschrieben, dass Gefäßwandverdickungen mit Lumeneinengung und eventuellem Verschluss der venösen Gefäße als Arteriolen fehlgedeutet wurden (Brown et al. 2009). Durch die kollagenös verdickten, venösen Gefäße wird zusätzlich der Abtransport von Toxinen behindert.

1.2.6 Typ 6 Andere zerebrale Mikroangiopathien

Zu den anderen Formen gehört die Post-Bestrahlung-Angiopathie, die Monate oder Jahre nach Radiotherapie auftritt und durch fibrinöse Nekrose, Gefäßwandverdickungen, Ablagerung von hyalinem Material mit Lumeneinengung und Okklusion gekennzeichnet ist. Neuroradiologisch ist eine diffuse Leukoenzephalopathie sichtbar. Weitere Beispiele wären die Zytostatikaassoziierte zerebrale Mikroangiopathie und die Gefäßveränderungen ohne Amyloidbeteiligung bei der Alzheimer-Demenz.

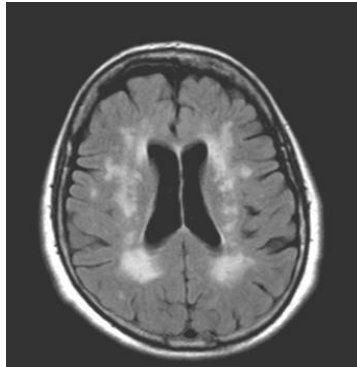
1.3 Bildgebende Diagnostik der zerebralen Mikroangiopathie

Die morphologischen Folgeveränderungen der zerebralen Mikroangiopathie sind in der kranialen Computertomographie (cCT) hypodens und in den T2- und FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery)-Wichtungen der kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT) hyperintens dargestellt. Die cMRT ist die sensitivere (Lopez et al. 1995) und für die Differenzierung besser geeignete Methode (Fazekas et al. 1998). Da in der T2-Wichtung die zerebrospinale Flüssigkeit die höchste Signalintensität hat und WML-Gebiete Regionen mit hohem Wassergehalt sind, können durch Artefakte im periventrikulären Bereich kleine Läsionen nicht erkannt werden. In der FLAIR-Wichtung wird die Signalgebung des Liquors neutralisiert, somit erhöht sich der Kontrast für kleinere Läsionen und wird bevorzugt zur Auswertung verwendet (ABBILDUNG 1). Die WML sind im periventrikulären und tiefen Marklager und im Hirnstamm lokalisiert (Linn 2011). Lakunen und Mikroblutungen finden sich im Thalamus, in den Stammganglien, in der Capsula interna und im Hirnstamm. Für den Nachweis von Mikroblutungen bei der zerebralen Amyloidangiopathie sind die T2*w und SWI (Susceptibility-weighted imaging) bedeutend. Die SWI ist eine 3D-Gradientenecho-Sequenz, bei der durch die unterschiedlichen Suszeptibilitäten der Gewebe venöses Blut, Blutungen und Eisenablagerungen dargestellt werden können. So konnten bei

1. Einleitung

60% der Patienten mit zerebraler Amyloidangiopathie neuroradiologisch Hämosiderinablagerungen nachgewiesen werden, wobei dies bei einigen auch der einzige Befund war (Linn et al. 2010). Frische Hirnläsionen lassen sich mittels Kontrastmittelapplikation von Gadolinium oder in der diffusionsgewichteten MRT abgrenzen (Calli et al. 2003). Bei der CADASIL-Erkrankung sind hyperintense Läsionen in den Temporalpolen in der T2-Wichtung spezifisch, jedoch nicht sensitiv und die subkortikalen U-Fasern sind teilweise beteiligt (Auer et al. 2001). Frühzeichen sind Veränderung in der DTI (Diffusion Tensor Imaging), welche am ehesten mit den exekutiven Dysfunktionen korrelieren (Viswanathan et al. 2010). Des Weiteren sind erweiterte Robin-Virchow-Räume vor allen in den Stammganglien („état criblé“), Mikroblutungen sowie im Verlauf eine Hirnatrophie möglich. Als beste neuroradiologische Spezifität für den M. Fabry hat sich ein vergrößerter Durchmesser der A. basilaris herausgestellt (Fellgiebel et al. 2009). Beim MELAS-Syndrom sind in der T2-, PD- und FLAIR-Wichtung die ödematösen Schwellungen des Kortex, zunächst reversibel, meist parietookzipital, selten auch temporoparietal und in den Basalganglien lokalisiert (Finsterer 2009) sowie hyperintens dargestellt, oft auch mit girlandenförmiger Kontrastmittelaufnahme. Daneben finden sich multifokale Hyperintensitäten im Marklager und in den Basalganglien mit späterer Atrophie des parietookzipitalen Kortex und der Basalganglien (Linn 2011). Typisch für die hereditären retinozerebralen Vaskulopathien sind progressive subkortikale, Kontrastmittel aufnehmende Läsionen mit ödematösem Randsaum, die leicht mit einem Tumor zu verwechseln sind (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Die typischen Lokalisationen der Hyperintensitäten sind in TABELLE 1 zusammengefasst.

ABBILDUNG 1: FLAIR-Aufnahme eines Patienten mit degenerativer zerebraler Mikroangiopathie



fund war (Linn et al. 2010). Frische Hirnläsionen lassen sich mittels Kontrastmittelapplikation von Gadolinium oder in der diffusionsgewichteten MRT abgrenzen (Calli et al. 2003). Bei der CADASIL-Erkrankung sind hyperintense Läsionen in den Temporalpolen in der T2-Wichtung spezifisch, jedoch nicht sensitiv und die subkortikalen U-Fasern sind teilweise beteiligt (Auer et al. 2001). Frühzeichen sind Veränderung in der DTI (Diffusion Tensor Imaging), welche am ehesten mit den exekutiven Dysfunktionen korrelieren

(Viswanathan et al. 2010). Des Weiteren sind erweiterte Robin-Virchow-Räume vor allen in den Stammganglien („état criblé“), Mikroblutungen sowie im Verlauf eine Hirnatrophie möglich. Als beste neuroradiologische Spezifität für den M. Fabry hat sich ein vergrößerter Durchmesser der A. basilaris herausgestellt (Fellgiebel et al. 2009). Beim MELAS-Syndrom sind in der T2-, PD- und FLAIR-Wichtung die ödematösen Schwellungen des Kortex, zunächst reversibel, meist parietookzipital, selten auch temporoparietal und in den Basalganglien lokalisiert (Finsterer 2009) sowie hyperintens dargestellt, oft auch mit girlandenförmiger Kontrastmittelaufnahme. Daneben finden sich multifokale Hyperintensitäten im Marklager und in den Basalganglien mit späterer Atrophie des parietookzipitalen Kortex und der Basalganglien (Linn 2011). Typisch für die hereditären retinozerebralen Vaskulopathien sind progressive subkortikale, Kontrastmittel aufnehmende Läsionen mit ödematösem Randsaum, die leicht mit einem Tumor zu verwechseln sind (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Die typischen Lokalisationen der Hyperintensitäten sind in TABELLE 1 zusammengefasst.

TABELLE 1: Typische Lokalisationen der Hyperintensitäten

Ursache zerebraler Mikroangiopathie	Typische Lokalisation der Hyperintensitäten
Degenerative Mikroangiopathie	periventrikulär, im tiefen Marklager, Hirnstamm
Lakunen/Mikroblutungen	Thalamus, Capsula interna, Stammganglien, Hirnstamm
Zerebrale Amyloidangiopathie	Mikroblutungen in T2*w und SWI
CADASIL	Temporalregion, teilweise subkortikale U-Fasern
M. Fabry	Vergrößerter Durchmesser der A. basilaris
MELAS	Ödematöser Cortex, meist parietookzipital, selten auch temporoparietal und Basalganglien, oft mit girlandenförmiger KM-Aufnahme
Hereditäre retinozerebrale Vaskulopathien	Progressive subkortikale, KM-aufnehmende Läsionen mit ödematösem Randsaum

KM = Kontrastmittel; SWI = Susceptibility-weighted imaging

1. Einleitung

1.4 Klinisches Bild der zerebralen Mikroangiopathie

Das klinische Bild der zerebralen Mikroangiopathie ist geprägt durch Gangstörungen (Baezner et al. 2008), Inkontinenz (Pogessi et al. 2008), kognitive Leistungsabnahme (Garde et al. 2005) und fokale-neurologische Defizite (Pantoni et al. 1995). Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Vorhandensein von bildmorphologischen Korrelaten wurden noch nicht hinreichend untersucht. Die Symptome und deren Verlauf unterscheiden sich jedoch wie in Kapitel 1.2 beschrieben, in den einzelnen ätiopathologischen Typen. Die folgende Beschreibung bezieht sich hauptsächlich auf die degenerative Form. Charakteristisch sind hier ein Erkrankungsbeginn ab dem 50. Lebensjahr, akute oder über Tage dauernde Insulte mit lakunärem Syndrom (rein motorische Hemiparese, Dysarthrie mit Ungeschicklichkeit der Hand, Ataxie mit Hemiparese, rein sensible Hemiparese), parkinsonismusartige, breitbasige und unsichere Gangstörungen und andere extrapyramidale motorische Störungen, Dysarthrie kombiniert mit Spastik und Pyramidenbahnzeichen, Ataxie, langsam progrediente Störungen mentaler und affektiver Fähigkeiten über Jahre mit Interesseneinengung, Initiativmangel, Affektabflachung, Denkverlangsamung sowie leicht- bis mäßiggradige kognitive Störungen (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Neben den kognitiven Störungen wird immer mehr der Zusammenhang von WML mit dysthymen Symptomen diskutiert. Eine Assoziation von schwer ausgeprägten subkortikalen WML mit depressiven Symptomen und einer *late-onset*-Depression wurde beobachtet (de Groot et al. 2000, O'Brien et al. 1996).

1.5 Therapie der zerebralen Mikroangiopathie

Eine spezifische Therapie der morphologischen Korrelate der zerebralen Mikroangiopathie existiert nicht, und die klinischen Folgen lassen sich nur symptomatisch behandeln. Bei der degenerativen zerebralen Mikroangiopathie besteht die Therapie hauptsächlich aus Vermeidung und Reduktion der Risikofaktoren. Darunter ist eine permanente Blutdrucksenkung mit maximalen Werten von 135/85 mmHg, strenge Einstellung des Diabetes mellitus mit HbA_{1c}-Zielwerten unter 6,5%, Behandlung einer Homocysteinämie mit einer Kombinationssubstitution von Folsäure, Vitamin B12 und B6, Nikotinkarenz, Senkung des Fibrinogenspiegels und der Lipide besonders wichtig. Antikoagulanzen wie Marcumar sind auf Grund erhöhter Blutungsneigung kontraindiziert. Als Rezidivprophylaxe ist die Gabe der Thrombozytenaggregationshemmer Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel oder Dipyridamol indiziert, wobei in keiner Stu-

1. Einleitung

die die Wirksamkeit dieser Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie untersucht wurde (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003).

1.6 Differentialdiagnosen der zerebralen Mikroangiopathie

Die rein bildmorphologische Diagnosestellung der zerebralen Mikroangiopathie ist meist schwierig und sollte immer im Zusammenhang mit der Klinik, dem Alter, der Familienanamnese und weiterer Diagnostik wie labor- und liquorchemischen Parametern betrachtet werden. Die sichere ätiopathologische Diagnose kann nur im Rahmen einer Hirnbiopsie gestellt werden. Ein Teil der vielen Differentialdiagnosen mit typischem morphologischem Korrelat in der Bildgebung ist in TABELLE 2 dargestellt.

TABELLE 2: Differentialdiagnosen der zerebralen Mikroangiopathie mit neuroradiologischem Korrelat

Differentialdiagnose	Typisches neuroradiologisches Korrelat
Vaskulär bedingt	- T2, FLAIR-Hyperintensitäten irregulär, meist unscharf begrenzt ¹ - meist supratentorial, ohne Beteiligung des Corpus callosum ¹
Multiple Sklerose	- Ausbreitung auf Corpus callosum, Centrum ovale, Chiasma opticum ² - periventrikulär mit radiärer und fingerförmiger Verteilung ² - infratentorielle Ausbreitung ² - Kontrastmittelaufnahme frischer Herde ²
PML (Progressive multifokale Leukencephalopathie)	- flächig konfluierende und symmetrische Läsionen an der Mark-Rinden-Grenze mit Ausprägung meist nur subkortikal - oft parietookzipital und frontal ³
Leukodystrophien	- posterior betont, großflächig und konfluierend ⁴
Toxisch bedingte Leukencephalopathien	- abhängig von Toxin
Metabolischen Leukencephalopathien	- bilateral, Ausbreitung in Schenkel Capsula interna ¹
Kommunizierender Hydrocephalus und Normaldruckhydrocephalus	- subependymale periventrikuläre WML - Erweiterung der inneren Ventrikel ⁵

¹(Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003); ²(Reimer et al. 2003); ³(Barkhof et al. 2011); ⁴(Kim et al. 1997); ⁵(Berlit 2011)

1.7 Zusammenhang zerebraler Mikroangiopathien und kognitiver Defizite

Alle Formen der zerebralen Mikroangiopathie führen zu Durchblutungsstörungen mit folgender Minderperfusion des betroffenen Hirngewebes und Veränderungen der weißen Substanz, welche im Zusammenhang mit dem Auftreten von Demenzen stehen. Die kognitiven Defizite sind durch Unterbrechung der Fasern zwischen Assoziationszentren erklärbar (Nabavi und Ringelstein 2007), wobei der dementielle Prozess eher langsam voranschreitet (Peters und Dichgans 2010). Die zerebrale Mikroangiopathie ist die häufigste Ursache für vaskuläre Demenzen (Roman et al. 2002), welche die zweithäufigste Ursache für eine Demenz ist (Peters und Dichgans 2010). Auch die rezidivierenden Blutungen bei der zerebralen Amyloidangiopathie führen zu kognitiven Defiziten (Ringelstein und Kuhlenbäumer 2003). Patienten mit lakunären Infarkten und einer Leukoaraiose zeigen dabei eine relativ einheitliche Art von kognitiven Defiziten. Es bestehen vor allem Einschränkungen der exekutiven Funktionen sowie Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit einer relativ geringen Einschrän-

1. Einleitung

kung des Gedächtnisses (Román et al. 2002). Man nimmt an, dass WML auch zu der Entstehung der Alzheimer-Demenz beitragen, wobei Alzheimer-Patienten eine höhere WML-Belastung zeigten als Kontrollen (O'Brien et al. 1996). In vielen Studien wurde eine Assoziation zwischen WML und verschiedenen kognitiven Bereichen beschrieben, wobei die Einschränkungen der psychomotorischen Geschwindigkeit (van den Heuvel et al. 2006) und die frontal exekutiven Funktionen die häufigsten waren (Prins et al. 2005, Bracco et al. 2005, Au et al. 2006). Price et al. (2005) konnten anhand des Schweregrades der WML verschiedene kognitive Profile finden. Dabei zeigten Patienten mit leichter Ausprägung von WML stärkere Einschränkungen des Gedächtnisses und der Sprache im Vergleich zu den exekutiven Funktionen und der Visuokonstruktion. Bei Patienten mit mittlerer WML-Belastung waren die Defizite gleichmäßig verteilt und die Patienten mit schwergradigem WML-Befund hatten stärkere Ausfälle der exekutiven Funktionen und Visuokonstruktion als des Gedächtnisses und der Sprache.

1.8 Bedeutung der zerebralen Mikroangiopathie für die Progression der kognitiven Defizite (aktueller Stand der Forschung)

In vielen Studien wurde ein Zusammenhang der Abnahme der kognitiven Leistung mit der Progression der WML (Longstreth et al. 2005, Schmidt et al. 2005, Garde et al. 2005, van den Heuvel et al. 2006) beobachtet. Studien zeigten, dass WML in Zusammenhang mit dem Auftreten von allen Typen von Demenzen stehen. Dies wurde bei Normalpopulationen (DeBette et al. 2010, Kuller et al. 2003, Prins et al. 2004) sowie bei Risikopopulationen nachgewiesen. So fand man, dass tiefe subkortikale WML bei Patienten mit einem MCI ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz mit einer Odds-Ratio von 7,69 sind (Prasad et al. 2011). Im Gegensatz dazu zeigten DeBette et al. 2007, dass MCI-Patienten vor allem mit periventrikulären WML eine vermehrte kognitive Leistungsabnahme hatten, welche besonders ausgeprägt bei Patienten mit exekutiven Funktionsstörungen bei der Ausgangsuntersuchung waren. Bei Stroke-Patienten wurde jedoch eher ein Zusammenhang zwischen medialer Temporallappenatrophie und Abnahme der kognitiven Leistung gesehen und WML hatten weniger Einfluss auf die kognitive Leistungsabnahme (Firbank et al. 2007). Bei kognitiv Gesunden, welche vaskuläre Vorerkrankungen oder kardiovaskuläre Risikofaktoren vorwiesen, war ein höheres periventrikuläres Ausgangsvolumen der WML mit einer Abnahme der kognitiven Verarbeitungsgeschwin-

1. Einleitung

digkeit über einen Zeitraum von 3 Jahren assoziiert. Jedoch konnte kein Zusammenhang mit der Abnahme der Gedächtnisleistung gefunden werden (Van den Heuvel et al. 2006). Die Beziehung von WML und der Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der exekutiven Funktionen konnte ebenfalls 2005 von Prins et al. auch in Unabhängigkeit von vaskulären Risikofaktoren gezeigt werden. Ein höheres Ausgangsvolumen an WML wurde von Farias et al. (2009) mit einer erhöhten Konversionsrate von MCI zu einer Demenz beobachtet. WML kann somit als ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer Demenz bei MCI-Patienten angesehen werden (Wolf et al. 2000). De Groot et al. beschrieben 2002, dass eine Abnahme der kognitiven Leistung nur in Zusammenhang mit stärker ausgeprägten periventrikulären WML steht, jedoch subkortikale WML keinen Einfluss auf den kognitiven Verlauf haben. Die derzeitigen Veröffentlichungen von longitudinalen *Follow-up*-Untersuchungen, in denen der Zusammenhang der WML-Ausgangslast mit dem kognitiven Verlauf über die Zeit untersucht wurden, um den prädiktiven Wert zu verdeutlichen, sind in **TABELLE 3** zusammengefasst.

TABELLE 3: Überblick der bisherigen Studienergebnisse über den Zusammenhang von WML und Änderungen der kognitiven Leistung

Autor	Anzahl der FU-Probanden	Follow-up in Jahren	Untersuchungskollektive	Ergebnisse
Verdehlo et al. 2010	639	3	LADIS-Studie	+ WML-Schweregrad ist prädiktiver Faktor für kognitive Leistungsabnahme und VD bei gesunden Älteren, für AD nicht
Austrom et al. 1990	26	1,5	Gesunde	+ Probanden mit T2-Hyperintensitäten zeigten im Verlauf eine Abnahme der Leistung im „Digit Symbol Substraction Test“ im Vergleich zu Probanden ohne T2-Hyperintensitäten
Farias et al. 2009	111	2,4	MCI-Patienten	+ höhere Ausgangs-WMH-Volumen waren mit höherer Konversionsrate von MCI zu Demenz assoziiert (HR = 1,23)
Wolf et al. 2000	27	2,24	MCI-Patienten	+ WML sind prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer Demenz bei MCI-Patienten
De Groot et al. 2002	563	8	Rotterdam Scan Study/Zoetermee Study Normalpopulation	+ Schweregrad der periventrikulären WML beeinflusst kognitiven Verlauf - kein Einfluss zwischen subkortikalen WML und kognitiver Leistungsabnahme
Prins et al. 2004	832	5,2	Rotterdam Scan Study Normalpopulation	+ periventrikuläre WML erhöhen Risiko (HR 1,67) für eine Demenz, unabhängig von Risikofaktoren,
Van den Heuvel et al. 2006	554	3	PROSPER Study Nichtdemente mit Vask. Erkrankungen oder cvRF	+ Höhere periventrikuläre WML-Ausgangsvolumen und stärkere Progression korrelieren mit Abnahme kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit, jedoch nicht mit Gedächtnisstörungen
Debette et al. 2007	170	3,8	MCI-Patienten	+ Stärkere Ausprägung von WML, vor allem PVH war assoziiert mit Abnahme kognitiver Leistung (besonders exekutive Funktionen)

MCI = Mild Cognitive Impairment AD= Alzheimer-Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, WML = White matter lesions, WMH= White matter Hyperintensitäten, PVH = Periventrikuläre Hyperintensitäten cvRF = kardiovaskuläre Risikofaktoren; HR = Hazard ratio, FU= Follow-up, LADIS=LeukAriosis and DISability

1.9 Ziele dieser Arbeit

WML stellen ein erhöhtes Risiko für zerebrale Insulte, Demenzen und den Tod dar (Debette et al. 2010). Leider wurde eine Assoziation mit dem kognitiven Verlauf meist

1. Einleitung

nur bei Gesunden oder MCI-Patienten untersucht. Auch wurde der kognitive Verlauf meist im Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Progression der WML überprüft.

In dieser Arbeit werden Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie jeweils mit und ohne kognitive Defizite untersucht. Dabei soll die Frage erörtert werden, ob das Vorhandensein von WML für eine Abnahme der kognitiven Leistung bei dementen und gesunden Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie eine Rolle spielt. Dabei konzentriere ich mich auf folgende Fragen:

1. Zusammenhang der Ausprägung bzw. Verteilung der WML auf Änderungen der kognitiven Leistung bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie mit und ohne dementielle Entwicklung
2. Einfluss des Schweregrades der WML in Zusammenhang mit weiteren Faktoren auf Änderungen in den Neuropsychologischen Testungen
3. Prognostische Aussagekraft der Ausprägung und Verteilung der WML

Mit den Analysen soll die Bedeutung der WML als Risikofaktor für dementielle Entwicklung hervorgehoben werden, um in Zukunft eine bessere Interpretation sowie präventive und therapeutische Maßnahmen bei Befunderhebung ermöglichen zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Methoden

2.1.1 Studiendesign

Die für diese Arbeit verwendeten Daten wurden in der klinischen longitudinalen Studie „Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von liquorchemischen Markern in der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und vaskulärer Demenzen“ erhoben. Für diese Studie wurde am 10.10.2007 sowie mit Ergänzungsantrag mit der Nachuntersuchung am 27.04.2011 der Ethikantrag unter der Nummer 34/09/07 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Jürgen Brockmöller genehmigt.

2.1.2 Studienkriterien

Das Untersuchungskollektiv setzte sich aus stationär aufgenommenen und ambulanten Patienten der Neurologischen, Psychiatrischen und Neurophysiologischen Kliniken der Universitätsmedizin Göttingen sowie aus dem Asklepios-Fachklinikum für Psychiatrie in Göttingen zusammen. Als Einschlusskriterien galten das Vorhandensein von Marklagerläsionen (*White Matter Lesions*) im Sinne einer vaskulären Enzephalopathie nachweislich in der kraniellen Magnetresonanztomographie sowie die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten bzw. deren gesetzlichen Betreuers. Es gab keine Beschränkungen in Bezug auf das Alter und Geschlecht.

Zur *Follow-up*-Untersuchung wurden nur die Patienten kontaktiert, bei denen im Verlauf weiterhin die Ausschlusskriterien nicht vorlagen.

Die Ausschlusskriterien waren stattgehabte zerebralen Ischämie oder Blutung innerhalb der letzten 8 Wochen. Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine akute oder chronische Entzündung oder Neoplasie des Zentralnervensystems (z.B. Multiple Sklerose, Meningitis, Lymphom) bestand oder die kognitiven Beeinträchtigungen anderer Ursachen wahrscheinlicher waren.

Die erhobenen Daten wurden in die speziell für diese Studie entwickelte Datenbank VaskEnz® gespeichert.

2. Material und Methoden

2.1.3 Datenerhebungen

2.1.3.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte durch den Nachweis der *White Matter Lesions* im Sinne einer vaskulären Enzephalopathie in der Präsentation der cMRTs bzw. cCTs durch einen Neuroradiologen während der täglichen Frühkonferenz der neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen. Weiterhin wurden uns Patienten aus den neurologischen, neurophysiologischen und psychiatrischen Stationen 3014, 3012, 3013, 5023, 4095 sowie der jeweiligen Polikliniken der Universitätsmedizin Göttingen und dem Asklepios-Fachklinikum für Psychiatrie in Göttingen durch die dortigen Stationsärzte zugewiesen.

2.1.3.2 Ablauf der Patientenuntersuchung

Anschließend wurden die Patienten über den Hintergrund sowie das Ziel und den Ablauf der Studie mündlich sowie schriftlich (siehe Anhang) aufgeklärt. Nach Beantwortung aller Fragen und Rückversicherung der Bereitschaft zur Teilnahme wurde der um eine Signatur auf der Einwilligungserklärung (siehe Anhang) gebeten. Bei Vorhandensein eines gesetzlichen Betreuers wurde dieser ebenfalls ausführlich über die Studie informiert und dafür angepasste Einwilligungserklärungen (siehe Anhang) verwendet.

In Absprache mit dem Patienten und dem Stationspersonal wurde ein möglichst geeigneter Zeitpunkt für die neuropsychologische Testung vereinbart.

Für die *Follow-up*-Untersuchung nach ca. 3 Jahren wurden für diese Arbeit 88 der eingeschlossenen Patienten mittels eines Anschreibens kontaktiert. Bei positiver Rückmeldung wurde telefonisch ein Termin für eine erneute neuropsychologische Testung vereinbart. Diese konnte bei 20 Studienteilnehmern im Rahmen eines Hausbesuches oder in der Neurologischen Poliklinik der Universitätsmedizin Göttingen stattfinden. Bei 4 Patienten wurde die Nachuntersuchung während eines studienunabhängigen stationären Aufenthaltes durchgeführt.

2.1.3.4 Anamnese und körperliche Untersuchung

Der Ablauf und Umfang der Untersuchungen der Patienten zum Rekrutierungszeitpunkt und bei der *Follow-up*-Untersuchung waren identisch. Unmittelbar bevor der neuropsychologischen Testung wurde die Anamnese des Patienten erhoben. Insbe-

2. Material und Methoden

sondere wurde Wert gelegt auf eventuell vorhandene kognitiven Beeinträchtigungen, kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Gewicht bzw. Body mass index (BMI), Hyperlipidämie, Nikotin- und Alkoholabusus, Zustand nach Insulten, Gerinnungsstörungen sowie neurologischen und vaskulären Vorerkrankungen. Die aktuelle Medikation wurde dokumentiert. Des Weiteren wurde eine Familienanamnese in Bezug auf Demenzen und vaskulären Erkrankungen eruiert. Die Sozialanamnese umfasste das Erfahren des Bildungsstandes mit der Anzahl der Jahre von Schule sowie Ausbildung mit dem höchsten Abschluss und des Berufes sowie den Familienstand. Wenn es möglich war, wurde auch eine Fremdanamnese erhoben, wobei vor allem Auffälligkeiten der Kognition und des Verhaltens sowie die Alltagskompetenz im Vordergrund standen. Fehlende Angaben wie z.B. genaue Medikamentenanamnese wurden aus den Patientenakten übernommen.

Es wurde eine neurologische körperliche Untersuchung durchgeführt mit Prüfung der Hirnnerven, der Motorik, der Reflexe, der Koordination und der Sensibilität. Die Dokumentation des klinischen Bildes der Patienten wurde zusätzlich mit Hilfe von neurologischen Skalen quantifiziert. Folgende neurologische Skalen wurden verwendet.

- UPDRS III (Unified Parkinson Disease Rating Scale)
- Ataxie-Skala nach Klockgether
- Sitting/Standing-Balance-Score
- Timed-up-and-Go-Test (für 3m)
- Hachinski-Ischämie-Score (modifiziert nach Rosen et al. 1980)
- Barthel-Index

2.1.3.5 Ablauf der neuropsychologischen Testung

Im Anschluss an die Anamneseerhebung erfolgte eine ca. 2 Stunden dauernde neuropsychologische Testung. Die Testungen zum Zeitpunkt des Einschlusses erfolgten in einem ruhigen separaten Raum auf Station 3014 oder in der Neurologischen Poliklinik der Universitätsmedizin Göttingen. Die *Follow-up*-Testungen fanden bei 12 Patienten in häuslicher Umgebung statt, wobei auch hier auf eine ruhige Umgebung geachtet wurde. Ein kleinerer Teil der Nachuntersuchungen wurden in den Räumlichkeiten der Erstuntersuchung vollzogen. Bei vorhandenen sensorischen Störungen musste das entsprechende Hilfsgerät wie Brille oder Hörgerät benutzt werden.

2. Material und Methoden

Es wurden die entsprechenden Instruktionen für die jeweiligen Tests gegeben und es wurde erst begonnen, wenn das sichere Verständnis der Patienten über deren Aufgaben vorhanden war. Für die Studie wurde eine spezielle Testbatterie mit den folgenden Tests zusammengestellt: Mini-Mental-Status-Test (MMST), Uhrentest nach Shulman, CLOX 1 und 2, Trail-Making-Test (TMT) A und B, Boston-Naming-Test, Regensburger Wortflüssigkeitstest, Demtect, CAMCOG, Hamilton Depression Scale, Frontal Behaviour Inventory (FBI). Es wurden die gleichen Testverfahren in der Erst- und Follow-up-Untersuchung verwendet, obwohl einige Tests wie die Trail-Making-Tests erst im Laufe der Studie integriert wurden.

2.1.3.6 Bildgebende Verfahren

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes eine kraniale Magnetresonanztomographie in der Neuroradiologie der Universitätsmedizin Göttingen. Bei dem dortigen Gerät handelt es sich um eine 3-Tesla-MRT der Fa Siemens. Die Auswertung erfolgte durch den unabhängigen, erfahrenen Neuroradiologen Dr. Carlos Romero aus dem Institute for Neurological Research, FLENI, Buenos Aires, dem die Anamnese, Klinik und Diagnosen der Patienten unbekannt waren. Die Aufnahmen bestanden aus axialen T2- und FLAIR- („Fluid Attenuating Inversion Recovery“) gewichteten Sequenzen mit einer Schichtdicke von 6 mm und 3-10mm bei den axialen CT-Bildern. Die folgenden MRT-Protokolle wurden zur Befundung verwendet:

- Visual rating scale of signal hyperintensities nach Scheltens et al., 1993 (Scheltens-Skala)
- „Age related white matter changes rating scale“ nach Wahlund et al., 2001 (ARWMC)

Auf Grund von Kontraindikationen der cMRT wie ein vorhandener Herzschrittmacher oder Metallimplantate wurde nur eine cCT angefertigt. Der Studieneinschluss erfolgte bei wenigen Patienten mit nur angefertigter cCT. Unter dem *Follow-up*-Patientenkollektiv befanden sich 3 Patienten, bei denen nur eine cCT angefertigt wurde.

2.1.3.7 Liquordiagnostik

Wurde bei den Patienten zu diagnostischen Zwecken vor der Erstuntersuchung Liquor gewonnen, wurden davon ca. 1000 µl für das Labor der Prionforschungsgruppe des Nationalen Referenzzentrums für die Surveillance Transmissibler Spongiformer

2. Material und Methoden

Encephalopathien der Universitätsmedizin Göttingen bei – 80°C asserviert. Dokumentiert wurden folgende Werte:

- Gesamtprotein, Zellzahl, Q-Albumin
- Tau, p-Tau
- A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, A β -Ratio
- NSE, S100b

Die stationär angeforderten Parameter wurden im Neurochemischen Labor der Universitätsmedizin Göttingen bestimmt. Die Zellzahl wurde in einer Fuchs-Rosenthal-Zählkammer ausgezählt, Gesamtprotein und Albumin wurden nephelometrisch nach Reiber (Reiber und Peter 2001) gemessen. Der quantitative Nachweis der Demenzmarker erfolgte mittels ELISA mit folgenden Testkits : Tau mit INNOTEST® hTAU Ag, Innogenetics, Ghent, Belgium mit einer Nachweisgrenze von 60pg/ml, das p-Tau mit INNOTEST® PHOSPHO-TAU(181P), Innogenetics, Ghent, Belgium), das A β ₁₋₄₂ mit INNOTEST® β -AMYLOID(1-42) Innogenetics, Ghent, Belgium mit einer Nachweisgrenze von 50pg/ml sowie das A β ₁₋₄₀ mit Human Amyloid β ; (1-40) ELISA, IBL International GmbH, Japan (range 7.81 - 500 pg/mL). Fehlende Werte wurden im Labor der Prionforschungsgruppe nachbestimmt.

2.1.3.8 Blutanalysen

Bei vorhandener separater Einwilligungserklärung wurde den Patienten venöses Blut aus einem der Cubitalgefäße entnommen. Die Blutproben bestanden aus 1x 9 ml Serum-, 2x 3ml Citrat-, 2x 9 ml und 2x 2,7 ml EDTA-Röhrchen. Es wurden daraus genetische Untersuchungen wie die Bestimmung des Codons 129 und des ApoE-Genotyps angefertigt, welche bei Wunsch dem Patienten mitgeteilt wurde. Nicht zusätzlich bestimmt, jedoch dokumentiert wurden die eventuell stationär bzw. ambulant erhobenen Labordaten wie HbA1c, Gesamtcholesterin, LDL, HDL, Triglyzeride, Harnsäure, Homocystein, TSH, T3, T4, APC-Resistenz, Rheumaserologie, Antiphospholipid-Antikörper, Folsäure sowie Vitamin B12.

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurde bei Zustimmung des Patienten bzw. deren gesetzlichen Betreuer erneut Blut entnommen. Das Vorgehen entsprach dem der Erstuntersuchung.

2.2 Materialien

2.2.1 Neuropsychologisches Testinstrumentarium

Die oben aufgeführten und in diesem Kapitel genauer erläuterten Testungen wurden auf Grund der aktuellen Studienlage für Diagnostik von vaskulärer Enzephalopathie bzw. zur Detektion von subkortikalen kognitiven Defiziten bzw. kognitive Defizite nach zerebralen Ischämien gewählt.

2.2.1.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-State-Test (Mini Mental State Examination = MMSE im englischsprachigen Raum) von Folstein et al. 1975 entwickelt. Er ist ein einfacher und mittlerweile meistverbreiteter Screening- und Verlaufsbeurteilungs-Test. Dieser überprüft mit 20 Fragen und Aufgaben die kognitiven Bereiche wie zeitliche und örtliche Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechnen, Gedächtnis, Sprache und Sprachverständnis, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxis. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 30. Ein Ergebnis unter 25 Punkten weist im Allgemeinen auf kognitive Defizite hin. Bei Punkten zwischen 10 und 20 Punkten geht man von einer mittelschweren Demenz sowie bei unter 10 Punkten von einer schweren kognitiven Störung aus, wobei es unterschiedliche Annahmen über die Punktgrenzen gibt. Der MMST eignet sich nicht zur Frühdiagnostik von kognitiven Defiziten und dient nicht zur Unterscheidung der verschiedenen Demenzformen.

2.2.1.2 Uhrentest nach Shulman

Uhrentests sind ebenso weit verbreitete einfache Schnell-Screening-Untersuchungen zur Prüfung der Visuokonstruktion. Des Weiteren dient er zur Erkennung von Defiziten in den exekutiven Funktionen (Royall et al. 1998 und 1999, Libon et al. 1993, Juby et al. 2002). Studien zeigten auch eine signifikante Korrelation mit semantischen und sprachlichen Tests (Cahn-Weiner et al. 1999) sowie mit traditionellen kognitiven Testungen zur Unterscheidung von gesunden und älteren Patienten (Royall et al. 1998). Die für diese Arbeit verwendete Variante der vielen Uhrentests wurde von Shulman et al. 1986 entwickelt und 1993 modifiziert. Da dieser Test in unserer Testbatterie mit dem CLOX 1 und 2 (siehe Kapitel 2.4.1.3) kombiniert wurde, entsprachen die genauen Anweisungen des CLOX 1 Testes. Im CLOX 1 wird der Patient gebeten, frei eine Uhr mit festgelegter Uhrzeit auf der Rückseite des Testblattes zu zeichnen. Der Patient erhält die Instruktion: „Zeichnen Sie bitte eine Uhr mit

2. Material und Methoden

der Uhrzeit 1 Uhr 45 bzw. Viertel vor Zwei. Setzen Sie die Zeiger und Zahlen, damit ein Kind die Uhr lesen könnte.“. Diese Instruktion kann mehrmals wiederholt werden, bis der Patient die Aufgabe verstanden hat. Wenn der Patient angefangen hat, ist keine weitere Hilfe erlaubt. Die Auswertung nach Shulman erfolgte mittels eines Punktesystems von 1 bis 6, wobei die 1 einer perfekten Darstellung der Uhr entspricht und eine Punktzahl von 6 keinerlei Darstellung der Uhr entspricht (genaue Auswertung siehe Anhang). Ab einem Score von größer gleich 3, ist das Ergebnis als pathologisch anzusehen.

2.2.1.3 CLOX 1 und 2

Der CLOX-Test (Executive Clock Drawing Test) ist eine weitere Variante der Uhrentests. Er wird unterteilt in CLOX 1 und CLOX 2. Er wurde entwickelt um den exekutiven Anteil des Zeichnens einer Uhr von den nichtexekutiven konstruktiven Störungen zu differenzieren. Im CLOX 1 entsprechen die Anweisungen wie im Uhrentest nach Shulman (siehe Kapitel 2.4.1.2) Der CLOX-2-Test ist eine Kopieraufgabe. Der Untersucher lässt den Patienten beobachten, wie er eine Uhr mit der Uhrzeit 1 Uhr 45 in den schon bestehenden Kreis auf der Vorderseite des Testblattes zeichnet. Dabei werden die Zahlen 12, 6, 3 und 9 zuerst gesetzt und die Zeiger als Pfeile dargestellt. Danach wird der Patient gebeten die Uhr des Untersuchers zu kopieren. Die Ergebnisse werden mittels einer Tabelle ausgewertet (siehe Anhang). Die maximal erreichbare Punkte im CLOX 1 sowohl auch CLOX 2 sind 15. Je niedriger die erreichte Punktzahl, desto schwerer ist die kognitive Beeinträchtigung. Der Cut-off Wert im CLOX 1 liegt bei 10 Punkten und im CLOX 2 bei 12 Punkten (Royall et al. 1998). Der angenommene Unterschied zwischen CLOX 1 und CLOX 2 ist die spezifische Einbringung der exekutiven Kontrolle gegenüber der visuo-räumliche Konstruktion des CLOX 1 Testes. Patienten mit Alzheimer-Demenz erreichen eine niedrige Punktzahl in beiden Tests. Wobei Patienten mit nichtkortikalen Störungen nur eine erniedrigte Punktzahl im CLOX 1 haben bei normalem Testergebnis im CLOX 2 (Royall et al. 1998). Die exekutiven Funktionseinschränkungen kann mittels der Differenz der beiden Testungen CLOX 2-1 verdeutlicht werden (De Jager et al. 2003).

2.2.1.4 Trail-Making-Test (TMT) A und B

Ein weiterer Test zur Detektion von exekutiven Funktionsstörungen sind die Trail-Making-Tests. Diese sind ebenfalls weit verbreitet und wurden 1944 ursprünglich als Bestandteil der „Army Individual Test of General Ability“ Batterie entwickelt und die

2. Material und Methoden

hier verwendete Version geht auf Reitan et al. 1958 zurück. Die Tests unterteilen sich in die zwei Teile Trail-Making-Tests A und B, welche hintereinander ausgeführt werden. Im Trail-Making-Test A muss der Patient auf einer DIN-A4 Seite Kreise mit den Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge mit der kleinsten beginnend mittels Linien möglichst ohne Unterbrechungen verbinden. Dabei wird die Zeit gestoppt. Im zweiten Teil B müssen Zahlen von 1 bis 13 und Buchstaben von A bis L abwechselnd (1-A-2-B-3-C usw.) mit der kleinsten Zahl beginnend, wieder in der aufsteigenden Reihenfolge, verbunden werden. Auch hier unter der Messung der Zeit, dabei gibt es ein Zeitmaximum von 240 Sekunden für Test A und 300 Sekunden für den Test B. Bei Fehlern wird der Proband gleich darauf hingewiesen, so dass die richtige Reihenfolge weiter bestehen kann. Mittels beider Testteile kann die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und Flexibilität, die Aufmerksamkeit, das Arbeitsgedächtnis sowie die visuomotorische Suchgeschwindigkeit gemessen werden.

2.2.1.5 Boston-Naming-Test

Bei dem für diese Studie verwendete, ursprünglich 1983 von Kaplan et al. entwickelte, Boston-Naming-Test handelt es sich um eine modifizierte Kurzversion aus der CERAD-Testbatterie (Consortium to Establish a Registry in Alzheimer disease). Hierbei werden dem Patienten 15 Strichzeichnungen von jeweils 5 häufigen, mittelhäufigen und seltenen Gegenständen (siehe Anhang) gezeigt, welche er benennen muss. Pro richtig genannten Begriff wird ein Punkt vergeben. Somit sind die höchst erreichbare Punktzahl 15 Punkte. Der Test dient zur Überprüfung der Fähigkeit zur Wortbenennung und soll Wortfindungsstörungen detektieren.

2.2.1.6 Phonematische Wortflüssigkeit – K-Wörter in 60 Sekunden

Zur Erfassung der lexikalischen bzw. phonematischen Wortflüssigkeit wurde hier eine Teilaufgabe der von Aschenbrenner et al. (2000) entwickelte Regensburger Wortflüssigkeit Test verwendet. Hierbei wird der Patient gebeten innerhalb 60 Sekunden Wörter mit dem gleichen Anfangsbuchstaben aufzuzählen, wobei Eigennamen und doppelt genannte Wörter nicht gewertet werden. In unseren Studientestungen wurde der Test mit dem Buchstaben K durchgeführt und die Anzahl der richtig genannten Wörter dokumentiert. Die Wortflüssigkeit ist ebenfalls ein Maß für kognitive Flexibilität und für die exekutiven Funktionen.

2. Material und Methoden

2.2.1.7 Semantische Wortflüssigkeit – Tiere in 60 Sekunden

Für die Prüfung der semantischen Wortflüssigkeit wird der Patient aufgefordert, so viele Tiere wie möglich innerhalb 60 Sekunden aufzuzählen, wobei die Anzahl gewertet wird. Dieser Test wird im Rahmen der CAMCOG-Testbatterie durchgeführt.

2.2.1.8 Demtect

Der Demtect (Demenz-Detektion) wurde 2000 von Calabrese, Kessler und Kalbe entwickelt um frühe Demenzformen bzw. ein Mild Cognitive Impairment zu erkennen. Mittels eines Interviews werden die Bereiche verbales Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität sowie exekutive Funktionen überprüft. Er besteht aus 5 Aufgaben mit zweimaligen Vorlesen und jeweiligen Abrufen einer Wortliste, Zahlen umwandeln, Aufzählen von Dingen innerhalb 60 Sekunden, die man in einem Supermarkt kaufen kann, rückwärts Wiederholen einer Zahlenfolge sowie verspätetes Abrufen der Wortliste. Die einzelnen Ergebnisse werden, jeweils getrennt für unter und über 60-Jährige, umcodiert. Die maximal erreichbare Punktzahl sind danach 18 Punkte. In der Auswertung entspricht 13-18 Punkte einer altersgemäßen kognitiven Leistung, 9-12 Punkte einem Mild Cognitive Impairment und einer Punktzahl kleiner 9 einer Demenz.

2.2.1.9 CAMCOG

Der CAMCOG (Cambridge Cognition Examination) ist ein Teil des Cambridge Examination for Mental Disorders of the elderly (CAMDEX), die eine standardisierte Testbatterie zur Einschätzung des Schweregrades einer dementiellen Erkrankung ist. Diese Testung wurde vor allem für die Erkennung von Demenzen im frühen Stadium und ursprünglich für primär degenerative Demenzen entwickelt. Die hier verwendete, um zwei Aufgaben erweiterte Variante CAMCOG-R (nach Roth et al. 1999) prüft den Bereich der exekutiven Funktionen. Die einzelnen 67 Aufgaben mit maximal erreichbaren 105 Gesamtpunkten beinhalten Fragen und Aufgaben zur Überprüfung folgender kognitiven Domänen: zeitliche und örtliche Orientierung, Sprache mit den Unterbereichen Sprachverständnis und Ausdrucksvermögen, Gedächtnis mit Lerngedächtnis, Kurzzeitgedächtnis sowie Altgedächtnis, Aufmerksamkeit und Rechnen, Praxis mit Zeichnen, Kopieren und ausführenden Handlungen, Abstraktes Denken, visuelle und taktile Wahrnehmung. In verschiedenen Studien wurde die Punktzahl von über 80 nach Roth et al. (1986) als Unterscheidung von Gesunden und Demenzen als befriedigend angesehen. Eine Punktzahl über 100 ist selten. Bei Patienten mit

2. Material und Methoden

einem MMST von 29-30 Punkten liegt der Punktebereich im CAMCOG zwischen 80 und 102 Punkten (Huppert et al. 1995). Separat werden die Leistungen der exekutiven Funktionen mit maximal erreichbaren und bestem Ergebnis entsprechenden 28 Punkten bewertet. Die Einzelaufgaben dafür sind die semantische Wortflüssigkeit (Tiere/60 Sekunden), Abstraktion (Gemeinsamkeiten zweier Dinge), Ideenflüssigkeit (Tätigkeiten mit einer Flasche/90 Sekunden) sowie visuelles logisches Denken.

2.2.1.10 Hamilton Depression Scale

Da dysthyme Symptome auch zu kognitiven Einschränkungen oder zu einer sogenannten Pseudodemenz führen können, wurde eine Skala zur Erfassung depressiver Symptome in die Testbatterie integriert. Die hier verwendete Depression-Skala nach Hamilton et al. von 1960 ist zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression entwickelt worden. Es wurde die deutsche Version der Hamilton-Depression-Scale mit 21 Items mit der maximalen Punktzahl von 64 verwendet. Mittels einer Punkteskala beurteilt der Untersucher das Ausmaß typischer depressiver Symptome wie depressive Verstimmung, Schuldgefühle, Selbstmordgefährdung, Ein- und Durchschlafstörungen, frühzeitiges Erwachen, Arbeitsverhalten, Depressive Hemmung, Erregung, Angst (psychisch und somatisch), gastrointestinale und allgemein körperliche Beschwerden, Genitalsymptome, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Krankheitseinsicht, Tageszeitenschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome durch ein Interview. Jedes Item ist mit einer drei- bzw. fünfstufigen Skala zu beantworten, wobei ein höherer Wert einer stärkeren Ausprägung entspricht. Ergebnisse mit kleiner als 7 Punkten erwiesen sich als unauffällig. Ab einer Gesamtpunktzahl von 7 Punkten kann man von einer leichten Depression ausgehen. Das Ergebnis zwischen 18 bis 24 Punkten entspricht einer ausgeprägten Depression und gilt somit als auffällig. Bei Werten größer 24 Punkten ist von einer schweren Depression auszugehen.

2.2.1.11 Frontal Behavioral Inventory (FBI)

Der Frontal Behavioral Inventory (FBI) ist ein von Kertesz et al. 1997 entwickelte Fremdanamnesebogen, der mit 24 Fragen typische Verhaltensänderungen bei Frontotemporalen Demenz wie z.B. Apathie, affektive Verflachung oder Enthemmungsercheinungen erfassen soll. Wenn es möglich war, wurde dieser Test mit einem Angehörigen durchgeführt. Die 24 Fragen (siehe Anhang) wurden mit einer Punkteskala von 0 bis 3 bewertet, wobei 0 kein und 3 schwer und meistens zutreffend bedeutet.

2. Material und Methoden

Ab einer Gesamtpunktzahl von über 30 Punkten kann man von einer Frontallappenschädigung als Abgrenzung zu einer Alzheimer-Demenz ausgehen.

2.2.2 Neurologische Skalen

2.2.2.1 UPDRS III (Unified Parkinson's disease rating scale)

Die Unified Parkinson's disease rating scale wurde erstmals 1987 von Fahn et al. veröffentlicht und ist heute eine weit verbreitetes Instrument bei Parkinson Erkrankungen. Der hier verwendete 3. Teil der 6-teiligen Originalversion bezieht sich auf die motorische Untersuchung. Die UPDRS III besteht aus 8 Items, die Symptome bezüglich Sprache, Gesichtsausdruck, Ruhetremor, Aktions- oder Haltetremor der Hände, Rigidität der jeweiligen Extremität, Fingerklopfen, Handbewegungen, rasch wechselnde Bewegung der Hände, Agilität der Beine, Aufstehen vom Stuhl, Haltung, Gang, Haltungsinstabilität sowie Bradykinese und Hypokinese des Körpers mittels 0 bis 4 Punkten beurteilt, wobei 4 Punkte dem höchsten Schweregrad entspricht. Die maximale Punktzahl ist 108.

2.2.2.2 Ataxieskala nach Klockgether

Diese Skala zur Erfassung des Schweregrades einer Ataxie wurde 1990 von Klockgether et al. entwickelt. Sie besteht aus den 7 Symptomen Gangataxie, Standataxie, Ataxie der oberen Extremität, Ataxie der unteren Extremität, Dysdiadochokinese, Intensionstremor und Dysarthrie. Diese werden jeweils mit 0 bis 5 Punkten bewertet, wobei 0 Punkte abwesende Symptomatik und 5 Punkte maximale Ausprägung entsprechen. Die maximale Summe beträgt 35 Punkte.

2.2.2.3 Sitting- und Standing-Balance-Score

Der Sitting-Balance-Score nach Sandin und Smith (1990) ist ein weniger als 5 Minuten dauernde Testung, die zur Einschätzung des Gleichgewichts im Sitzen entwickelt worden. Bei diesem Test sollte der Patient frei und ohne Unterstützung auf der Bettkante oder Stuhl für mindestens 15 Sekunden auch unter Anstoßen von allen Seiten durch den Untersucher sitzen bleiben können. Es werden dafür 1 bis 4 Punkte vergeben, wobei 4 Punkte ein normales Ergebnis und 1 Punkt einer Unfähigkeit, eine feste Position beizubehalten entspricht (siehe Anhang). Der Standing-Balance-Score ist parallel dazu zur Überprüfung des Gleichgewichtes im Stehen. Dieser dauert ca. 2 Minuten und der Patient wird gebeten 30 Sekunden mit geschlossenen Beinen ohne Hilfsmittel zu stehen. Die Bewertung erfolgt von 0 bis 4 Punkten, wobei für 4 Punkte

2. Material und Methoden

ein aufrechtes Stehen mit geschlossenen Beinen länger als 30 Sekunden erfüllt sein muss (siehe Anhang). Ein komplettes Unvermögen, auf beiden Füßen zu stehen werden mit 0 Punkten bewertet.

2.2.2.4 Hachinski-Test (modifiziert nach Rosen et al. 1980)

Der hier verwendete Ischämie Test nach Rosen et al. von 1980 ist eine modifizierte Form des 1975 entwickelten Hachinski-Scores. Er dient zur Unterscheidung von primär degenerativen Demenzen wie die Alzheimer-Demenz von vaskulären Demenzen bzw. Multiinfarktdemenzen und Mischdemenzen. Die 8 Items beinhalten Merkmale, die an vaskulären Demenzen orientiert sind. Beispiele sind plötzlicher Beginn, schrittweise Verschlechterung, arterielle Hypertonie oder stattgehabte Insulte, wo bei Vorhandensein jeweils ein Punkt vergeben wird. Ergebnisse von bis zu 3 Punkten lassen auf eine primär degenerative Demenz wie M. Alzheimer schließen. Mehr als 3 Punkte weist auf eine Mischdemenz hin. Je höher die Punktzahl lässt eine Demenz vom vaskulären Typ vermuten bei maximal erreichbaren 12 Punkten.

2.2.2.5 Barthel-Index

Ein Test zur Beurteilung der Selbstständigkeit in Alltagsaktivitäten ist der 1965 von Marhony und Barthel entwickelte Barthel-Index. Es werden mittels 10 Items die Kriterien wie Nahrungsaufnahme, Körperpflege, Stuhl- und Harnkontrolle und Mobilität beurteilt. Die maximal erreichbaren 100 Punkte entsprechen einer Selbstständigkeit in der Durchführung dieser Aktivitäten, wobei dies nicht bedeutet, dass der Patient alleine leben kann.

2.2.2.6 Gehstreckentest „Timed-up and go“

Eine weitere und einfache Methode zur Beurteilung der Mobilität sind Gehstreckentests. Der in der Studie verwendete Gehstreckentest "Timed-up and go" umfasste das Aufstehen vom Stuhl, eine Gehstrecke von 3 Meter, Zurückkehren zum Stuhl und zum Schluss wieder Hinsetzen. Hilfsmittel wie Gehstock oder Rollator sind währenddessen erlaubt. Dabei wird die Zeit gemessen. Eine normale mobile Alltagsfähigkeit des Patienten besteht bei einer Zeit von weniger 10 Sekunden. Bei Ergebnissen zwischen 11 und 19 Sekunden ist eine geringe Mobilitätseinschränkung vorhanden, die jedoch noch nicht Alltagsrelevant ist. Bei 20 bis 29 Sekunden ist eine relevante Behinderung da, die abgeklärt werden sollte. Ab 30 Sekunden geht man von einer ausgeprägten Mobilitätseinschränkung aus.

2. Material und Methoden

2.2.3 Neuroradiologische Skalen

Für die Quantifizierung der *White Matter Lesions* wurden die Skala nach Scheltens et al. 1993 und die „Age-related White matter changes Skala“ nach Wahlund et al (2001) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit T2- oder FLAIR-gewichteten Sequenzen. Bei nur vorhandenen CT-Aufnahmen wurde nur die ARWMC nach Wahlund et al. angewandt.

2.2.3.1 Scheltens-Skala

Bei der „Visual rating scale nach Scheltens et al. 1993“ (in der Arbeit als Scheltens-Skala benannt) handelt es sich um eine semiquantitative, ordinale Beurteilungsskala der *White Matter Lesions* auf kranialen MRT-Aufnahmen. Vorteile dieser Skala sind die Unterscheidung von periventrikulären Hyperintensitäten und denen der tiefen weißen Substanz, der Einbezug von vielen anatomischen Regionen sowie eine nachgewiesene gute Reliabilität (Scheltens et al. 1998). Es werden jeweils getrennt Punkte für die 4 Bereiche periventrikuläre und tiefe Marklagerhyperintensitäten, Basalganglien sowie infratentorielle Gebiete vergeben (TABELLE 4):

TABELLE 4: Scheltens-Skala

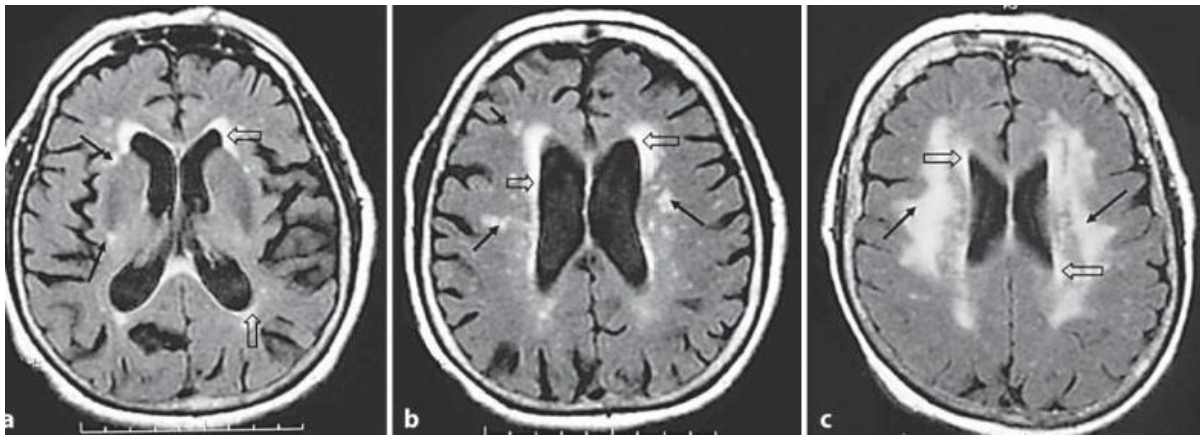
Scheltens-Skala (0-84)	Periventrikulär (0-6)	Basalganglien (0-30)	Marklager (0-24)	Infratentoriell (0-24)
Anatomische Bereiche	- frontal - okzipital - lateral	- Nucleus Caudatus - Putamen - Globus pallidus - Thalamus - Capsula interna	- frontal - parietal - okzipital - temporal	- Cerebellum - Mesencephalon - Pons - Medulla oblongata
Bewertung	0 = keine Läsionen 1 = Läsionen <5mm 2 Läsionen 6-10mm	0 = keine Läsion; 1 = Läsionen <3mm, N<5; 2 = Läsionen <3mm, N >6 ; 3 = Läsionen 4-10mm, N<5 ; 4 = Läsionen 4-10mm, N>6; 5 = Läsionen>11mm; 6 = konfluierende Läsionen		

N = Anzahl

Zur Verdeutlichung sind die Unterschiede zwischen WML periventrikulär und im tiefen Marklager in ABBILDUNG 2 dargestellt.

2. Material und Methoden

ABBILDUNG 2: Beispiele für periventrikuläre WML (offene Pfeile) und WML im tiefen Marklager (schwarze Pfeile).



QUELLE: VAN HARTEN B, OOSTERMAN JM, POTTER VAN LOON BJ, SCHELTENS P, WEINSTEIN HC (2007): BRAIN LESIONS ON MRI IN ELDERLY PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. EUR NEUROL. 57(2): 70-4

2.2.3.2 „Age-related White Matter Changes Rating Scale“ (ARWMC) nach Wahlund et al. 2001

Im Unterschied zur Skala nach Scheltens et al. 1993 kann man die „Age-related White Matter Changes Rating Scale“ auf cMRT und cCT anwenden. Ein weiterer Vorteil ist, dass zwischen der rechten und linken Hemisphäre differenziert wird. Im Vergleich zur Scheltens-Skala ist die ARWMC leichter anzuwenden, ist jedoch auch weniger anatomisch distinktiv, so wird nicht zwischen periventrikulärem und tiefem Marklager, den einzelnen Basalganglien und infratentoriellen Bereichen unterschieden (TABELLE 5).

TABELLE 5: ARWMC-Skala

ARWMC-Skala (0-30)	Lobär (0-18)	Infratentoriell (0-6)	Basalganglien (0-6)
Anatomische Bereiche	- frontal rechts - frontal links - parieto-okzipital rechts - parieto-okzipital links - temporal rechts - temporal links	- rechts - links	- rechts - links
Bewertung	0 = keine Läsionen; 1 = fokale Läsionen \geq 5 mm; 2 = beginnende Konfluenz der Läsionen; 3 = diffuse Einbeziehung der Region		0 = keine Läsionen; 1 = 1 fokale Läsion \geq 5mm; 2 = $>$ 1 fokale Läsion; 3 = konfluierende Läsionen

2.3 Kriterien für Einteilung der Untersuchungsgruppe

Für die endgültige Analyse wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen unterteilt, wobei nach den Ergebnissen der Initialuntersuchung stratifiziert wurde.

- Kriterien **Gruppe 1:** WML – ohne kognitive Einschränkungen
 - MRT-Skalen nach Scheltens und/oder Wahlund $>$ 0 Summenpunkte
 - Mini-Mental-Status-Test Ergebnis \geq 27 Punkte
- Kriterien **Gruppe 2:** WML + mit kognitiven Einschränkungen
 - MRT-Skalen nach Scheltens und/oder Wahlund $>$ 0 Summenpunkte

2. Material und Methoden

- Mini-Mental-Status-Test Ergebnis ≤ 26 Punkte

2.4 Statistische Auswertung

Die Unterstützung bei der Auswahl der statistischen Tests übernahm ein Mitarbeiter der Biometrischen Statistik der Georg-August-Universität Göttingen (Hans-Joachim Helms).

Die deskriptiv- und inferenzstatistischen Berechnungen der Daten erfolgten mit dem Computerprogramm SPSS (Statistical Product and Service Solution), deutsche Version 19 für Windows. Diagramme wurden mit Hilfe von Microsoft Excel® erstellt.

Für die deskriptive Analyse des Patientenkollektivs wurden das Alter, die Ausbildungsjahre, die Liquorparameter, WML-Skalen, neuropsychologische Testungen und neurologische Skalen auf Median, Minimum und Maximum durchgeführt. Das Geschlecht, die kardio-/zerebrovaskulären Risikofaktoren sowie der Genotyp ApoE wurden als Häufigkeiten angegeben.

Für die Untersuchung der signifikanten Unterschiede in Bezug auf neuropsychologische Testungen, neurologische und neuroradiologischen Skalen sowie Liquorparameter wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Häufigkeiten des Geschlechtes und der kardio-/zerebrovaskulären Risikofaktoren werden durch den χ^2 -Test mit zweiseitiger exakter Signifikanz nach Fischer berechnet. Die Korrelationen der einzelnen Parameter wurden mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendalls Tau-b durchgeführt. Für die Bestimmung der geschätzten Hazard Ratios wurde das COX-proportionale Hazard Regressions-Modell angewendet. Dabei wurde als Zeiteinheit bis Eintreffen des Ereignisses das Intervall zwischen den beiden Testungen gewählt. Das Signifikanzniveau wurde für alle Ergebnisse mit $\alpha < 0,05$ definiert.

Es war jedoch nicht möglich alle Parameter bei jedem Patienten zu bestimmen. Dies wird in den jeweiligen Ergebniskapiteln angemerkt bzw. in den Ergebnistabellen gekennzeichnet.

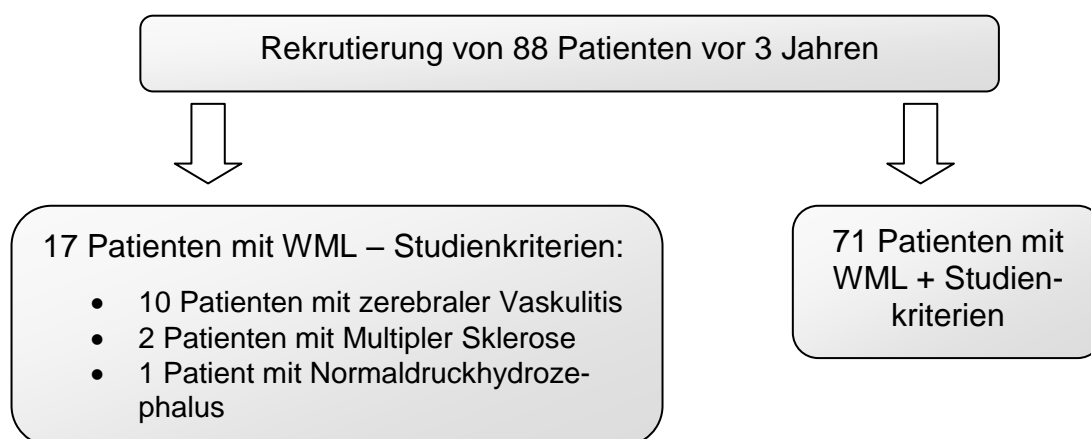
3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

In diesem Kapitel wird zunächst das Gesamtkollektiv bei Einschluss jeweils in Bezug auf Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre, neurologische und kardio-/zerebrovaskuläre Risikofaktoren, neuropsychologische Testungen, neurologische Skalen Liquorbefunde, Genotyp ApoE sowie WML-Skalen analysiert. Dabei werden Unterschiede der Patienten mit WML ohne kognitive Defizite (Gruppe 1) und mit kognitiven Defiziten (Gruppe 2) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie dargestellt. Im zweiten Teil erfolgen eine spezielle deskriptive Analyse des *Follow-up*-Kollektivs und ein Vergleich der Gruppen und die unterschiedlichen Verläufe der kognitiven Leistung. Danach werden die erhobenen Parameter der Gruppen mit dem kognitiven Verlauf gemessen an der MMST-Änderung zueinander korreliert.

3.1 Analyse der deskriptiven Daten des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

Im Zeitraum von September 2007 bis September 2011 wurden 220 Patienten im Rahmen der Studie „Vaskuläre Demenz bzw. vaskuläre Enzephalopathie“ eingeschlossen, wobei die Rekrutierung weiter fortgesetzt wird. In der Zeit von Juni 2011 bis August 2011 wurden 88 Patienten, bei denen der Zeitpunkt für eine *Follow-up*-Untersuchung nach ca. 3 Jahren in Frage kam, wieder kontaktiert. Darunter befanden sich auch 10 Patienten mit zerebraler Vaskulitis, welche nicht mit in die weitere Analyse gingen. Weitere 7 Patienten erfüllten mittlerweile die Ausschlusskriterien (spätere Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose, nachträgliche Ablehnung der Teilnahme für die weitere Studienteilnahme) bzw. entsprachen nicht den Kriterien der Gruppeneinteilung (in beiden angewandten WML-Skalen 0 Punkte). Somit erfolgte die Auswertung des Ausgangskollektivs mit 71 Patienten.



3. Ergebnisse

3.1.1 Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre, Liquorparameter und ApoE-Genotyp des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

Nach Anwendung der Kriterien zur Gruppeneinteilung (Kapitel 2.3) gehörten von den 71 Patienten 34 der Gruppe 1 (WML und MMST \geq 27 Punkte) und 37 der Gruppe 2 (WML und MMST \leq 26 Punkte) an.

Geschlecht, Alter und Ausbildungsjahre

Die Geschlechterverteilung war in der Gruppe 1 mit je 17 Männern und Frauen ausgeglichen und in der Gruppe 2 war der Frauenanteil (N=24, 64,9%) nicht signifikant ($p=0,236$) höher. Die Altersspanne bei Studieneinschluss der 71 Patienten umfasste den Bereich von 37 bis 87 Jahren, wobei der Median der Gruppe 2 um 6 Jahre signifikant ($p=0,025$) größer war. Die Ausbildungszeit war jeweils nur bei 33 Patienten der Gruppen sicher eruiert. Der Mittelwert der Ausbildungsjahre war mit 11 Jahren in der Gruppe 2 nicht signifikant ($p=0,123$) niedriger als in Gruppe 1 mit 13 Jahren (**TABELLE 6**).

TABELLE 6: Geschlechterverteilung, Alter und Ausbildungsjahre des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

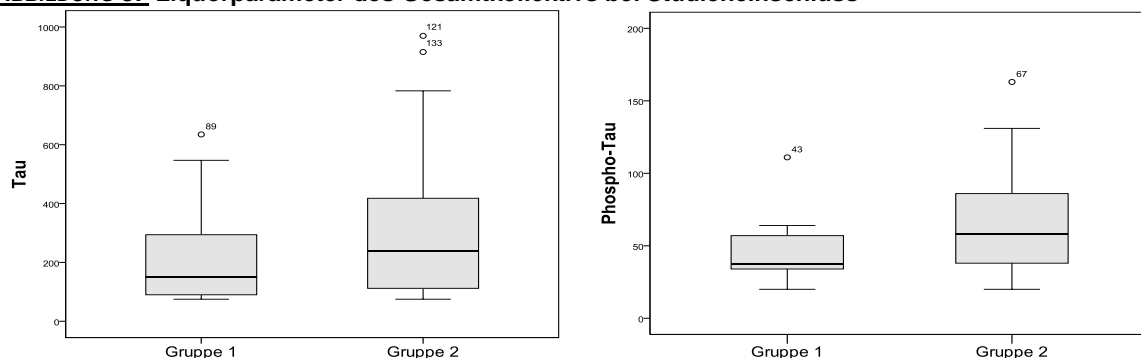
	Gruppe 1 (N=34)	Gruppe 2 (N=37)	Gesamt (N=71)
Geschlecht Männer/Frauen Anzahl (%)	17 (50,0)/17 (50,0)	13 (35,1)/24 (64,9)	30 (42,3)/41 (57,7)
Alter in Jahren Median[Minimum; Maximum]	71[37;87]	77 [55;87]	76 [37;87]
Standardabweichung	12	6	10
Ausbildung* Mittelwert [Minimum; Maximum]	13[8;18]	11 [8;18]	12 [8;18]

* N=33 jeweils Gruppe 1 und Gruppe 2, N=Anzahl

Liquor

Die Ergebnisse sind in **ABBILDUNG 3** und **TABELLE 7** bei den jeweiligen Parametern dargestellt. Im Vergleich der beiden Gruppen hatte die Gruppe 2 (Patienten mit Demenz) höhere Werte von Tau, p-Tau und Q-Albumin sowie niedrigere A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ und A β -Ratio. Schwach signifikant waren die Unterschiede jedoch nur für das p-Tau und die A β -Ratio sowie hochsignifikant für das A β ₁₋₄₂.

ABBILDUNG 3: Liquorparameter des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss



3. Ergebnisse

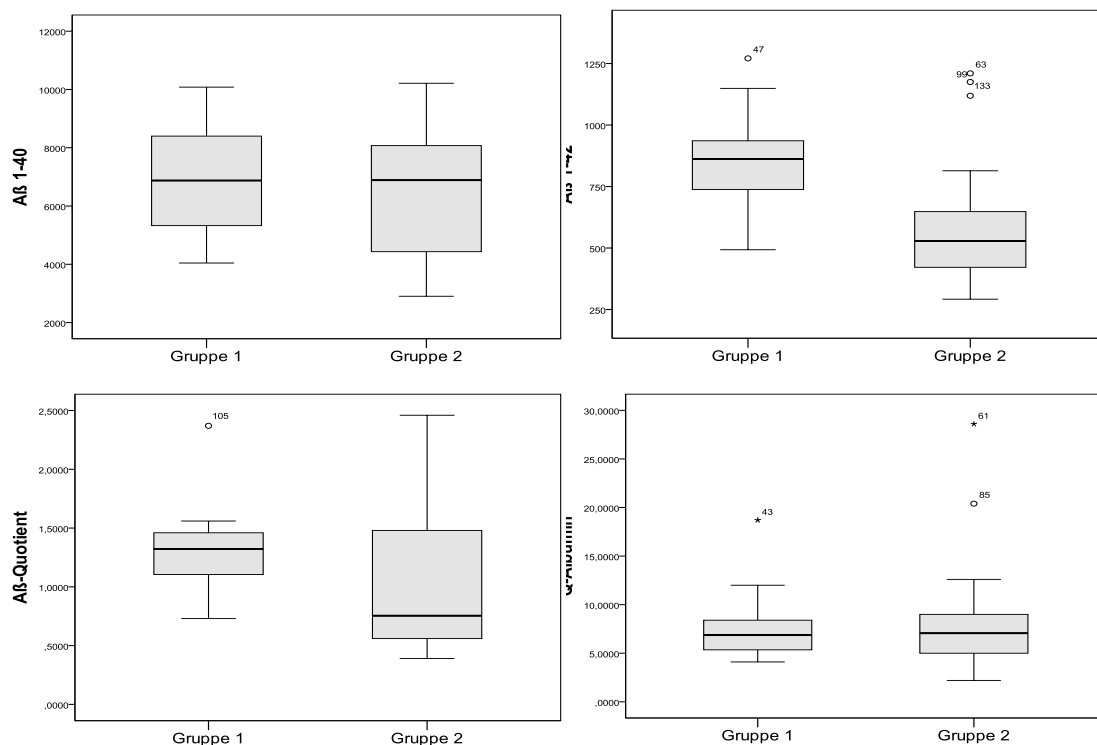


TABELLE 7: Liquorparameter des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

Liquorparameter		Gruppe 1 (N=34)	Gruppe 2 (N=37)	Gesamt (N=71)	p-Wert*
Tau	Median [Minimum; Maximum]	151 [75;635]	239 [75;970]	222 [75;970]	0,327
	Mittelwert	235	328	292	
	Gültige N	18	28	46	
p-Tau	Median [Minimum; Maximum]	38 [20;111]	58 [20;163]	49 [20;163]	0,046
	Mittelwert	44	66	58	
	Gültige N	14	25	39	
Aß 1-40	Median [Minimum; Maximum]	6875 [4044;10080]	6883 [2903;10213]	6883 [2903;10213]	0,595
	Mittelwert	6881	6491	7959	
	Gültige N	16	26	42	
Aß 1-42	Median [Minimum; Maximum]	862 [493;1271]	528[292;1210]	645 [292;1271]	0,000
	Mittelwert	865	582	689	
	Gültige N	17	28	45	
Aß-Ratio	Median [Minimum; Maximum]	1,32 [0,73;2,37]	0,76 [0,39;2,46]	1,13 [0,39;2,46]	0,038
	Mittelwert	1,32	1,01	1,13	
	Gültige N	16	26	42	
Q-Albumin	Median [Minimum; Maximum]	6,85[4,10;18,70]	7,05 [2,20;28,60]	7,05 [2,20;28,60]	0,967
	Mittelwert	7,64	8,21	7,98	
	Gültige N	20	30	50	

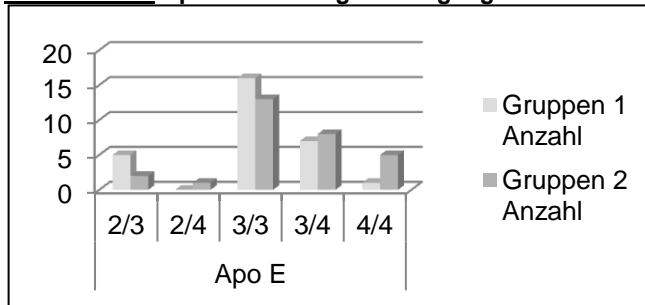
*Mann-Whitney U-Test, N=Anzahl

Genotyp ApoE

Die Verteilung des Genotyps ApoE ist in ABBILDUNG 4 dargestellt. In beiden Gruppen war der homozygote Typ ε3 am häufigsten vorhanden. In der Gruppe 2 war das Allel ε4 in homozygoter ($p=0,194$) sowie heterozygoter ($p=0,378$) Verteilung nicht signifikant häufiger. Von den insgesamt 116 Allelen des Genotyps ApoE war das ε4 28-mal vorhanden, wobei davon 19 Allele in der Gruppe 2 waren.

3. Ergebnisse

ABBILDUNG 4: ApoE-Verteilung im Ausgangskollektiv



3.1.2 Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

Betrachtet man das Gesamtkollektiv sowohl als auch die beiden Gruppen, so fand sich als häufigster kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktor eine arterielle Hypertonie bei 80,3 % der gesamten Patienten. Die weiteren Risikofaktoren sind in **TABELLE 8** dargestellt, wobei nur ein signifikant häufigeres Vorkommen eines Nikotinabusus und eine positive Familienanamnese für Demenzen in der Gruppe 1 bestanden. Ein positiver Nikotinabusus bedeutet, dass die Patienten entweder einen persistierenden oder einen Status nach Nikotinabusus haben, wobei keine Daten zur Menge erhoben wurden. Auf das Gesamtkollektiv bezogen sowie innerhalb der beiden Gruppe gibt es keine signifikanten Unterschiede der WML-Belastung zwischen Rauchern und Nichtrauchern.

TABELLE 8: Häufigkeiten kardio- und zerebrovaskulärer Risikofaktoren des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

		Gruppe 1 (N=34)	Gruppe 2 (N = 37)	Gesamt (N = 71)	p-Wert ¹
Diabetes mellitus	Anzahl (%)	8 (23,5)	10 (27,0)	18 (25,4)	0,701
Arterielle Hypertonie	Anzahl (%)	27(79,4)	30(81,1)	57(80,3)	0,835
Nikotinabusus	Anzahl (%)	15 (44,1)	7 (18,9)	22 (31,0)	0,002
Alkoholabusus	Anzahl (%)	4(11,8)	2(5,4)	6(8,5)	0,231
Hyperlipidämie	Anzahl (%)	15(44,1)	12(32,4)	27 (38,0)	0,169
Insult	Anzahl (%)	7(20,6)	8(21,6)	15(21,1)	1,00
Familienanamnese Demenzen	Anzahl (%)	9 (26,5)	4 (10,8)	13 (18,3)	0,018
		Gruppe 1 (N = 33)	Gruppe 2 (N = 19)	Gesamt (N= 52)	p-Wert²
BMI	Median [Minimum; Maximum]	27 [20;34]	25 [19;35]	26 [19;35]	0,269

¹ χ^2 -Test, 2-seitige exakte Signifikanz nach Fischer, ² Mann-Whitney-U-Test; N = Anzahl

3.1.3 Kognitive Leistung des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

3.1.3.1 Mini-Mental-Status-Test

Wie bereits dargestellt wurde das Gesamtkollektiv anhand der Punktzahl im MMST als Standardtest stratifiziert. Dabei wurde der Grenzwert bei 26 Punkten für leichte Demenz gewählt (siehe Kapitel 2.3). Die Mediane, Standardabweichungen, Minimum und Maximum der Gruppen sind in **TABELLE 9** dargestellt.

3. Ergebnisse

TABELLE 9: Ergebnisse MMST des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

	Gruppe 1		Gruppe 2		Gruppe 1 (N=34)	Gruppe 2 (N=37)	p-Wert [†]
	Männlich (N=17)	Weiblich (N=17)	Männlich (N=13)	Weiblich (N=24)			
MMST Median [Min; Max]	28[27;30]	28[27;30]	22[14;25]	22[4;26]	28[27;30]	22[4;26]	0,000
Standardabweichung	1	1	4	5	1	5	

[†]Mann-Whitney-U-Test; Min = Minimum; Max = Maximum; N = Anzahl

3.1.3.2 Weitere neuropsychologische Testungen

Weitere neuropsychologische Testungen wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben wurden bei jedem Patienten durchgeführt. Die Analyse der einzelnen Testungen würde den Rahmen der Arbeit sprengen, so dass eine Tabelle mit Median, Minimum und Maximum der Punktzahlen im Anhang dargestellt wurde. Zusammenfassend haben die Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2, wie erwartet, signifikant bessere Ergebnisse in allen Tests, die die kognitiven Leistungen überprüfen. Die Depressionsskala nach Hamilton zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wobei beide Gruppen grenzwertig im Bereich einer leichten Depression lagen.

3.1.4 Klinische Befunde anhand neurologischer Skalen des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

In der Gruppe 1 hatten 85,3 % der Patienten mindestens eine Einschränkung des motorisch-extrapyramidalen Systems gemessen an der UPDRS III (bei 8,8% nicht durchgeführt). Alle Probanden dieser Gruppe zeigten zumindest leichte Ataxiesymptomatik (fehlende Werte bei 5,9%), wobei nach dem Timed-up-and-Go-Test bei 38,2% eine normale und bei 20,5% eine leicht eingeschränkte Mobilität bestand, welche jedoch keine Auswirkungen auf die Alltagsfähigkeit hatte. Bei 2 Patienten (5,9%) der Gruppe 1 lag eine relevante und bei 1 Patient (2,9%) eine ausgeprägte Mobilitätsstörung vor (bei 32,4% der Patienten keine Testergebnisse). Störungen des Gleichgewichtes zeigte sich in Gruppe 1 bei 3 Patienten (8,8%) im Sitzen und bei 9 Patienten (26,5%) im Stehen, wobei bei 1 Patienten der SBS sitting und standing nicht durchgeführt wurde. Nach dem Barthel-Index waren 47,1% der Patienten selbstständig im Alltag, wobei nach dieser Skala eine partielle Hilfsbedürftigkeit bestehen darf. Bewertet nach dem Hachinski-Ischämie-Score entsprachen den klinischen Eigenschaften 41,1% einer primär degenerativer Demenz wie der Alzheimer-Demenz und 55,7% einer Mischdemenz oder einer vaskulären Demenz (bei 2,9% fehlt der Test). Störungen des motorisch-extrapyramidalen Systems zeigten sich in der Gruppe 2 bei 83,8% der Patienten, diese waren jedoch stärker ausgeprägt und es fehlte der UPDRS III mit 13,5% öfters. Zeichen einer Ataxie hatte in der Gruppe 2 nur 86,5%, wobei mit 10,8% die fehlenden Werte höher waren und wenn vorhanden

3. Ergebnisse

schwerer ausgebildet war. So lag nur bei 8,1% der Patienten der Gruppe 2 der Timed-up-and-go-Test im Normbereich. Bei 32,4% war die Gehfähigkeit leicht eingeschränkt, bei 2 Patienten (5,4%) bestanden relevante und bei 1 Patienten (2,7%) ausgeprägte Gangstörungen, jedoch fehlten in der Gruppe 2 mit 51,4% mehr Testungen. Gleichgewichtsstörungen hatten in Gruppe 2 8,1% der Patienten im Sitzen und 37,8% der Patienten im Stehen (fehlende Werte bei 6 Patienten (16,2%)). Die Selbstständigkeit im Alltag bestand bei 24,3%. In der Gruppe 2 erfüllten 27% der Patienten die klinische Kriterien einer Alzheimer-Demenz und 51,3% einer Mischdemenz oder vaskulären Demenz stratifiziert nach dem Hachinski-Score. Signifikante Unterschiede der Klinik, die anhand von neurologischen Skalen (Kapitel 2.2.2) beurteilt wurde, zeigten sich in der UPDRS III, im Gehstreckentest sowie im Barthel-Index, wobei diese in der kognitiv eingeschränkten Gruppe 2 auffälliger waren (**TABELLE 10**).

TABELLE 10: Ergebnisse der Neurologischen Skalen des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

Neurologische Skalen (Punktebereich)		Gruppe 1 (N=34)	Gruppe 2 (N=37)	p-Wert*
UPDRS III (0-108)	Median [Minimum, Maximum]	5 [0;36]	12 [0;36]	0,003
	Gültige N	31	32	
Ataxie-Skala (0-35)	Median [Minimum, Maximum]	4 [1;21]	7 [0;18]	0,051
	Gültige N	32	33	
Timed-Up and Go	Median [Minimum, Maximum]	10 [8;38]	15 [10;52]	0,022
	Gültige N	23	18	
Barthel-Index (0-100)	Median [Minimum, Maximum]	100 [35;100]	90 [20;100]	0,006
	Gültige N	31	30	
Hachinski-Score (0-12)	Median [Minimum, Maximum]	4 [0;9]	5 [0;9]	0,668
	Gültige N	33	29	
SBS sitting (1-4)	Median [Minimum, Maximum]	4 [3;4]	4 [3;4]	0,936
	Gültige N	33	31	
SBS standing (0-4)	Median [Minimum, Maximum]	4 [1;4]	4 [1;4]	0,131
	Gültige N	33	31	

* Mann-Whitney U-Test, N=Anzahl

3.1.5 WML-Skalen des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

Die Quantifizierung der *White Matter Lesions* erfolgte mittels der in Kapitel 2.2.3 beschriebenen neuroradiologischen Skalen. Die Ausprägung der Hyperintensitäten untersucht nach anatomischen Bereichen und deren Unterbereichen war zwischen den Gruppen gleich (**TABELLE 11**).

TABELLE 11: WML-Skalen des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

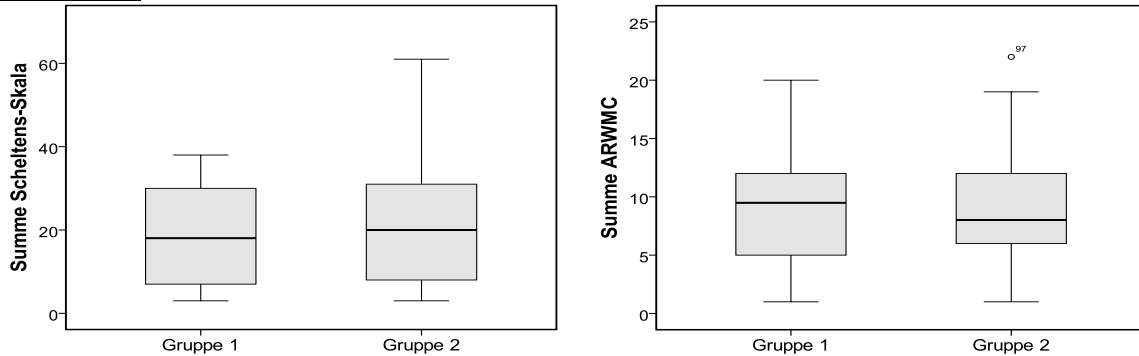
Scheltens-Skala (Punktebereich)		Gruppe 1 (N= 33)	Gruppe 2 (N= 28)	p-Wert*
Periventriculär (0-6)	Median [Minimum; Maximum]	5 [0;6]	6[0;6]	0,817
Basalganglien (0-30)	Median [Minimum; Maximum]	0 [0;18]	0 [0;30]	0,801
Marklager (0-24)	Median [Minimum; Maximum]	7 [0;24]	13[0;24]	0,285
Infratentoriell (0-24)	Median [Minimum; Maximum]	0 [0;12]	0 [0;12]	0,754
Summe (0-84)	Median [Minimum; Maximum]	18 [3;38]	20[3;61]	0,597
ARWMC (Punktebereich)		Gruppe 1 (N= 34)	Gruppe 2(N= 37)	p-Wert*
Lobär (0-18)	Median [Minimum; Maximum]	8 [1;14]	8 [1;16]	0,757
Basalganglien (0-6)	Median [Minimum; Maximum]	6 [1;6]	6 [0;6]	0,498
Infratentoriell (0-6)	Median [Minimum; Maximum]	0 [0;4]	0 [0;6]	0,459
Summe (0-30)	Median [Minimum; Maximum]	10 [1;20]	8 [1;22]	0,894

* Mann-Whitney U-Test, N=Anzahl

3. Ergebnisse

Die Spanne der Gesamtsummenwerte war in Gruppe 2 etwas größer (**ABBILDUNG 5**). Der Median der Scheltens-Skala ist in Gruppe 1 niedriger, nach der ARWMC nach Wahlund et al. ist jedoch der Median der Gruppe 2 niedriger. Dies ist dadurch zu erklären, dass CT-Aufnahmen nur mittels dem ARWMC-Score ausgewertet kann und somit die Anzahl um 10 Patienten höher ist.

ABBILDUNG 5: Gesamtsummen der WML-Skalen

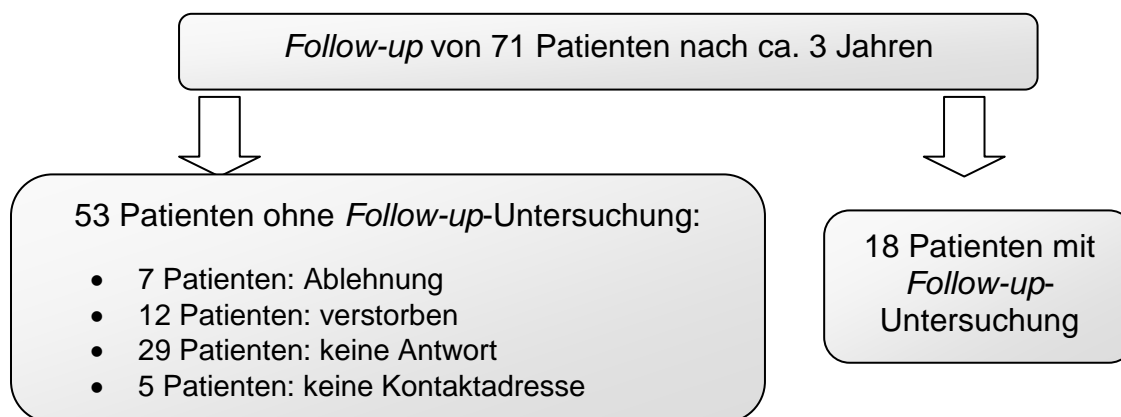


3.2 Deskriptive Analyse des Follow-up-Kollektivs

3.2.1 Gründe für fehlende *Follow-up*-Untersuchung

Im zweiten Schritt unserer Analysen erfolgte eine Nachuntersuchung bei 23 Patienten. Da bei 3 Patienten eine zerebrale Vaskulitis vorlag und bei 2 Patienten die Kriterien für die Gruppeneinteilung nicht zutrafen, wurden diese aus weiteren Auswertungen ausgeschlossen. Gründe für die fehlende *Follow-up*-Untersuchung waren, dass 7 Patienten diese ablehnten, 5 Patienten nicht kontaktierbar waren, 12 verstorben waren oder wir von 29 der Angeschriebenen keine Antwort erhalten hatten. Unter den Verstorbenen waren 8 Patienten aus der Gruppe 2 und 4 Patienten waren aus der Gruppe 1. Bei 8 von den 12 Verstorbenen ist keine spezielle Todesursachen bekannt, 2 sind an Folgen einer malignen Erkrankung, 1 Patient durch Unfall und 1 Patient an einem kardiovaskulären Ereignis gestorben. Von den Angeschriebenen, wo wir keine Antwort erhalten hatten, gehörten 15 Patienten der Gruppe 1 und 14 Patienten der Gruppe 2 an. Von den 18 *Follow-up*-Patienten wurde die Gruppe 1 und Gruppe 2 durchschnittlich nach 3,47 (SD 0,23; Spanne 3,19-3,93) und 3,40 (SD 0,46; Spanne 2,91-4,45) Jahren nachuntersucht.

3. Ergebnisse



3.2.2 Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre, Liquorparameter und Genotyp ApoE des *Follow-up*-Kollektivs bei Studieneinschluss

Im Gesamtkollektiv der *Follow-up*-Patienten (N=18) erfüllten 9 Patienten (50 %) die Kriterien der Gruppeneinteilung (siehe Kapitel 2.4) für die Gruppe 1 und 9 Patienten die der Gruppe 2.

Geschlecht, Alter und Ausbildungsjahre

Beide Gruppen bestanden aus 5 Männern (55,6%) und 4 Frauen (44,4 %). Die nachuntersuchten Patienten waren im Alter von 59 bis 83 Jahren, wobei die Gruppe 1 mit medianen 75 Jahren zu Gruppe 2 mit medianen 77 Jahren nicht signifikant jünger ($p=0,425$) war (TABELLE 12). Die Mediane der Ausbildungsjahre waren in beiden Gruppen gleich.

TABELLE 12: Geschlechterverteilung, Alter und Ausbildungsjahre des *Follow-up*-Kollektivs

		Gruppe 1 (N=9)	Gruppe 2 (N=9)	Gesamt (N=18)
Geschlecht	Männer/Frauen Anzahl (%)	5 (55,6)/4 (44,4)	5 (55,6)/4 (44,4)	10 (55,5)/8 (44,4)
Alter in Jahren	Median [Minimum; Maximum]	75[59;80]	77 [65;83]	77 [59;83]
	Standardabweichung	7	6	7
Ausbildung*	Mittelwert [Minimum; Maximum]	12 [8;17]	12 [8;17]	12 [8;18]

N=Anzahl

Liquor

Die Liquorparameter zeigten für die Gruppe 1 keine pathologischen Ergebnisse. In der Gruppe 2 hatten 50% der Patienten pathologische Werte für Tau (>450 pg/ml), 100% der Patienten für p-Tau (>61 pg/ml) und 16,7% für die A β -Ratio (<0,5). Das A β ₁₋₄₂ war bei keinem Patienten der Gruppe 2 pathologisch (<450 pg/ml). In der Gruppe 2 waren die Mediane von Tau, Phospho-Tau höher sowie A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, die A β -Ratio und der Albumin-Quotient niedriger als in Gruppe 1. Nach Anwendung des parametrischen Mann-Whitney-U-Tests erreichte die Verteilung der Parameter ein Sig-

3. Ergebnisse

nifikanzniveau von 0,05 nicht, lediglich der Vergleich der Mediane zeigte ein signifikant niedrigeres $A\beta_{1-42}$ ($p=0,048$) in der Gruppe 2 (TABELLE 13)

TABELLE 13: Liquorparameter des Follow-up-Kollektivs

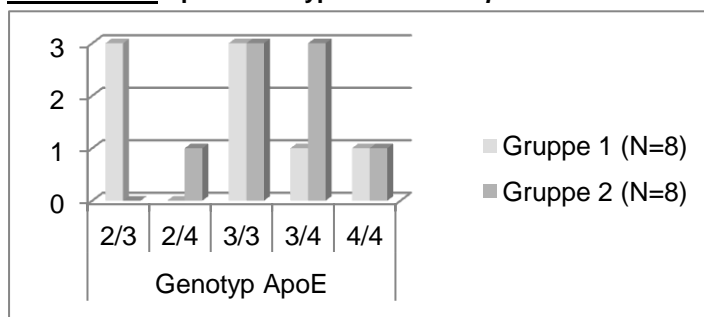
Liquorparameter		Gruppe 1	Gruppe 2	p-Wert*
Tau	Median [Minimum; Maximum]	117 [75;243]	417 [75;970]	0,108
	Mittelwert	138	477	
	Gültige N	4	6	
p-Tau	Median [Minimum; Maximum]	37 [35;39]	93 [78;131]	0,064
	Mittelwert	37	99	
	Gültige N	2	4	
$A\beta_{1-40}$	Median [Minimum; Maximum]	8800 [5721;9322]	8359 [3939;10213]	0,796
	Mittelwert	7948	7964	
	Gültige N	3	6	
$A\beta_{1-42}$	Median [Minimum; Maximum]	859 [745;980]	537[456;1175]	0,088
	Mittelwert	861	635	
	Gültige N	4	6	
$A\beta$-Ratio	Median [Minimum; Maximum]	1,05 [0,98;1,50]	0,66 [0,47;1,59]	0,302
	Mittelwert	1,18	,87	
	Gültige N	3	6	
Q-Albumin	Median [Minimum; Maximum]	7,5[5,4;11,2]	6,4 [4,9;20,4]	0,361
	Mittelwert	8,1	8,4	
	Gültige N	5	6	

* Mann-Whitney U-Test, N=Anzahl

Genotyp ApoE

Bei der Apo-E-Genotypisierung wiesen keine Patienten einen Genotyp $\epsilon 2/\epsilon 2$ auf. Der häufigste Genotyp war in Gruppe 1 $\epsilon 3/\epsilon 3$ mit 3 Patienten und in der Gruppe 2 mit je 3 Patienten mit $\epsilon 3/\epsilon 3$ und $\epsilon 3/\epsilon 4$. Der homozygote Genotyp $\epsilon 4/\epsilon 4$ war in beiden Gruppen gleich oft vorhanden, wobei das heterozygote Allel $\epsilon 4$ in Gruppe 2 nicht signifikant ($p=0,266$) häufiger war. Die Verteilung ist in ABBILDUNG 6 dargestellt. Von den insgesamt 32 Allelen waren 9 $\epsilon 4$, wovon 6 Allele in der Gruppe 2 vorzufinden waren.

ABBILDUNG 6: ApoE-Genotyp des Follow-up-Kollektivs



3.2.3 Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren des Follow-up-Kollektivs bei Studieneinschluss

Im Follow-up-Patientenkollektiv war die arterielle Hypertonie am häufigsten vertreten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand (TABELLE 14).

TABELLE 14: Häufigkeiten der Risikofaktoren des Follow-up-Kollektivs

		Gruppe 1 (N=9)	Gruppe 2 (N=9)	p-Wert ¹
Diabetes mellitus	Anzahl (%)	3 (33,3)	3(33,3)	1,000
Arterielle Hypertonie	Anzahl (%)	8 (88,9)	8(88,9)	1,000
Nikotinabusus	Anzahl (%)	4 (44,4)	2(22,2)	0,620
Alkoholabusus	Anzahl (%)	2 (22,2)	0(0)	0,471
Hyperlipidämie	Anzahl (%)	3 (33,3)	4(44,4)	1,000
Insult	Anzahl (%)	1(11,1)	2(22,2)	1,000

3. Ergebnisse

Familienanamnese Demenzen	Anzahl (%)	2 (22,2)	3(33,3)	1,000
		Gruppe 1 N =9	Gruppe 2 N = 5	p-Wert²
BMI	Mittelwert [Minimum; Maximum]	29[25;34]	25[19;35]	0,159

¹ χ^2 -Test, 2-seitige exakte Signifikanz nach Fischer, ²Mann-Whitney U-Test; N = Anzahl

3.2.4 Kognitive Leistung des *Follow-up*-Kollektivs zu beiden Zeitpunkten

3.2.4.1 MMST

Da nach dem neuropsychologischen Kurztest MMST die Gruppeneinteilung erfolgte, ergaben sich erwartungsgemäß hochsignifikant niedrigere Werte bei Erst- ($p=0,000$) und Nachtestung ($p=0,001$) für Gruppe 2. Von Gruppe 1 sind 4 Patienten stabil (bzw. besser) geblieben und 5 Patienten schlechter geworden, wobei nur ein Patient davon zu der Gruppe mit weniger als 27 MMST-Punkten gewechselt ist. Von Gruppe 2 verschlechterten sich 7 Patienten und 2 waren stabil (bzw. besser), wobei einer von ihnen bei der Nachuntersuchung im Normbereich liegende MMST-Ergebnisse ($MMST \geq 27$) erreichte. In beiden Gruppen zeigte sich eine Abnahme der Mediane der Ergebnisse des MMST im Verlauf, wobei die Unterschiede nur in Gruppe 2 signifikant waren. Die medianen Differenzen der Testungen lagen in Gruppe 1 mit 1 Punkt und in Gruppe 2 mit 9 Punkten. Die durchschnittliche Differenz von Ausgangs-MMST und *Follow-up*-MMST war signifikant unterschiedlich (TABELLE 15).

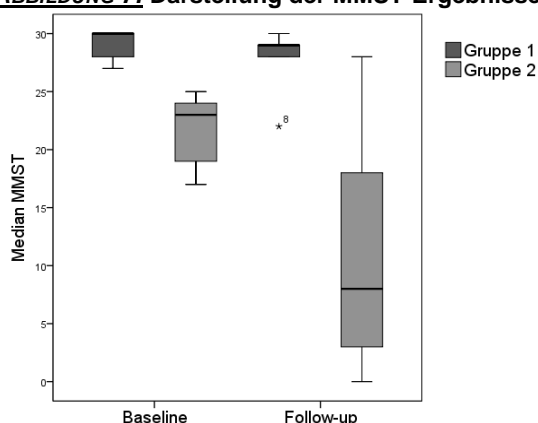
TABELLE 15: Ergebnisse des MMSTs bei Erst- und Nachuntersuchung

	Gruppe 1 (N=9)			Gruppe 2 (N=9)		
	Baseline	Follow-up	p-Wert	Baseline	Follow-up	p-Wert*
MMST Mdn [Min;Max]	30 [27;30]	29 [22;30]	0,169	23 [17;25]	15 [0;28]	0,028
Differenz MMST Mdn [Min;Max]		-1[-5;1]			-10 [-23;3]	0,014

* Mann-Whitney U-Test, Mdn = Median; Min = Minimum; Max =Maximum; N = Anzahl

Auch in der graphischen Darstellung mittels Box Plot der MMST-Ergebnisse zu beiden Zeitpunkten beider Gruppen verdeutlicht den steileren Abfall der kognitiven Leistung der Gruppe 2 (ABBILDUNG 7).

ABBILDUNG 7: Darstellung der MMST-Ergebnisse bei Erst- und Nachuntersuchung



3. Ergebnisse

3.2.4.2 CLOX 1 und 2

Der CLOX ist ein Uhrentest, der speziell zur Trennung von exekutiven Funktionsstörungen und Defiziten der Visuokonstruktion entwickelt wurde (siehe Kapitel 2.2.1.3). Der CLOX-Test wurde bei 1 Patienten aus der Gruppe 2 nicht zur Ausgangsuntersuchung sowie bei 1 Patienten aus der Gruppe 1 nicht zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung durchgeführt. In beiden Teilen des CLOX-Testes hatte die nicht-demente Gruppe 1 höhere (somit bessere) mediane Ergebnisse zu beiden Zeitpunkten im Vergleich zur Gruppe 2, wobei der CLOX 1 bei Studieneinschluss nicht signifikant unterschiedlich war. Innerhalb der Gruppen zeigten sich signifikante Änderungen der Ergebnisse der Gruppe 1 nur für CLOX 1 und in Gruppe 2 für beide Tests. Die Anzahl der Patienten, die unter den *Cut-off*-Werten (CLOX1: 10 Punkte; CLOX 2: 12 Punkte) lagen, war in Gruppe 2 höher. Die Gruppe 1 hatte 3 Patienten mit pathologischen CLOX 1 und 1 Patienten mit pathologischen CLOX 2 zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. In der *Follow-up*-Untersuchung zeigten alle Patienten der Gruppe 1 normale Ergebnisse. In der Gruppe 2 war der Anteil mit 6 Patienten in CLOX 1 und 3 Patienten im CLOX 2 an pathologischen Werten während der Erstuntersuchung im Vergleich zu Gruppe 1 höher. Im Verlauf hatte die Gruppe 1 höhere mediane Punktzahlen und Gruppe 2 niedrigere mediane Punktzahlen zwischen den zwei Zeitpunkten (**TABELLE 16**).

TABELLE 16: Ergebnisse der CLOX-Testungen zu beiden Zeitpunkten

		Gruppe 1			Gruppe 2		
		Baseline (N=9)	Follow-up (N=8)	p-Wert*	Baseline (N=8)	Follow-up (N=9)	p-Wert*
CLOX 1	Mdn [Min; Max]	11[7;15]	13[11;13]	0,041	8[7;12]	0[0;14]	0,049
CLOX 1	< 5. Perzentile Anzahl (%)	3 (33,3)	0 (0%)		6 (75,0)	8 (88,9)	
CLOX 2	Mdn [Min; Max]	14 [11;15]	15 [13;15]	0,564	12[7;14]	5[0;15]	0,034
CLOX 2	< 5.Perzentile Anzahl (%)	1 (11,1)	0 (0,0)		3(37,5)	7(77,8)	
CLOX2-1	Mdn [Min; Max]	4,00 [-1;5]	1,50[-1;4]		3,00[-1;5]	1,00[0;8]	
CLOX Differenz	Mw	3,11	1,25		2,88	2,56	
	Positives Vorzeichen Anzahl (%)	8 (88,9)	5(62,5)	0,500	7(87,5)	6(66,7)	0,182

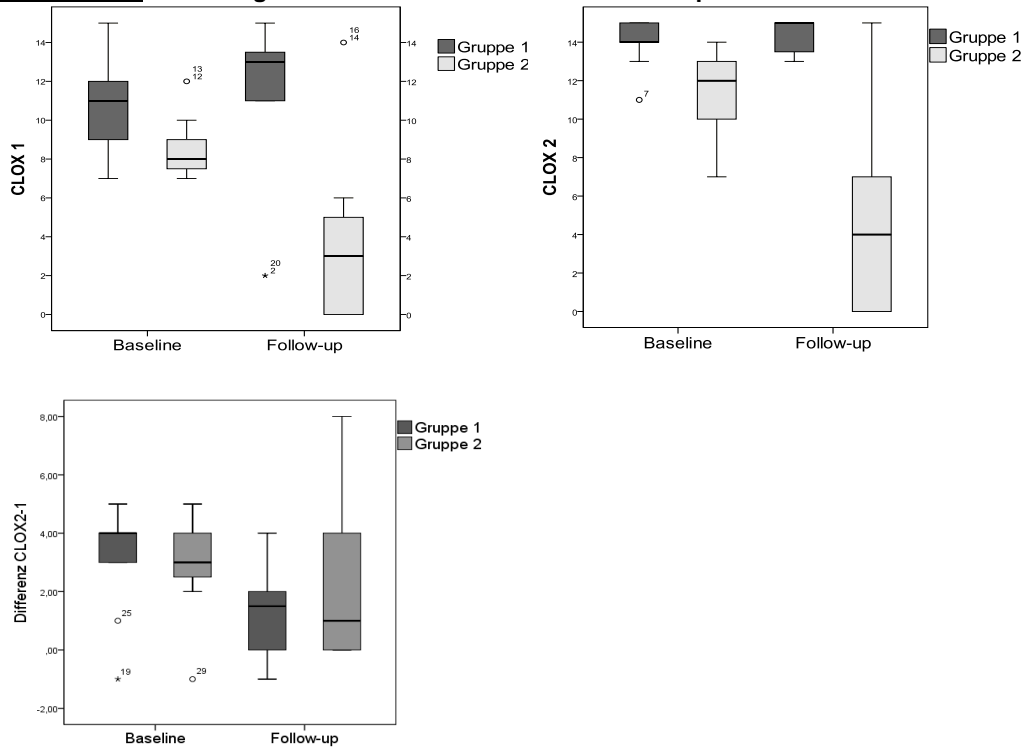
*Mann-Whitney-U-Test; Mdn = Median; Min = Minimum; Max =Maximum; N = Anzahl

Die Ergebnisse der CLOX-Testungen verdeutlichen die Progression der dementiellen Entwicklung der kognitiv eingeschränkten Gruppe 2, wobei eine mediane Besserung der Gruppe 1 zu beobachten war. Der höhere Anteil an pathologischen Ergebnissen des CLOX 1 im Vergleich zu CLOX 2 weist auf eine tendenziell stärkere Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen und nicht der Visuokonstruktion hin. In der Gruppe 2 war der Unterschied bezüglich der Anzahl der Ergebnisse, die unter der 5. Perzen-

3. Ergebnisse

tile lagen, zwischen beiden CLOX-Teilen nach ca. 3 Jahren nicht mehr so ausgeprägt.

ABBILDUNG 8: Verteilung der Differenz CLOX2-1 zu beiden Zeitpunkten



Die Differenz von CLOX1 und CLOX spiegelt den dysexekutiven Anteil wider (De Jager et al. 2003). Je grösser und positiver die Differenz ist, desto schlechter sind die exekutiven Funktionen. In Gruppe 1 zeigen sich höhere bzw. „positivere“, jedoch nicht signifikante, Medianwerte im Vergleich zu Gruppe 2 (ABBILDUNG 8). Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigen beide Gruppen geringere Differenzen zwischen CLOX2 und CLOX1, welche eine Besserung der exekutiven Störungen im Verlauf bedeuten würden. In der Gruppe 2 sind jedoch die minimaleren Unterschiede zwischen den beiden Testteilen eher mit einer Abnahme der visuokonstruktiven Fertigkeiten zu werten, so dass dadurch die niedrigeren Differenzen entstanden sind.

3.2.4.3 Weitere neuropsychologische Testungen

In den weiteren durchgeführten neuropsychologischen Testungen erreichte die Gruppe 2 in der Ausgangsuntersuchung signifikant schlechtere Ergebnisse. Ausnahmen waren die Leistungen im CLOX 1, im Aufzählen von K-Wörtern innerhalb 60 Sekunden (Phonematische Wortflüssigkeit), in den CAMCOG-Unterbereichen Kurzzeitgedächtnis, Altgedächtnis, Sprachverständnis, Kopieren, Praxis, Aufmerksamkeit, Rechnen und exekutive Funktionen. Im Verlauf zeigten sich stabile bzw. bessere Er-

3. Ergebnisse

gebnisse zum *Follow-up*-Zeitpunkt innerhalb der Gruppe 1. Signifikant höhere Mediane der Testergebnisse waren jedoch nur im Uhrentest nach Shulman, dem Quotienten aus Trail-Making-Test B/A und in dem Unterteil *Abstraktes Denken* der CAMCOG-Testbatterie nachweisbar.

Die Gruppe 2 verschlechterte sich in allen Testbereichen, jedoch nur signifikant im Demtect, im Aufzählen von Tieren in 60 Sekunden sowie in den Bereichen Gedächtnis Summe und Rechnen des CAMCOGs (*TABELLE 17*).

TABELLE 17: Ergebnisse der weiteren Testungen des *Follow-up*-Kollektivs zu beiden Zeitpunkten

Neuropsychologische Test (Punkte-bereich)	Gruppe 1					Gruppe 2				
	Baseline		Follow-up		p-Wert*	Baseline		Follow-up		p-Wert*
	Mdn	N	Mdn	N		Mdn	N	Mdn	N	
	[Min; Max]		[Min;Max]		[Min; Max]		[Min;Max]			
Demtect (0-18)	14 [10;18]	9	16,5 [12;18]	8	0,074	8 [2;11]	8	2 [0;13]	9	0,048
Uhrentest (0-6)	2 [1;4]	9	1 [1;3]	8	0,014	3 [3;4]	8	6 [1;6]	9	0,070
Boston (0-15)	15 [13;15]	9	15 [8;15]	9	0,655	13 [11;15]	7	10 [0;15]	9	0,058
Hamilton (0-64)	4 [0;16]	9	6 [2;15]	9	0,670	6,5 [4;13]	6	10 [5;12]	6	0,833
FBI (0-72)	5 [5;5]	1	1,5 [0;3]	2	-	19 [19;19]	1	25 [21;29]	2	0,317
Trail-Making-Test										
Aufgabe A: Sekunden	55 [44;95]	5	56 [45;80]	8	0,345	129 [68;279]	7	165 [95;510]	5	0,686
Aufgabe B: Sekunden	191 [196;296]	5	127,5 [90;235]	8	0,078	468 [450;486]	2	240 [240;240]	1	-
Quotient B/A	3,5 [2,1;6,7]	5	2,5 [1,4;4,0]	8	0,043	4,3 [3,7;4,9]	2	2,3 [2,3;2,3]	1	-
Tiere	18 [10;25]	9	22 [7;25]	9	0,285	11,5 [8;16]	6	6 [0;14]	9	0,045
K-Wörter	10 [0;14]	9	9 [0;13]	9	0,200	8,5 [3;13]	6	5 [0;9]	9	0,115
Orientierung Summe (0-10)	10 [9;10]	9	10 [7;10]	9	0,180	8,5 [6;9]	6	2 [0;10]	9	0,104
Zeitliche Orientierung (0-5)	5 [5;5]	9	5 [4;5]	9	0,157	4 [3;5]	6	1 [0;5]	9	0,078
Räumliche Orientierung (0-5)	5 [4;5]	9	5 [3;5]	9	0,317	4 [3;5]	6	2 [0;5]	9	0,141
Sprache Summe (0-30)	28 [23;30]	9	29 [22;30]	9	0,942	23,5 [21;25]	6	18 [0;26]	8	0,225
Sprachverständnis (0-9)	9 [8;9]	9	9 [9;9]	9	0,157	8 [7;9]	6	8 [0;9]	8	0,680
Ausdrucksvermögen (0-21)	19 [15;21]	9	20 [13;21]	9	0,796	15,5 [13;17]	6	10 [0;17]	8	0,167
Gedächtnis Summe (0-27)	23 [15;25]	9	23 [11;26]	9	0,944	15,5 [10;20]	6	3 [0;18]	9	0,046
Lerngedächtnis (0-17)	14 [10;15]	9	15 [6;17]	9	0,458	9 [5;13]	6	3 [0;14]	9	0,114
Kurzzeitgedächtnis (0-4)	4 [2;4]	9	4 [2;4]	9	1,000	3 [2;4]	6	0 [0;3]	9	0,066
Altgedächtnis (0-6)	6 [3;6]	9	5 [3;6]	9	0,102	4,5 [1;6]	6	0 [0;5]	9	0,104
Praxis Summe (0-12)	11 [8;12]	9	11 [6;12]	9	0,458	8,5 [6;10]	6	5 [0;12]	9	0,112
Zeichnen (0-3)	2 [1;3]	9	3 [0;3]	9	0,705	1,5 [1;2]	6	0 [0;3]	9	0,257
Kopieren (0-3)	3 [1;3]	9	3 [0;3]	9	0,414	1,5 [1;3]	6	0 [0;3]	9	0,131
Praxis (0-6)	6 [5;6]	9	6 [5;6]	9	0,564	5,5 [4;6]	6	4 [0;6]	9	0,059
Rechnen/Aufmerksamkeit Summe (0-9)	9 [4;9]	9	9 [0;9]	9	0,180	8,5 [6;9]	6	1 [0;9]	9	0,057
Aufmerksamkeit (0-7)	7 [3;7]	9	7 [0;7]	9	0,180	6,5 [5;7]	6	0 [0;7]	9	0,078
Rechnen (0-2)	2 [1;2]	9	2 [0;2]	9	0,317	2 [1;2]	6	1 [0;2]	9	0,034
Abstraktes Denken (0-8)	6 [2;7]	9	7 [3;8]	9	0,024	4,5 [4;6]	6	1 [0;6]	9	0,098
Wahrnehmung (0-9)	7 [7;9]	9	8 [1;9]	9	0,892	7,5 [7;9]	6	4 [0;8]	9	0,068
Exekutive Funktion (0-28)	19 [18;25]	9	22 [9;26]	9	0,085	13,5 [8;18]	6	6 [0;20]	9	0,116
CAMCOG Gesamt (0-105)	94 [68;101]	9	96 [50;101]	9	0,610	74,5 [72;82]	6	40 [0;89]	8	0,075

* Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verbundener Stichproben; Mdn = Median; Min = Minimum; Max =Maximum; N = Anzahl

3.2.5 Klinik anhand neurologischer Skalen des *Follow-up*-Kollektivs zu beiden Zeitpunkten

In der Ausgangsuntersuchung unterschieden sich die Ergebnisse der neurologischen Skalen zwischen den Gruppen nicht signifikant, wobei in beiden Gruppen sich leichte Auffälligkeiten der extrapyramidalen- und Ataxiesymptomatik zeigten. Währenddessen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in der UPDRS III, im Barthel-Index sowie in der Sitting-Balance-

3. Ergebnisse

Scale mit auffälligeren Werten in der Gruppe 2. Die Gruppe 2 hatte im Verlauf deutlich stärker ausgeprägte extrapyramidale Symptomatik und war eingeschränkter in den Alltagsaktivitäten. Vergleicht man die Änderungen innerhalb der Gruppen zu den beiden Zeitpunkten, wurde das Signifikanzniveau nur in der Gruppe 1 in der Ataxie-Skala nach Klockgether und im Hachinski-Score erreicht, wobei es sich in beiden Skalen zum Besseren entwickelte (TABELLE 18).

TABELLE 18: Neurologische Skalen des Follow-up-Kollektivs zu beiden Zeitpunkten

Neurologische Skalen (Punktbereich)	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert ²
	Median [Minimum; Maximum]	N	Median [Minimum; Maximum]	N	
UPDRS (0-108)	3 [0;12]	9	8 [1;18]	7	0,135
UPDRS FU	2 [0;9]	9	8 [0;50]	8	0,042
<i>p-Wert</i> ¹	0,203		0,753		
Ataxie (0-35)	3 [1;8]	9	5 [2;8]	7	0,217
Ataxie FU	1 [0;7]	9	5 [0;10]	7	0,145
<i>p-Wert</i> ¹	0,042		0,462		
Barthel (0-100)	100 [90;100]	9	100 [80;100]	6	0,888
Barthel FU	100 [80;100]	9	70 [0;100]	8	0,017
<i>p-Wert</i> ¹	0,414		0,080		
Hachinski (0-12)	4 [3;5]	9	5 [1;8]	8	0,505
Hachinski FU	3 [1;6]	9	6 [0;10]	8	0,110
<i>p-Wert</i> ¹	0,028		0,399		
SBSitting (1-4)	4 [4;4]	9	4 [4;4]	7	1,000
SBSitting FU	4 [4;4]	9	4 [1;4]	9	0,029
<i>p-Wert</i> ¹	1,000		0,180		
SBSstanding (0-4)	4 [3;4]	9	4 [3;4]	7	0,390
SBSstanding FU	4 [4;4]	9	2 [0;4]	9	0,004
<i>p-Wert</i> ¹	0,317		0,102		

¹ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, ² Mann-Whitney-U-Test, FU = Follow-Up-Zeitpunkt; N = Anzahl

3.2.6 WML-Skalen des Follow-up-Kollektivs bei Studieneinschluss

Die Gruppe 1 hatte signifikant höhere Summen der ARWMC-Skala. Die Verteilung der Gesamtpunkte der Scheltens-Skala sowie der einzelnen anatomischen Bereiche beider WML-Skalen waren in der Gruppe 2 tendenziell, jedoch nicht signifikant niedriger (TABELLE 19, ABBILDUNG 9).

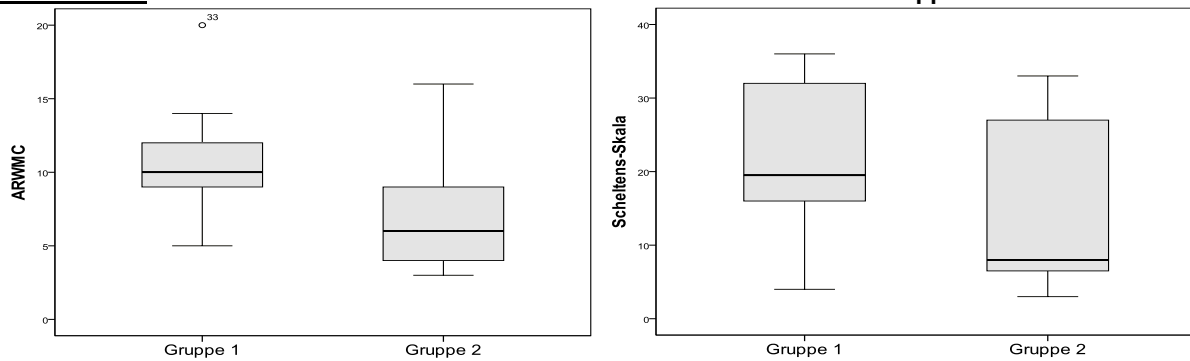
TABELLE 19: WML-Skalen des Follow-up-Kollektivs bei Studieneinschluss

ARWMC (Punktbereich)	Gruppe 1 (N=9) Mdn [Min; Max]	Gruppe 2 (N=9) Mdn [Min; Max]	p-Wert*
Summe (0-30)	10 [5;20]	6 [3;16]	0,045
Lobär (0-18)	8 [5;14]	6 [3;12]	0,105
Basalganglien (0-6)	1 [0;6]	0 [0;2]	0,143
Infratentoriell (0-6)	0 [0;4]	0 [0;2]	0,496
Scheltens-Skala (Punktbereich)	Gruppe 1 (N=8) Mdn [Min; Max]	Gruppe 2 (N=7) Mdn [Min; Max]	p-Wert*
Summe (0-64)	20 [4;36]	8 [3;33]	0,324
Periventriculär (0-6)	6 [3;6]	3 [1;6]	0,186
Basalganglien (0-30)	1 [0;16]	0 [0;1]	0,238
Marklager (0-24)	13 [0;24]	6 [0;24]	0,861
Infratentoriell (0-24)	0 [0;12]	0 [0;2]	0,562

* Mann-Whitney-U-Test; Mdn = Median; Min = Minimum; Max = Maximum; N = Anzahl

3. Ergebnisse

ABBILDUNG 9: Box Plots der Summenwerte ARWMC und Scheltens-Skala der Gruppe



3.3 Prognostische Aussagekraft der Parameter

In diesem Abschnitt wird untersucht, ob sich das *Follow-up*-Kollektiv gesamt und in Gruppen getrennt bezüglich des kognitiven Verlaufs in den erhobenen Parametern in der Ausgangsuntersuchung unterscheidet.

3.3.1 Einfluss der erhobenen Parameter auf kognitiven Verlauf, beurteilt anhand des Mini-Mental-Status-Tests

Der MMST kann bei Patienten mit dementiellen Erkrankungen als Verlaufsuntersuchung angewendet werden. Unabhängig von den Gruppen haben von den 18 Patienten 6 (33,3%) einen stabilen bzw. besseren MMST-Befund und 12 (66,6%) niedrigere Punkte in der *Follow-up*-Untersuchung. Patienten, die eine Differenz aus der Gesamtpunktzahl des MMSTs von Zweit- und Erstuntersuchung die größer oder gleich 0 Punkte hatten, werden in den folgenden Abschnitten als „MMST stabil“ bezeichnet, wobei die mediane Zunahme 1 Punkt betrug. Im Gegensatz dazu werden die Patienten, deren MMST-Summenscore um 1 Punkt abgenommen hatte mit „MMST-Abnahme“ benannt. Hier lag der Median bei – 5 Punkten.

3.3.1.1 Kognitiver Verlauf unabhängig von Ausgangs-MMST

White Matter Lesions

Die Mediane und Verteilung der Gesamtsummen der beiden WML-Skalen waren bei Patienten mit Abnahme der MMST-Punkte tendenziell, jedoch nicht signifikant höher. In der ARWMC nach Wahlund hatten Patienten mit abnehmender kognitiver Leistung eine höhere WML-Belastung in den lobären Bereichen und in den Basalganglien. Die Scheltens-Skala, welche die lobären Bereiche weiter differenziert, zeigt vor allem mehr WML im tiefen Marklager bei Patienten mit MMST-Abnahme im Vergleich zu stabilen Patienten. Infratentorielle WML sind nach beiden Skalen mehr bei Patienten mit unveränderten bzw. besseren MMST-Ergebnissen nach 3 Jahren. (TABELLE 20).

3. Ergebnisse

TABELLE 20: Zusammenhang WML-Skalen und MMST-Änderung unabhängig vom Ausgangs-MMST

WML-Skalen (Punktbereich)	MMST stabil (N=6)	MMST-Abnahme(N=12)	p-Wert*
ARWMC	Mdn [Min; Max]	Mdn [Min; Max]	
Summe (0-30)	8 [4;20]	9 [3;16]	0,850
Lobär (0-18)	6 [4;14]	8 [3;12]	0,633
Basalganglien (0-6)	0 [0;6]	1 [0;2]	0,335
Infratentoriell (0-6)	0 [0;4]	0 [0;2]	0,885
Scheltens-Skala	MMST stabil (N=5)	MMST-Abnahme (N=10)	p-Wert*
	Mdn [Min; Max]	Mdn [Min; Max]	
Summe (0-64)	16 [4;36]	22 [3;34]	0,759
Periventriculär (0-6)	4 [3;6]	6 [1;6]	0,689
Basalganglien (0-30)	0 [0;16]	1 [0;4]	0,488
Marklager (0-24)	5 [0;14]	15 [0;24]	0,155
Infratentoriell (0-24)	0 [0;12]	0 [0;2]	0,759

* Mann-Whitney-U-Test; Mdn = Median; Min = Minimum; Max =Maximum; N = Anzahl

Liquorparameter

Es konnten nicht alle Liquormarker der aktuellen Demenzdiagnostik auf Grund von zu wenig Material an zerebrospinaler Flüssigkeit bestimmt werden. Die medianen Ausgangswerte für Tau Protein im Liquor waren für beide Gruppen unabhängig von den Ergebnissen der *Follow-up*-Untersuchung gleich. Das p-Tau war in der Gruppe mit schlechteren MMST-Ergebnissen in der Zweituntersuchung bei Studieneinschluss höher. Das A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, der Quotient aus A β _{1-42/1-40} sowie der Albuminquotient waren bei diesen Patienten niedriger, wobei das Signifikanzniveau nur für A β ₁₋₄₂ erreicht wurde (**TABELLE 21**).

TABELLE 21: Zusammenhang Liquorparameter und MMST-Änderung unabhängig vom Ausgangs-MMST

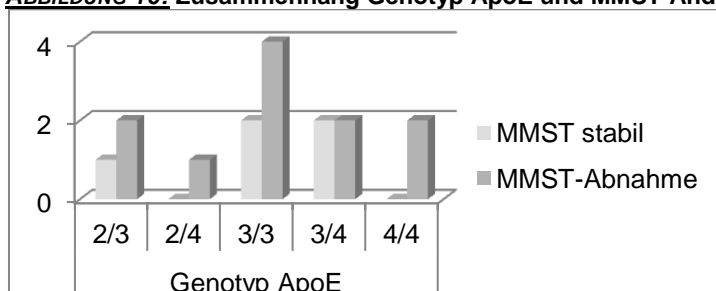
	MMST stabil (N=6)		MMST-Abnahme (N=12)		p-Wert*
	Median [Minimum; Maximum]	N	Median [Minimum; Maximum]	N	
Tau	234 [117;243]	3	244 [75;970]	7	0,646
p-Tau	35 [35;35]	1	83 [39;131]	5	0,143
A β ₁₋₄₀	9148 [8800;9322]	3	7921 [3939;10213]	6	0,121
A β ₁₋₄₂	980 [862;1175]	3	555 [456;856]	7	0,017
A β -Ratio	1,05 [0,98;1,28]	3	0,66 [0,47;1,59]	6	0,439
Q-Albumin	10,0 [7,4;11,2]	3	6,2 [4,9;20,4]	8	0,102

*Mann-Whitney-U-Test; N = Anzahl

Genotyp Apolipoprotein E

Von den Genotypen waren nur 5 von 6 bei den Patienten mit stabilen MMST sowie 11 von 12 bei denen mit MMST-Abnahme bestimmbar. Die Verteilung der Genotypen zeigt Das Allel ApoE ϵ 4 war bei Patienten mit abnehmenden MMST-Punkten nicht signifikant (p=1,000) häufiger vorhanden (**ABBILDUNG 10**). Dabei waren bei diesen Patienten 7 von 22 Allelen ApoE ϵ 4.

ABBILDUNG 10: Zusammenhang Genotyp ApoE und MMST-Änderung



3. Ergebnisse

Neurologische Skalen

Die Patienten mit MMST-Verschlechterung hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der UPDRS III, in der Ataxie-Skala nach Klockether, im Timed-up-and-go-Test sowie im Barthel-Index auffälligere Werte, wobei der Unterschied nur im Barthel-Index signifikant ist (**TABELLE 22**).

TABELLE 22: Zusammenhang Klinik und MMST-Änderung unabhängig vom Ausgangs-MMST

Neurologische Skalen (Punktbereich)	MMST stabil (N=6)		MMST-Abnahme (N=12)		p-Wert*
	Median [Minimum; Maximum]	N	Median [Minimum; Maximum]	N	
UPDRS (0-108)	3 [0;13]	6	6 [1;18]	10	0,353
Ataxie (0-35)	3 [2;5]	6	5 [1;8]	10	0,138
Timed-Up and Go	10 [8;15]	5	12 [10;38]	7	0,220
Barthel-Index (0-100)	100 [100;100]	6	95 [80;100]	9	0,034
Hachinski (0-12)	4 [3;5]	6	5 [1;8]	11	0,391
SBS sitting (1-4)	4 [4;4]	6	4 [4;4]	10	1,000
SBS standing (0-4)	4 [4;4]	6	4 [3;4]	10	0,150

* Mann-Whitney U-Test, N=Anzahl

Weitere neuropsychologische Testungen

In den weiteren durchgeführten neuropsychologischen Testungen hatten die Patienten mit „MMST-Abnahme“ näher zu dem auffälligen Bereich liegende Ergebnisse bei Studieneinschluss. Ausnahmen waren darunter das Aufzählen von K-Wörtern in 60 Sekunden sowie die Trail-Making-Tests, hierbei hatten stabile Patienten weniger mediane Wörter und mediane höhere Sekundenwerte bei Einschluss. Die mediane Punktzahl der Depressionsskala nach Hamilton war bei Patienten mit „MMST-Abnahme“ niedriger. Wohingegen die Gruppe „MMST stabil“ sich grenzwertig im Bereich einer „leichten depressiven Verstimmung“ befand (**TABELLE 23**).

TABELLE 23: Zusammenhang weitere neuropsychologische Tests und MMST-Änderung unabhängig vom Ausgangs-MMST

Neuropsychologischer Test (Punktbereich)	MMST stabil (N=6)		MMST-Abnahme (N=12)		p-Wert*
	Median [Minimum;Maximum]	N	Median [Minimum;Maximum]	N	
Demtect (0-12)	13 [8;17]	6	10 [2;18]	11	0,158
Uhrentest (1-6)	3 [1;4]	6	3 [2;4]	11	0,313
CLOX 1 (0-15)	9,5 [7;15]	6	9 [7;13]	11	0,720
CLOX 2 (0-15)	13,5 [10;15]	6	13 [7;15]	11	0,539
Boston (0-15)	15 [12;15]	6	14 [11;15]	10	0,415
Hamilton (0-64)	8 [3;16]	6	4 [0;13]	9	0,109
FBI (0-62)	5 [5;5]	1	19 [19;19]	1	0,317
Trail-Making-Test					
Aufgabe A: Sekunden	97 [44;137]	4	95 [47;279]	8	0,734
Aufgabe B: Sekunden	296 [196;486]	3	181 [166;450]	4	0,157
Quotient B/A	4,9 [2,1;6,7]	3	3,6 [2,8;3,7]	4	0,480
Anzahl Tiere/60 Sekunden	17 [13;21]	6	12 [8;25]	9	0,193
Anzahl K-Wörter/60 Sekunden	5 [0;14]	6	10 [0;14]	9	0,192
Orientierung Summe (0-10)	10 [9;10]	6	9 [6;10]	9	0,245
Zeitliche Orientierung (0-5)	5 [4;5]	6	5 [3;5]	9	0,404
Räumliche Orientierung (0-5)	5 [4;5]	6	4 [3;5]	9	0,134
Sprache Summe (0-30)	27 [23;29]	6	25 [21;30]	9	0,403
Sprachverständnis (0-9)	9 [7;9]	6	9 [8;9]	9	0,414
Ausdrucksvermögen (0-21)	18 [16;20]	6	17 [13;21]	9	0,232
Gedächtnis Summe (0-27)	23 [17;25]	6	16 [10;25]	9	0,212
Lerngedächtnis (0-17)	13 [9;15]	6	10 [5;15]	9	0,257
Kurzzeitgedächtnis (0-4)	4 [2;4]	6	4 [2;4]	9	0,948
Altgedächtnis (0-6)	6 [5;6]	6	5 [1;6]	9	0,346
Praxis Summe (0-12)	11 [6;12]	6	10 [7;11]	9	0,463
Zeichnen (0-3)	3 [1;3]	6	2 [1;3]	9	0,163
Kopieren (0-3)	2 [1;3]	6	3 [1;3]	9	0,800
Praxis (0-6)	6 [4;6]	6	6 [4;6]	9	0,788

3. Ergebnisse

Rechnen/Aufmerksamkeit Summe (0-9)	9 [8;9]	6	9 [4;9]	9	0,364
Aufmerksamkeit (0-7)	7 [6;7]	6	7 [3;7]	9	0,363
Rechnen (0-2)	2 [2;2]	6	2 [1;2]	9	0,231
Abstraktes Denken (0-8)	6 [2;7]	6	5 [2;7]	9	0,857
Wahrnehmung (0-9)	8 [7;9]	6	7 [7;9]	9	0,744
Exekutive Funktion (0-28)	20 [9;25]	6	14 [8;25]	9	0,344
CAMCOG Gesamt (0-105)	90 [79;99]	6	75 [68;101]	9	0,215

* Mann-Whitney-U-Test, N=Anzahl

3.3.1.2 Kognitiver Verlauf abhängig von Ausgangs-MMST

Der kognitive Verlauf, beurteilt anhand der Änderung der Ergebnisse der Mini-Mental-Status-Tests bei Erst- und Zweituntersuchung, wurde bisher unabhängig vom kognitiven Ausgangsstatus betrachtet. Zur Differenzierung der möglichen Prädikato- ren wird nun noch eine Analyse getrennt von normalen (MMST \geq 27 Punkten) und kognitiv eingeschränkten (MMST $<$ 27 Punkte) Patienten vorgenommen.

White Matter Lesions

Gruppe 1 (N=9)

Bei Patienten mit einem Ausgangs-MMST über 26 Punkten, hatten die Patienten mit schlechteren MMST-Ergebnissen in der Nachuntersuchung höhere, jedoch nicht sig- nifikante, mediane WML-Werte in allen Bereichen, jedoch betont im Marklager (**TABELLE 24**).

TABELLE 24: Zusammenhang WML-Skalen und MMST-Änderung Gruppe 1

WML-Skalen (Punktbereich)	MMST-stabil (N=4)		MMST-Abnahme (N=5)		p-Wert*
	Mdn [Min;Max]	N	Mdn [Min;Max]	N	
ARWMC Summe (0-30)	10[5;20]	4	12[9;14]	5	0,804
Lobär (0-18)	8 [5;14]	4	8 [8;12]	5	0,617
Basalganglien (0-6)	0 [0;6]	4	1 [0;2]	5	0,366
Infratentoriell (0-6)	0 [0;4]	4	0 [0;2]	5	0,737
Scheltens-Skala Summe (0-64)	18[4;36]	4	25[16;34]	4	0,663
Periventrikulär (0-6)	5 [3;6]	4	6 [5;6]	4	0,321
Basalganglien (0-30)	0 [0;16]	4	2 [0;4]	4	0,442
Marklager (0-24)	8 [0;14]	4	18[7;24]	4	0,243
Infratentoriell (0-24)	0 [0;12]	4	0 [0;2]	4	0,850

* Mann-Whitney U-Test; Mdn = Median; Min = Minimum; Max = Maximum; N = Anzahl

Gruppe 2 (N=9)

In der Gruppe 2 zeigten sich wie in Gruppe 1 tendenziell ohne Signifikanz höhere WML-Belastung bei Patienten mit MMST-Abnahme, auch hier insbesondere im Mark- lager (**TABELLE 25**).

TABELLE 25: Zusammenhang WML-Skalen und MMST-Änderung Gruppe 2

	MMST stabil (N=2)		MMST-Abnahme (N=7)		p-Wert*
	Mdn [Min;Max]	N	Mdn [Min;Max]	N	
ARWMC Summe (0-30)	5 [4;6]	2	8 [3;16]	7	0,551
Lobär (0-18)	5 [4;6]	2	8 [3;12]	7	0,548
Basalganglien (0-6)	0 [0;0]	2	0 [0;2]	7	0,423
Infratentoriell (0-6)	0 [0;0]	2	0 [0;2]	7	0,593
Scheltens-Skala Summe (0-64)	8 [8;8]	1	16 [3;33]	6	1,000
Periventrikulär (0-6)	3 [3;3]	1	5 [1;6]	6	0,793
Basalganglien (0-30)	0 [0;0]	1	0 [0;1]	6	0,527
Marklager (0-24)	5 [5;5]	1	12 [0;24]	6	0,614
Infratentoriell (0-24)	0 [0;0]	1	0 [0;2]	6	0,683

* Mann-Whitney U-Test; Mdn = Median; Min = Minimum; Max = Maximum; N = Anzahl

3. Ergebnisse

Liquorparameter

Gruppe 1 (N=9)

In der Gruppe 1 haben Patienten mit abnehmenden MMST-Punkten im Verlauf niedrigere Werte des Tau-Proteins, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ und des Albumin-Quotientens. Das p-Tau und die A β -Ratio waren bei denen höher. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (**TABELLE 26**).

TABELLE 26: Zusammenhang Liquorparameter und MMST-Änderung der Gruppe 1

	MMST-stabil (N=4)		MMST-Abnahme (N=5)		p-Wert*
	Median [Minimum; Maximum]	N	Median [Minimum; Maximum]	N	
Tau	180 [117;243]	2	96 [75;117]	2	0,221
p-Tau	35 [35;35]	1	39 [39;39]	1	0,317
A β ₁₋₄₀	9061 [8800; 9322]	2	5721 [5721;5721]	1	0,221
A-Beta ₁₋₄₂	921 [862; 980]	2	801 [745;856]	2	0,121
A β -Ratio	1,02 [0,98; 1,05]	2	1,5 [1,5;1,5]	1	0,221
Q-Albumin	10,6 [10,0;11,2]	2	6,4 [5,4;7,5]	3	0,083

* Mann-Whitney-U-Test; N = Anzahl

Gruppe 2 (N=9)

Die Gruppe 2 haben die Patienten mit schlechter gewordenen MMST-Ergebnissen ein höheres Ausgangs-Gesamt-Tau sowie niedrigere A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, A β -Quotienten und Albumin-Quotienten, wobei auch in dieser Gruppe die Unterschiede nicht signifikant waren (**TABELLE 27**).

TABELLE 27: Zusammenhang Liquorparameter und MMST-Änderung der Gruppe 2

	MMST stabil(N=2)		MMST-Abnahme (N=7)		p-Wert*
	Median [Minimum; Maximum]	N	Median [Minimum; Maximum]	N	
Tau	234 [234;234]	1	590 [75;970]	5	0,380 ¹
p-Tau	.	0	93 [78;131]	4	
A β ₁₋₄₀	9148 [9148;9148]	1	8073 [3939; 10213]	5	0,380
A β ₁₋₄₂	1175 [1175;1175]	1	518 [456;627]	5	0,143
A β -Ratio	1,28 [1,28;1,28]	1	0,64 [0,47;1,59]	5	0,380
Q-Albumin	7,4 [7,4;7,4]	1	5,9 [4,9;20,4]	5	0,380

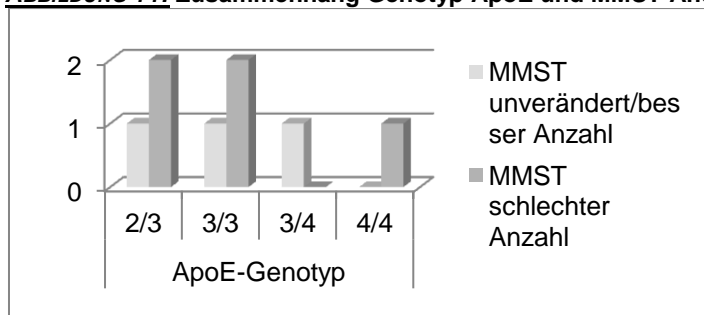
¹nicht auswertbar; * Mann-Whitney-U-Test; N = Anzahl

Genotyp ApoE

Gruppe 1 (N=9)

Die Verteilung des Genotyps ApoE bei Patienten der Gruppe 1 nach unterschiedlicher MMST-Änderung ist in der **ABBILDUNG 11** dargestellt. Das Allel ϵ 4 ist bei den Patienten mit MMST-Abnahme doppelt so häufig, jedoch nicht signifikant ($p=1,000$) vorhanden.

ABBILDUNG 11: Zusammenhang Genotyp ApoE und MMST-Änderung in Gruppe 1

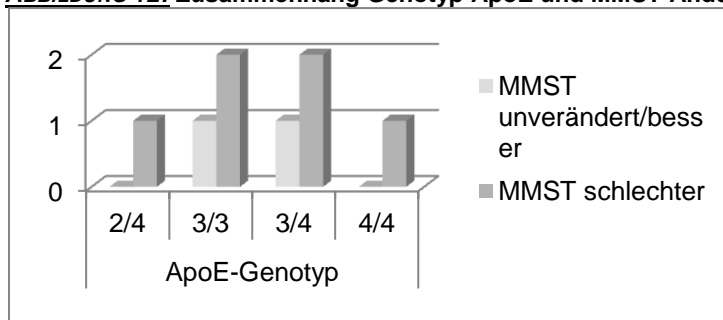


3. Ergebnisse

Gruppe 2 (N=9)

Die Verteilung des Genotyps ApoE bei Patienten der Gruppe 2 nach unterschiedlicher MMST-Änderung ist in der **ABBILDUNG 12** dargestellt. Das Allel ApoE ε4 ist bei Patienten mit MMST-Abnahme 5-Mal im Vergleich zu MMST-stabil mit 1 Mal vorhanden. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($p=1,000$).

ABBILDUNG 12: Zusammenhang Genotyp ApoE und MMST-Änderung in Gruppe 2



Im Vergleich der beiden Gruppen fällt auf, dass der homozygote Genotyp E4 nur in bei den Patienten mit schlechter gewordenen MMST-Ergebnissen vorhanden war.

Neurologische Skalen

Gruppe 1 (N=9)

Die Ergebnisse der neurologischen Skalen sind bei Patienten mit MMST-Abnahme der Gruppe 1 tendenziell näher des auffälligen Bereiches, wobei der Unterschied nur im Test „Timed-up-and-Go“ signifikant war (**TABELLE 28**).

TABELLE 28: Zusammenhang Neurologische Skalen und MMST-Änderung in Gruppe 1

Neurologische Skalen (Punktbereich)	MMST stabil (N=4)		MMST-Abnahme (N=5)		p-Wert*
	Median [Minimum; Maximum]	N	Median [Minimum; Maximum]	N	
UPDRS (0-32)	2 [0;8]	4	4 [1;12]	5	0,323
Ataxie (0-35)	3 [2;4]	4	4 [1;8]	5	0,532
Timed-Up and Go	8 [8;10]	3	13 [10;38]	5	0,035
Barthel-Index (0-100)	100 [100;100]	4	95 [90;100]	5	0,079
Hachinski (0-12)	4 [3;5]	4	5 [3;5]	5	0,694
SBS sitting (1-4)	4 [4;4]	4	4 [4;4]	5	1,000
SBS standing (0-4)	4 [4;]	4	4 [3;4]	5	0,371

* Mann-Whitney-U-Test; N = Anzahl

Gruppe 2 (N=9)

Auch in Gruppe 2 sind die Ergebnisse der Patienten mit schlechter gewordenen MMST näher des pathologischen Bereichs, wobei sich nichts signifikant unterscheidet (**TABELLE 29**).

TABELLE 29: Zusammenhang Neurologische Skalen und MMST-Änderung in Gruppe 2

Neurologische Skalen (Punktbereich)	MMST stabil (N=2)		MMST-Abnahme (N=7)		p-Wert*
	Median [Minimum;Maximum]	N	Median [Minimum;Maximum]	N	
UPDRS (0-32)	8 [3;13]	2	8 [1;18]	5	1,000
Ataxie (0-35)	4 [2;5]	2	5 [3;8]	5	0,329
Timed-Up and Go	14 [13;15]	2	12 [12;12]	2	0,102
Barthel-Index (0-100)	100 [100;100]	2	98 [80;100]	4	0,273
Hachinski (0-12)	4 [3;5]	2	5 [1;8]	6	0,549
SBS sitting (1-4)	4 [4;4]	2	4 [4;4]	5	1,000
SBS Standing (0-4)	4 [4;4]	2	4 [3;4]	5	0,327

* Mann-Whitney U-Test; N = Anzahl

3. Ergebnisse

Weitere neuropsychologische Testungen

Gruppe 1 (N=9)

In der Gruppe 1, die normale kognitive Leistung bei Studieneinschluss erbrachte, sind in der Untergruppe mit abnehmenden MMST-Werten fast alle Testergebnisse geringfügig, nicht signifikant schlechter. Ausnahmen stellen die Trail-Making-Tests und die phonematische Wortflüssigkeit mit dem Aufzählen von K-Wörtern in 60 Sekunden mit besseren Ergebnissen bei den 5 Patienten, bei denen der MMST abgenommen hatte (TABELLE 30). Die medianen Ergebnisse der Hamilton-Depression-Skala waren in der Gruppe „MMST-Abnahme“ niedriger und lagen im Normbereich.

TABELLE 30: Zusammenhang weitere neuropsychologische Testungen und MMST-Änderung in Gruppe 1

	MMST stabil (N=4)			MMST-Abnahme (N=5)			p-Wert*
	Median [Minimum; Maximum]	N		Median [Minimum; Maximum]	N		
Demtect (0-12)	14 [12;17]	4		14 [10;18]	5		0,623
Uhrentest (1-6)	2 [1;3]	4		2 [2;4]	5		0,345
CLOX 1 (0-15)	12 [8;15]	4		11 [7;13]	5		0,455
CLOX 2 (0-15)	15 [13;15]	4		14 [11;15]	5		0,515
Boston (0-15)	15 [15;15]	4		15 [13;15]	5		0,180
Hamilton (0-64)	7 [3;16]	4		3 [0;7]	5		0,135
FBI (0-62)	5 [5;5]	1		.	0		1
Trail-Making-Test							
Aufgabe A: Sekunden	70 [44;95]	2		55 [47;60]	3		1,000
Aufgabe B: Sekunden	246 [196;296]	2		170 [166;191]	3		0,083
Quotient Aufgabe B/A	4,4 [2,1;6,7]	2		3,5 [2,8;3,6]	3		1,000
Anzahl Tiere/60 Sekunden	19 [13;21]	4		18 [10;25]	5		0,621
Anzahl K-Wörter/60 Sekunden	8 [0;14]	4		11 [0;14]	5		0,532
Orientierung Summe (0-10)	10 [10;10]	4		10 [9;10]	5		0,371
Zeitliche Orientierung (0-5)	5 [5;5]	4		5 [5;5]	5		1,000
Räumliche Orientierung (0-5)	5 [5;5]	4		5 [4;5]	5		0,371
Sprache Summe (0-30)	28 [26;29]	4		28 [23;30]	5		0,700
Sprachverständnis (0-9)	9 [8;9]	4		9 [8;9]	5		0,866
Ausdrucksvermögen (0-21)	20 [17;20]	4		19 [15;21]	5		0,530
Gedächtnis Summe (0-27)	23 [22;25]	4		23 [15;25]	5		0,800
Lerngedächtnis (0-17)	14 [12;15]	4		14 [10;15]	5		0,607
Kurzzeitgedächtnis (0-4)	4 [3;4]	4		4 [2;4]	5		1,000
Altgedächtnis (0-6)	6 [5;6]	4		6 [3;6]	5		0,558
Praxis Summe (0-12)	11 [10;12]	4		11 [8;11]	5		0,345
Zeichnen (0-3)	3 [2;3]	4		2 [1;3]	5		0,107
Kopieren (0-3)	3 [2;3]	4		3 [1;3]	5		0,558
Praxis (0-6)	6 [5;6]	4		6 [5;6]	5		0,655
Rechnen/Aufmerksamkeit	9 [9;9]	4		9 [4;9]	5		0,371
Summe (0-9)							
Aufmerksamkeit (0-7)	7 [7;7]	4		7 [3;7]	5		0,371
Rechnen (0-2)	2 [2;2]	4		2 [1;2]	5		0,371
Abstraktes Denken (0-8)	6 [2;7]	4		6 [2;7]	5		0,897
Wahrnehmung (0-9)	8 [7;9]	4		7 [7;9]	5		1,000
Exekutive Funktion (0-28)	23 [9;25]	4		17 [8;25]	5		0,387
CAMCOG Gesamt (0-105)	96 [86;99]	4		94 [68;101]	5		0,712

* Mann-Whitney U-Test; N = Anzahl

Gruppe 2 (N=9)

Bei der von Anfang an kognitiv eingeschränkten Gruppe 2 waren die Ergebnisse bei Zweituntersuchung bei den Patienten mit MMST-Abnahme fast alle tendenziell, jedoch nicht signifikant schlechter. Der Uhrentest und die phonematische Wortflüssigkeit mit Aufzählen von Wörtern mit dem Anfangsbuchstaben K in 60 Sekunden waren bei diesen besser bei Studieneinschluss. Die Ergebnisse der Hamilton-Depression-Skala waren auch in Gruppe 2 bei Patienten mit „MMST- Abnahme“ niedriger (TABELLE 31).

3. Ergebnisse

TABELLE 31: Zusammenhang weitere neuropsychologische Testungen und MMST-Änderung in Gruppe 2

	MMST stabil (N=2)		MMST-Abnahme (N=7)		p-Wert*
	Median (Minimum; Maximum)	N	Median (Minimum; Maximum)	N	
Demtect (0-12)	10 [8;11]	2	8 [2;10]	6	0,241
Uhrentest (1-6)	4 [3;4]	2	3 [3;4]	6	0,693
CLOX 1(0-15)	8 [7;8]	2	8 [7;12]	6	0,283
CLOX 2 (0-15)	11 [10;12]	2	13 [7;14]	6	0,497
Boston (0-15)	13 [12;13]	2	13 [11;15]	5	0,844
Hamilton (0-64)	10 [7;13]	2	6 [4;13]	4	0,240
FBI (0-62)	.	0	19 [19;19]	1	¹
Trai- Making-Test					
Aufgabe A: Sekunden	118 [99;137]	2	129 [68;279]	5	0,699
Aufgabe B: Sekunden	486 [486;486]	1	450 [450;450]	1	0,334
Quotient B/A	4,9 [4,9;4,9]	1	3,7 [3,7;3,7]	1	0,317
Anzahl Tiere/60 Sekunden	15 [13;16]	2	10 [8;15]	4	0,165
Anzahl K-Wörter/60 Sekunden	4 [3;4]	2	10 [8;13]	4	0,064
Orientierung Summe (0-10)	9 [9;9]	2	8 [6;9]	4	0,140
Zeitliche Orientierung (0-5)	5 [4;5]	2	4 [3;5]	4	0,333
Räumliche Orientierung (0-5)	5 [4;5]	2	4 [3;4]	4	0,171
Sprache Summe (0-30)	24 [23;24]	2	24 [21; 25]	4	0,634
Sprachverständnis (0-9)	8 [7;8]	2	9 [8;9]	4	0,134
Ausdrucksvermögen (0-21)	17 [16;17]	2	15 [13;17]	4	0,240
Gedächtnis Summe (0-27)	19 [17;20]	2	15 [10;16]	4	0,064
Lerngedächtnis (0-17)	11 [9;13]	2	8 [5;11]	4	0,240
Kurzzeitgedächtnis (0-4)	3 [2;3]	2	3 [2;4]	4	0,453
Altgedächtnis (0-6)	5 [5;5]	2	3 [1;6]	4	0,340
Praxis Summe (0-12)	8 [6;10]	2	9 [7;10]	4	0,617
Zeichnen (0-3)	2 [1;2]	2	2 [1;2]	4	1,000
Kopieren (0-3)	2 [1;2]	2	2 [1;3]	4	0,803
Praxis (0-6)	5 [4;6]	2	6 [4;6]	4	0,803
Rechnen/Aufmerksamkeit Summe (0-9)	9 [8;9]	2	8 [6;9]	4	0,623
Aufmerksamkeit (0-7)	7 [6;7]	2	6 [5;7]	4	0,617
Rechnen (0-2)	2 [2;2]	2	2 [1;2]	4	0,480
Abstraktes Denken (0-8)	5 [4;6]	2	5 [4;5]	4	0,617
Wahrnehmung (0-9)	8 [7;8]	2	8 [7;9]	4	0,617
Exekutive Funktion (0-28)	15 [13;16]	2	13 [8;18]	4	0,643
CAMCOG Gesamt (0-105)	81 [79;82]	2	73 [72;75]	4	0,060

* Mann-Whitney U-Test; N = Anzahl; ¹Berechnung nicht möglich

3.3.2 Einflussfaktor des Schweregrades der WML auf MMST-Änderung

3.3.2.1 Zusammenhang WML mit MMST-Änderung unabhängig vom Ausgangs-MMST

Im gesamten *Follow-up*-Kollektiv unabhängig vom Ausgangs-MMST zeigte sich, dass die „Summe“ und der Bereich „Lobär“ der ARWMC nach Wahlund bei höheren Werten nicht mit einer größeren MMST-Punktabnahme von Erst- und Zweittestung einhergehen. Die höhere Ausprägung von WML in den Basalganglien und infratentoriell lag eher bei stabilen bzw. Patienten mit geringer Zunahme der kognitiven Einschränkungen. Dies spiegelt sich auch in der Scheltens-Skala wieder. Im unteren Bereich „tiefes Marklager“ der Scheltens-Skala fanden sich jedoch höhere Scores bei Patienten mit MMST-Abnahme. Die Verteilung der WML im Zusammenhang mit der MMST-Änderung ist in den Punkt-/Streudiagrammen in ABBILDUNG 13 und ABBILDUNG 14 dargestellt.

3. Ergebnisse

ABBILDUNG 13: Verteilung der ARWMC-Scores nach Wahlund zu der MMST-Änderung

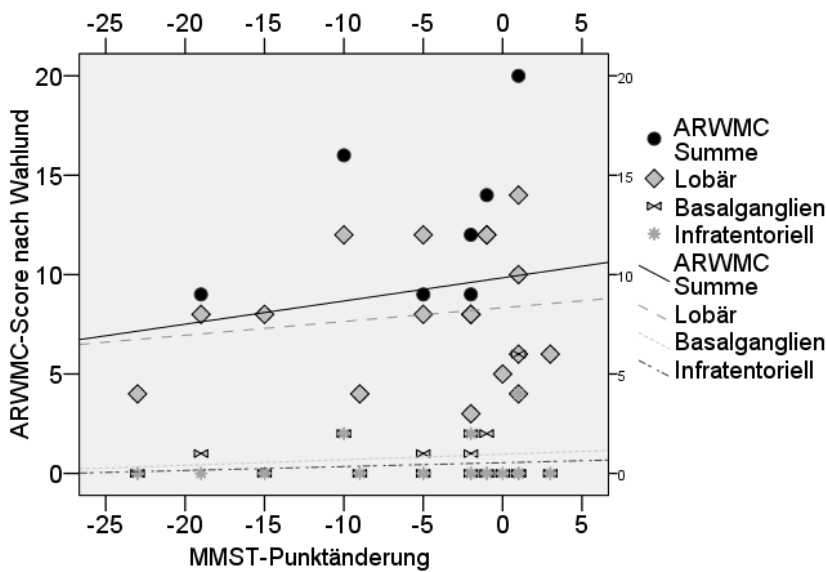
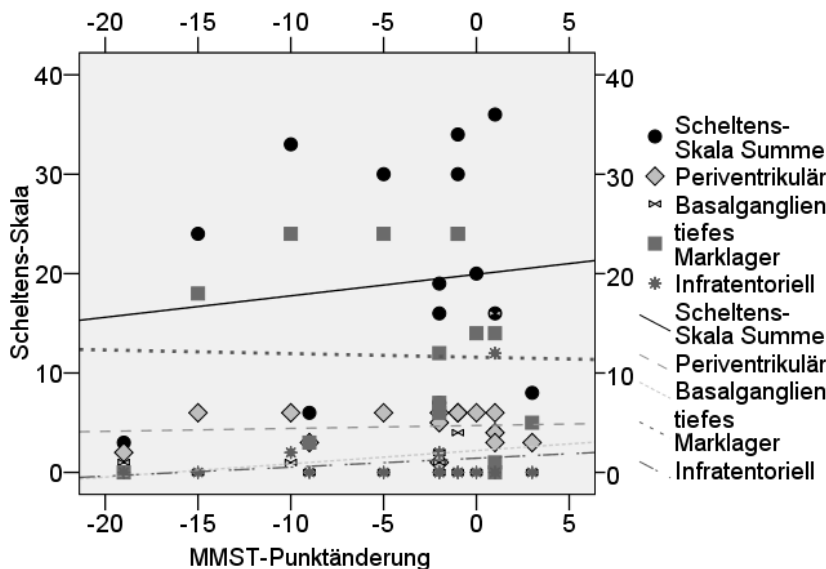


ABBILDUNG 14: Verteilung der WML-Scores nach der Scheltens-Skala zu der MMST-Änderung



Korrelation WML mit MMST-Änderung zwischen MMST stabil und MMST-Abnahme unabhängig vom Ausgangs-MMST

Um den genauen Zusammenhang von Höhe der WML und MMST-Änderung zu untersuchen, wurden diese mit Hilfe des Koeffizienten Kendalls Tau b getrennt von „MMST stabil“ und „MMST-Abnahme“ zueinander korreliert. Es konnten keine signifikanten Korrelationen in dieser Analyse beobachtet werden. Dabei ergeben sich noch eher tendenziell positive Korrelationskoeffizienten für die „Summe“ und den Bereich „Lobär“ nach dem ARWMC-Score sowie „Summe“, „Periventrikulär“ und „tiefes Marklager“ in der Scheltens-Skala bei Patienten mit „MMST-Abnahme“. Das bedeutet, dass eine höhere Belastung mit WML mit einer höheren MMST-Differenz einhergeht.

3. Ergebnisse

Da die MMST-Differenz bei diesen Patienten jedoch in der Datenbank als negativ gekennzeichnet ist, steht ein höherer Wert für eine geringere Differenz bzw. entspricht dies einer geringeren Progredienz der kognitiven Einschränkungen. Der Korrelationskoeffizient für die Belastung der WML „Infratentoriell“ war in der Scheltens-Skala schwach negativ und nach der ARWMC-Score gleich 0. Eine negative Korrelation steht für eine höhere Belastung mit WML und gleichzeitiger größerer MMST-Differenz bzw. steilerer Abnahme der kognitiven Leistung. Im Gegensatz dazu sind MMST-Änderungen bei den Patienten mit „MMST stabil“ positiv gerichtet. So ist ein positiver Korrelationskoeffizient wie hier in der Summe und lobären Bereiche der ARWMC-Score als bessere MMST-Punkte in der Zweittestung und gleichzeitig höhere WML-Ausprägung zu deuten (TABELLE 32).

TABELLE 32: Korrelation WML und MMST-Änderung unabhängig vom Ausgangs-MMST

ARWMC*MMST-Änderung		MMST stabil (N=6)	MMST-Abnahme (N=12)
ARWMC Summe	Korrelationskoeffizient	0,089	0,300
	Sig. (2-seitig)	0,819	0,202
Lobär	Korrelationskoeffizient	0,178	0,293
	Sig. (2-seitig)	0,647	0,236
Basalganglien	Korrelationskoeffizient	0,000	0,191
	Sig. (2-seitig)	1,000	0,447
Infratentoriell	Korrelationskoeffizient	0,000	0,000
	Sig. (2-seitig)	1,000	1,000
Scheltens-Skala*MMST-Änderung		(N=5)	(N=10)
Summe	Korrelationskoeffizient	-0,359	0,330
	Sig. (2-seitig)	0,405	0,200
Periventrikulär	Korrelationskoeffizient	-0,668	0,200
	Sig. (2-seitig)	0,142	0,469
Basalganglien	Korrelationskoeffizient	0,000	0,166
	Sig. (2-seitig)	1,000	0,551
Marklager	Korrelationskoeffizient	-0,252	0,350
	Sig. (2-seitig)	0,568	0,186
Infratentoriell	Korrelationskoeffizient	0,000	-0,078
	Sig. (2-seitig)	1,000	0,791

N = Anzahl

Zusammenfassend konnte kein Zusammenhang zwischen den Schweregrad der WMLS und der MMST-Änderung im Gesamt-Follow-up-Kollektiv erkannt werden.

3.3.2.2 Zusammenhang WML mit MMST-Änderung abhängig vom Ausgangs-MMST

Gruppe 1

Innerhalb der Gruppe 1 sind höhere Punkte in der Summe sowie in den Unterbereichen der ARWMC-Skala mit einer stabilen bzw. besseren Leistung nach 3 Jahren assoziiert. In der Scheltens-Skala zeigten sich gegenteilige Ergebnisse. Hier sind höhere WML-Belastung in der Summe, periventrikulär und tiefen Marklager mit einer größeren MMST-Differenz verbunden, wobei der Patient mit der größten MMST-Änderung in der Gruppe 1 kein Ausgangs-MRT hatte dieser somit nicht nach der Scheltens-Skala ausgewertet wurde (ABBILDUNG 15 und ABBILDUNG 16).

3. Ergebnisse

ABBILDUNG 15: Verteilung der ARWMC-Scores nach Wahlund zu der MMST-Änderung in Gruppe 1

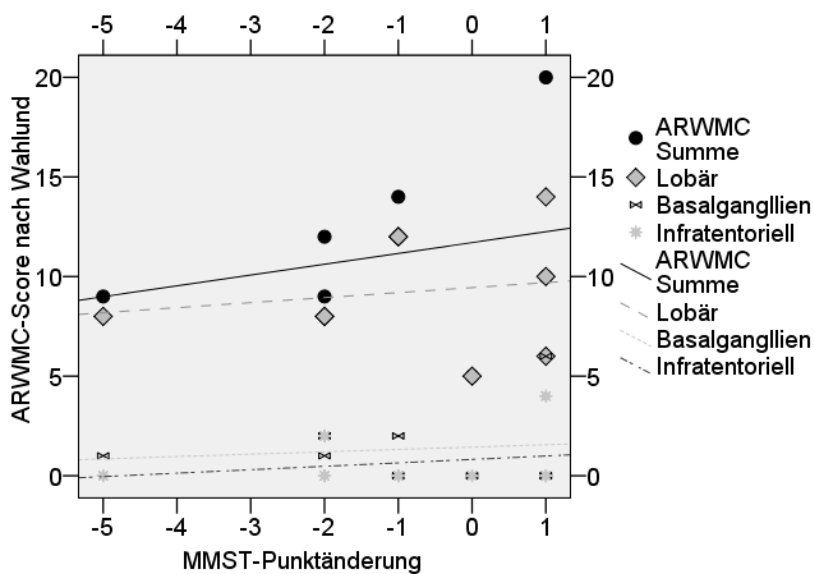
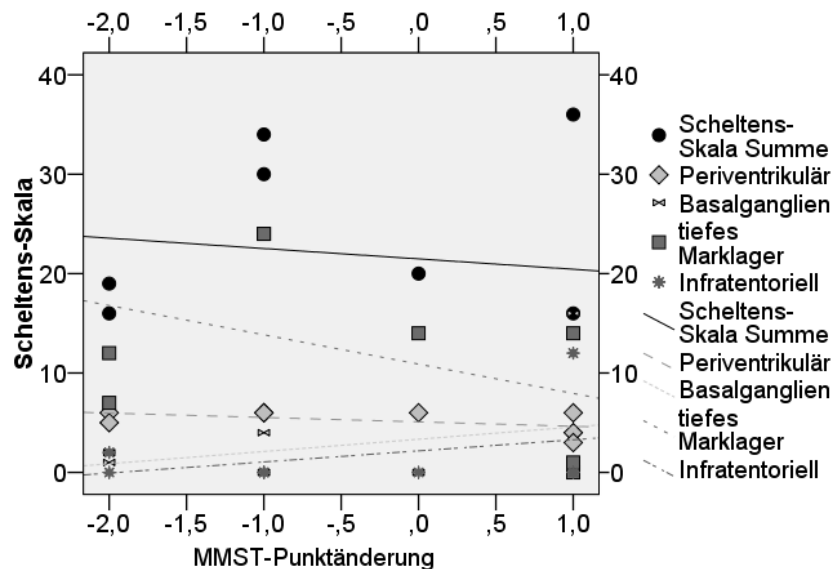


ABBILDUNG 16: Verteilung der WML-Scores nach der Scheltens-Skala zu der MMST-Änderung in Gruppe 1



Gruppe 2

In der von Anfang an kognitiv eingeschränkten Gruppe 2 hatten Patienten mit größeren MMST-Differenzen auch höhere Punkte in den „Summen“ beider WML-Skalen, in den Bereich „Lobär“ der ARWMC nach Wahlund und in „Periventrikulär“ und „Tiefes Marklager“ der Scheltens-Skala. Die anatomischen Regionen „Infratentoriell“ und „Basalganglien“ scheinen keinen Einfluss zu haben ([ABBILDUNG 17](#) und [ABBILDUNG 18](#)).

3. Ergebnisse

ABBILDUNG 17: Verteilung der ARWMC-Scores nach Wahlund zu der MMST-Änderung in Gruppe 2

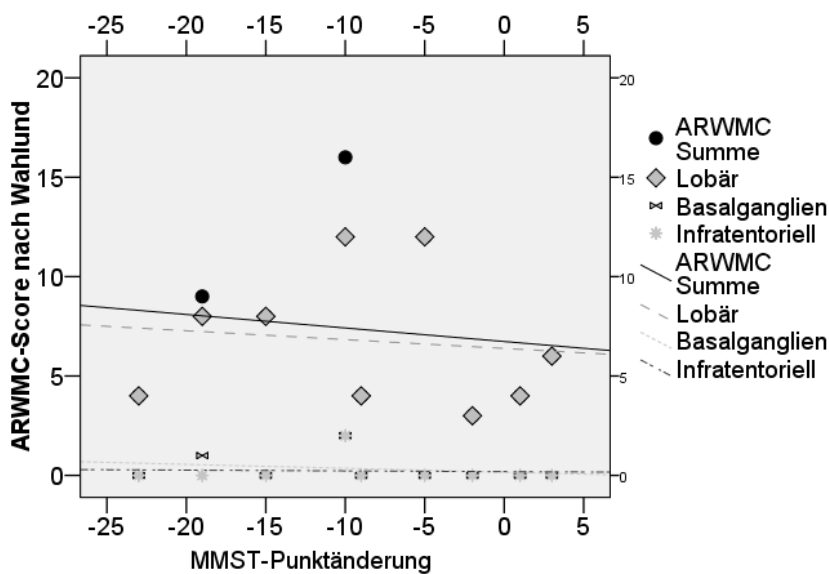
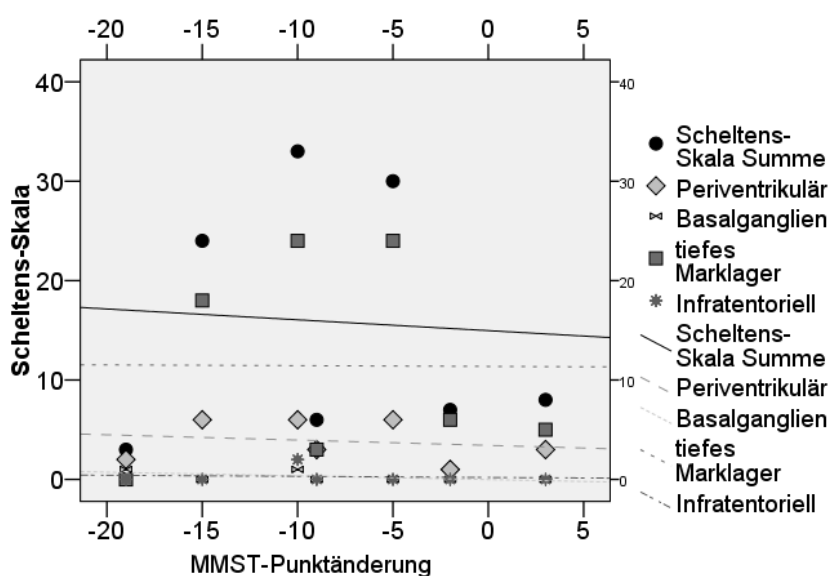


ABBILDUNG 18: Verteilung der WML-Scores nach der Scheltens-Skala zu der MMST-Änderung in Gruppe 2



Korrelation WML mit MMST-Änderung zwischen MMST stabil und MMST-Abnahme unter den Gruppen

Bei der Korrelation der WML gegen MMST-Änderung jeweils innerhalb der Gruppen, ergeben sich bei der kognitiv gesunden Patienten der Gruppe 1 nach der ARWMC-Skala positive Korrelationskoeffizienten, mit Ausnahme infratentoriell bei „MMST-Abnahme“. Dies bedeutet, dass Gesunde mit stabilem Verlauf, bessere MMST-Zweitergebnisse hatte je höher die Punkte der WML-Skalen waren. Bei kognitiv Gesunden mit „MMST-Abnahme“, wobei die Spanne der MMST-Differenz von 0-6 Punkten relativ gering war, scheint eine höhere WML-Belastung mit geringerer Leistungs-

3. Ergebnisse

abnahme einherzugehen. Nach der Scheltens-Skala zeigen sich bei stabilen, gesunden Patienten eine negative Korrelation der Summe und periventrikulären und im tiefen Marklager befindlichen WML mit der MMST-Änderung. Da die Änderung hier eine Besserung der Ergebnisse bedeutet, entspricht einer niedrigen Ausprägung eine größere Punktzunahme der MMST-Ergebnisse. Bei der kognitiv eingeschränkten Gruppe 2 konnten auf Grund von zu niedrigen Patientenzahlen nur die mit einer MMST-Abnahme analysiert werden. Dabei zeigten sich negative Korrelationskoeffizienten in der Summe und in den Basalganglien nach der ARWMC und periventrikulär, in den Basalganglien sowie infratentoriell nach der Scheltens-Skala. Eine höhere MMST-Abnahme ging mit höheren WML-Scores einher. Periventrikulär und infratentoriell ließ sich keine Korrelation erkennen. Nach der Scheltens-Skala waren die Korrelationskoeffizienten der Summe und des Marklagers positiv was. Die Ergebnisse sind jedoch bei geringer Stichprobengröße alle nicht signifikant (TABELLE 33).

TABELLE 33: Korrelation WMLs und MMST-Änderung innerhalb der Gruppen

		Gruppe 1		Gruppe 2	
		MMST stabil (N=4)	MMST-Abnahme (N=5)	MMST stabil (N=2)	MMST- Abnahme (N=7)
ARWMC*MMST-Änderung					
Summe	Korrelationskoeffizient	0,775	0,750	1,000	-0,098
	Sig. (2-seitig)	0,157	0,097	¹ .	0,761
Lobär	Korrelationskoeffizient	0,707	0,866	1,000	0,000
	Sig. (2-seitig)	0,180	0,068	¹ .	1,000
Basalganglien	Korrelationskoeffizient	0,333	0,000	¹ .	-0,197
	Sig. (2-seitig)	0,564	1,000	¹ .	0,568
Infratentoriell	Korrelationskoeffizient	0,333	-0,177	¹ .	0,000
	Sig. (2-seitig)	0,564	0,709	¹ .	1,000
Scheltens-Skala*MMST-Änderung		(N=4)	(N=4)	(N=1)	(N=6)
Summe	Korrelationskoeffizient	-0,236	0,816	¹ .	0,200
	Sig. (2-seitig)	0,655	0,121	¹ .	0,573
Periventrikulär	Korrelationskoeffizient	-0,516	0,577	¹ .	-0,149
	Sig. (2-seitig)	0,346	0,317	¹ .	0,687
Basalganglien	Korrelationskoeffizient	0,333	0,000	¹ .	-0,548
	Sig. (2-seitig)	0,564	1,000	¹ .	0,165
Marklager	Korrelationskoeffizient	-0,516	0,894	¹ .	0,276
	Sig. (2-seitig)	0,346	0,102	¹ .	0,444
Infratentoriell	Korrelationskoeffizient	0,333	-0,577	¹ .	-0,115
	Sig. (2-seitig)	0,564	0,317	¹ .	0,770

¹ keine Berechnung möglich; N = Anzahl

3.3.3 Einflussfaktor Liquorparameter auf MMST-Änderung

Liquorparameter

Gesamt-Tau und A β ₁₋₄₂ waren in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich, wobei im Gesamtkollektiv und in Gruppe 1 Tau und A β ₁₋₄₂ negativ mit Abnahme von MMST-Punkten (negative Punktdifferenzen) korrelieren, d.h. je höher das Gesamt-Tau und A β ₁₋₄₂ bei Einschluss desto stärker ist die Progredienz der MMST-Änderung (TABELLE 34).

3. Ergebnisse

TABELLE 34: Liquorparameter MMST-Änderung gesamt und innerhalb der Gruppen

Liquorparameter*MMST-Änderung	Gesamt (N=18)		Gruppe 1 (N=9)		Gruppe 2 (N=9)	
	MMST-Stabil (N=6)	MMST-Abnahme (N=12)	MMST-stabil (N=4)	MMST-Abnahme (N=5)	MMST-stabil (N=2)	MMST-Abnahme (N=7)
Tau	Korrelationskoeffizient	-0,650	1	-1,000	1	-0,400
	Sig. (2-seitig)	0,046	1	0,01	1	0,327
	N	3	7	2	2	5
P-Tau	Korrelationskoeffizient	-0,600	1	1	1	-0,333
	Sig. (2-seitig)	0,142	1	1	1	0,497
	N	1	5	1	1	0
Aβ₁₋₄₀	Korrelationskoeffizient	-0,414	1	1	1	-0,200
	Sig. (2-seitig)	0,251	1	1	1	0,624
	N	3	6	2	1	5
Aβ₁₋₄₂	Korrelationskoeffizient	0,390	1	-1,000	1	0,000
	Sig. (2-seitig)	0,224	1	0,01	1	1,000
	N	3	7	2	2	5
Aβ-Ratio	Korrelationskoeffizient	0,276	1	1	1	0,000
	Sig. (2-seitig)	0,444	1	1	1	1,000
	N	3	6	2	1	5
Q-Albumin	Korrelationskoeffizient	0,340	1	0,816	1	0,200
	Sig. (2-seitig)	0,252	1	0,221	1	0,624
	N	3	8	2	1	5

¹ keine Berechnung möglich; N = Anzahl;

3.4 Analyse der Patienten nach Schweregrad der WML

Als weitere Analysemöglichkeit wurde das Gesamt-Follow-up-Kollektiv in zwei neue Gruppen zur Unterscheidung des Schweregrades der WML unabhängig vom kognitiven Status eingeteilt. Der Cut-off Wert wurde bei 9 Gesamtsummenscore der ARWMC als Median des Kollektivs frei gewählt, wobei 10 Patienten demnach geringere WML-Belastung und 8 Patienten schwerer ausgeprägte WML hatten.

3.4.1 Alter, Bildungsjahre, neuropsychologische Testung, neurologische Skalen und Liquorparameter

Die Patienten mit einer schwereren WML-Belastung waren tendenziell, nicht signifikant, median jünger und kognitiv weniger eingeschränkt, wobei die Patienten mit „MMST-Abnahme“ innerhalb dieser Gruppe jünger waren (*TABELLE 35*). Da in der Gruppe mit geringeren WML (ARWMC 0-9) mehr kognitiv eingeschränkte Patienten, lagen der Ausgangs-MMST-Werte sowie alle weiteren Ergebnisse der Neuropsychologischen Testungen näher des pathologischen Bereiches. Signifikant schlechtere Ergebnisse hatten diese Patienten bei Studieneinschluss im Boston-Naming-Test ($p = 0,03$), Trail-Making-Test A ($p = 0,016$), CAMCOG Gedächtnis Summe ($p = 0,027$), CAMCOG Lerngedächtnis ($p = 0,019$) sowie im CAMCOG Kurzzeitgedächtnis ($p = 0,018$). In der Nachtestung erreichten die Differenzen im Demtect ($p = 0,022$), CAMCOG Sprache Summe ($p = 0,035$), CAMCOG Ausdrucksvermögen ($p = 0,035$), CAMCOG Kopieren ($p = 0,021$), CAMCOG Abstraktes Denken ($p = 0,034$), CAMCOG Exekutive Funktionen ($p = 0,040$), CAMCOG Gesamtsumme ($p = 0,045$) sowie weiterhin im Boston-Naming-Test ($p = 0,026$) das Signifikanzniveau. Somit

3. Ergebnisse

unterschied sich in den Testungen die Verteilung der Ergebnisse zwischen Erst- und Zweituntersuchung.

TABELLE 35: Vergleich der WML-Gruppen

		ARWMC Summe 0-9 (N=10)		p-Wert ¹	ARWMC Summe > 9 (N=8)		p-Wert ¹
		MMST stabil (N=3)	MMST-Abnahme (N=7)		MMST stabil (N=3)	MMST-Abnahme (N=5)	
Alter	Median [Minimum; Maximum]	77 [66;79]	78 [65;83]	0,819	76 [69;80]	68 [59;78]	0,297
	Gültige N	3	7		3	5	
Geschlecht	M/F N	1/2	4/3		2/1	3/2	
Ausbildungsjahre	Median [Minimum; Maximum]	12 [9;17]	13 [8;17]	0,907	13 [13;13]	11 [8;15]	0,337
	Gültige N	3	7		3	5	
MMST	Median [Minimum; Maximum]	25 [24;30]	23 [17;30]	0,301	28 [28;29]	30 [18;30]	0,645
	Gültige N	3	7		3	5	
MMST-FU	Median [Minimum; Maximum]	28 [25;30]	15 [0;28]	0,039	29 [29;30]	28 [8;29]	0,081
	Gültige N	3	7		3	5	
MMST-Differenz	Median [Minimum; Maximum]	1 [0;3]	-9 [-23;-2]	0,016	1 [1;1]	-2 [-10;-1]	0,021
	Gültige N	3	7		3	5	

¹ Mann-Whitney-U-Test, FU=Follow-up, N=Anzahl,

Bei den Liquorwerten war nur das Aß₁₋₄₀ signifikant niedriger ($p = 0,039$) in der Gruppe mit wenig WML im Vergleich mit Patienten mit mehr ausgeprägten WMLs. Die Patienten mit MMST-Abnahme zwischen den WML-Gruppen zeigten keine signifikanten Differenzen in den Liquorwerten (**TABELLE 36**).

TABELLE 36: Liquorparameter der WML-Gruppen

		ARWMC Summe 0-9 (N=10)		p-Wert ¹	ARWMC Summe > 9 (N=8)		p-Wert ¹	p-Wert ¹ (nur MMST-Abnahme)
		MMST stabil (N=3)	MMST-Abnahme (N=7)		MMST stabil (N=3)	MMST-Abnahme (N=5)		
Tau	Gültige N	3	7		3	5		
	Median [Minimum; Maximum]	234 [234;234]	590 [75;970]	0,770	180 [117;243]	160 [75;244]	1,000	0,329
p-Tau	Gültige N	1	5		2	2		
	Median [Minimum; Maximum]	.	93 [39;131]	²	35 [35;35]	78 [78;78]	0,317	0,480
Aß₁₋₄₀	Gültige N	0	4		1	1		
	Median [Minimum; Maximum]	9148 [9148;9148]	7768 [3939;8644]	0,143	9061 [8800;9322]	10213 [10213;10213]	0,221	0,143
Aß₁₋₄₂	Gültige N	1	5		2	1		
	Median [Minimum; Maximum]	1175 [1175;1175]	555 [456;856]	0,143	921 [862;980]	612 [479;745]	0,121	1,000
Aß-Ratio	Gültige N	1	5		2	2		
	Median [Minimum; Maximum]	1,28 [1,28;1,28]	0,67 [0,56;1,59]	0,770	1,02 [0,98;1,05]	0,47 [0,47;0,47]	0,221	0,143
Q-Albumin	Gültige N	1	5		2	1		
	Median [Minimum; Maximum]	7,4 [7,4;7,4]	5,9 [5,9;20,4]	0,380	10,6 [10,0;11,2]	6,4 [4,9;7,5]	0,083	0,881
	Gültige N	1	5		2	3		

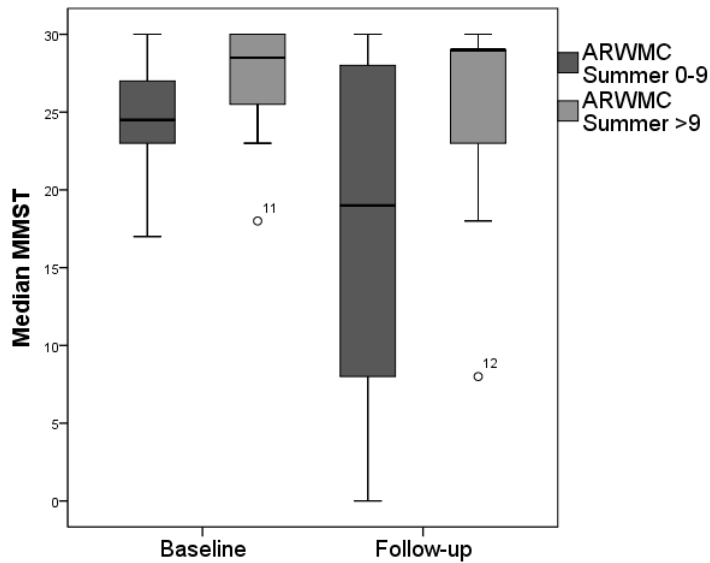
¹ Mann-Whitney-U-Test, M = Männer; F = Frauen

3.4.2 Kognitiver Verlauf, beurteilt anhand des MMST

In **ABBILDUNG 19** sind die Verteilungen der MMST-Ergebnisse bei Erst- und Zweituntersuchung abgebildet, wobei es zu keiner Abnahme der medianen MMST-Punkte, jedoch zu einer Vergrößerung der Spanne bei Patienten mit schwergradigeren WML-Belastung kam.

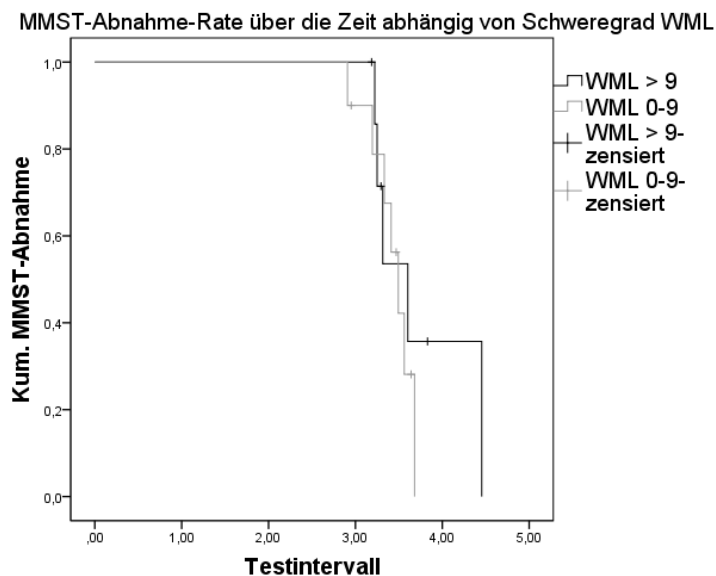
3. Ergebnisse

ABBILDUNG 19: MMST-Ergebnisse bei Erst- und Nachuntersuchung getrennt nach WML-Gruppen



In der Kaplan-Meyer-Überlebenskurve sind die geschätzten medianen Zeiten bis eine MMST-Punktabnahme erfolgt bei Patienten mit einem ARWMC-Score >9 mit 3,60 Jahren (95% CI 3,22-3,99) im Vergleich zu Patienten mit geringeren WML-Belastung mit 3,49 Jahren (95% CI 3,30-3,69) nach Anwendung des Log-rank-Testes nicht signifikant höher ($p = 0,510$). Nach maximal 4,45 Jahre bzw. 3,68 Jahren zeigen Patienten mit ARWMC>9 Punkten bzw. ARWMC 0-9 Punkten eine MMST-Abnahme (**ABBILDUNG 20**).

ABBILDUNG 20: Zeit bis Eintreffen einer MMST-Abnahme



4. Diskussion

3.4.3 Prädiktiver Wert der WML zu MMST-Abnahme

Als letztes wurde das Risiko für das Eintreffen des Ereignisses einer MMST-Abnahme mit Hilfe der COX-Verhältnisregression die Hazard Ratios berechnet. Der alleinige Einfluss der WML unabhängig von weiteren Faktoren zeigt sich nur der Bereich der Basalganglien der ARWMC mit einem HR von 1,3 als prädiktiv (TABELLE 37). Mit Einfluss von Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre und MMST bei Einschluss zeigte sich kein erhöhtes Risiko der WML auf die MMST-Abnahme, wobei kein Ergebnis signifikant war.

TABELLE 37: Ergebnisse der WML-Skalen als prädiktiver Wert für MMST-Abnahme

Variablen	HR	[95% CI]				p-Wert
ARWMC Summe	0,97	[0,83-1,12]				0,658
Lobär	1,00	[0,78-1,28]				0,954
Basalganglien	1,30	[0,42- 2,48]				0,954
Infratentoriell	0,67	[0,24-1,91]				0,452
Scheltens-Skala Summe	1,00	[0,95-1,06]				0,949
Periventrikulär	0,72	[0,41-1,28]				0,263
Basalganglien	0,96	[0,59-1,54]				0,849
Marklager	1,07	[0,95-1,22]				0,277
Infratentoriell	0,62	[0,19- 2,00]				0,425
HR [95%CI]	ARWMC Summe	Lobär	Basalganglien	Infratentoriell		
Alter	0,93[0,78-1,10]	0,93 [0,75-0,15]	0,82[0,40-1,67]	0,67[0,26-1,76]		
Alter und Geschlecht	0,89[0,73-1,01]	0,87[0,67-1,11]	0,65[0,29-1,46]	0,75[0,28-2,00]		
Alter, Geschlecht und Aus- bildungsjahre	0,86[0,67-1,11]	0,86[0,63-1,16]	0,47[0,11-2,03]	0,79[0,29-2,17]		
Alter, Geschlecht, Ausbil- dungsjahre und Ausgangs- MMST	0,87[0,68-1,12]	0,87[0,64-1,18]	0,52[0,11-2,50]	0,45[0,09-2,18]		
HR [95%CI]	Scheltens-Skala Summe	Periventrikulär	Basalganglien	Marklager	Infratentoriell	
Alter	0,98[0,92-1,05]	0,78[0,48-1,28]	0,93[0,58-1,49]	1,00[0,92-1,08]	0,72[0,29-1,81]	
Alter und Geschlecht	0,94[0,85-1,03]	0,59[0,32-1,07]	0,73[0,42-1,28]	0,95[0,86-1,06]	0,79[0,35-1,81]	
Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahre	0,94[0,85-1,03]	0,53[0,26-1,09]	0,54[0,19-1,55]	0,96[0,86-1,07]	0,83[0,39-1,76]	
Alter, Geschlecht, Aus- bildungsjahre und Aus- gangs-MMST	0,94[0,86-1,02]	0,65[0,33-1,31]	0,97[0,44-2,10]	0,92[0,83-1,02]	0,51[0,10-2,72]	

CI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Ausprägung und Verteilung der WML als prädiktiver Faktor für eine Abnahme der kognitiven Leistung

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit WML mikroangiopathischer Genese auf prädiktive Faktoren der kognitiven Leistungsänderung über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht. Dazu wurden bei 71 Patienten aus der Studie „Vaskuläre Demenz bzw. Vaskuläre Enzephalopathie“ zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine ausführliche neuropsychologische Testung (MMST, Uhrentest nach Shulman, CLOX 1 und 2, Trail-Making-Test A und B, Boston-Naming-Test, Regensburger Wortflüssigkeitstest, Demtect, CAMCOG, Hamilton Depression Scale, FBI) neurologische Untersuchung (UPDRS III, Ataxie-Skala nach Klockgether, Sitting/Standing-Balance-Score, Timed-up-and-go-Test, Hachinski-Ischämie-Score, Barthel-Index), Liquoranalyse (Gesamt-Protein, Zellzahl, Albumin-Quotienten, Tau, p-Tau, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, A β -Ratio) sowie kraniale Bildgebung (cMRT oder cCT) durchgeführt. Nach durchschnittlich 3 Jahren erfolgte bei 18 Patienten eine *Follow-up*-Untersuchung mit erneuter ausführlicher neuropsychologischer Testung und neurologischer Untersuchung (wie bei Studieneinschluss). Die kognitive Leistungsänderung wurde dann anhand Punktdifferenzen des MMST (MMST-Baseline–MMST-*Follow-up*) gemessen. Die WML wurden mittels der ARWMC nach Wahlund und Scheltens-Skala quantifiziert, wobei höhere Punktzahlen mit mehr WML einhergehen. Es wurden Patienten mit stabilen bzw. besseren Ergebnissen im MMST („MMST stabil“) und Patienten mit Abnahme von 1 Punkt im MMST-Summenscore („MMST-Abnahme“) bei der Zweituntersuchung auf unterschiedliche Ausprägung der WML bei Studienbeginn verglichen. Dies wurde bei allen Patienten unabhängig vom Ausgangs-MMST sowie differenziert innerhalb der Gruppe 1 (Patienten mit WML ohne kognitive Defizite) und Gruppe 2 (Patienten mit WML mit kognitiven Defiziten) getan.

Im Gesamtkollektiv waren die Mediane der Summen unabhängig vom Ausgangs-MMST sowie innerhalb der Gruppen sowie anatomischen Unterbereiche bis auf Ausnahme von „infratentoriell“ der WML-Skalen nicht signifikant höher bei Patienten mit „MMST-Abnahme“. Korrelierte man nun den Schweregrad der WML mit der MMST-Änderung konnte im Gesamt-*Follow-up*-Kollektiv unabhängig vom Ausgangs-MMST kein signifikanter Zusammenhang erkannt werden. Höhere WML-Punkte korrelierten

4. Diskussion

nicht signifikant positiv mit besseren Ergebnissen im MMST zum Zeitpunkt des *Follow-up*. Diese Ergebnisse zeigten sich auch in der Gruppe 1 (Scheltens-Skala zeigte gegenteilige Ergebnisse). In der Gruppe 2, d.h. die bereits zu Beginn der Studie kognitiv eingeschränkten Patienten, korrelierten positiv im Gegensatz dazu nicht signifikant höhere Punkte in den WML-Skalen mit schlechteren Ergebnissen im MMST in der Nachuntersuchung.

In einem zweiten Schritt wurde in dieser Arbeit das *Follow-up*-Kollektiv in 2 neue Gruppen nach Schweregrad der WML (geringere WML: ARWMC Summe 0-9 Punkte, schwergradigere ARWMC Summe >9 Punkte) eingeteilt. Dabei zeigte sich eine größere Leistungsabnahme im MMST bei der Gruppe mit geringerer WML-Last, was dadurch zu erklären ist, da sich in dieser Gruppe von vornherein mehr kognitiv eingeschränkte befanden. Somit sind WML nicht allein als prädiktiver Faktor zu interpretieren und der Ausgangs-MMST spielt dabei eine viel größere Rolle.

Bei Patienten mit niedrigem Ausgangs-MMST (Gruppe 2) scheint eine höhere WML-Last tendenziell zu schlechteren MMST-Ergebnissen bzw. zu einer stärkeren kognitiven Leistungsabnahme im Verlauf zu führen. Kognitiv gesunde Patienten (Gruppe 1) haben nach unseren Ergebnissen tendenziell stabile oder bessere Punkte im MMST zum *Follow-up*-Zeitpunkt, unabhängig vom WML-Score.

Es gibt viele Studien, in denen der Zusammenhang von Schweregrad der WML und kognitiver Leistungsabnahme überprüft wurde. In diesen wurden jedoch unterschiedliche Populationen mit unterschiedlichen Methoden für die Quantifizierung der WML und kognitiven Defizite verwendet, womit die Resultate sich nur eingeschränkt vergleichen lassen. Studien, die eine Assoziation von WML mit globaler Kognitionsverschlechterung gemessen anhand der MMST-Abnahme untersuchten sind in TABELLE 38 zusammengefasst.

In der Literatur wurde schon beschrieben, dass das Vorhandensein von WML in älteren Normalpopulationen mit erhöhter Inzidenz aller Demenzformen (Kuller et al. 2003, Prins et al. 2004, Debette et al. 2010) oder VD und AD (Meguro et al. 2007) einhergeht. Im Gegensatz dazu postulierten De Groot et al. (2002), dass es keinen Zusammenhang zwischen Schweregrad der subkortikalen WML und der kognitiven Leistungsabnahme in älterer Normalpopulation gibt. Smith et al. (2008) und Kantarci et al. (2009) zeigten, dass ein höheres Volumen von WML bei Patienten mit MCI nicht als Prädiktor für eine Konversion zu einer Demenz gilt. Dies entspricht den Er-

4. Diskussion

gebnissen in der vorliegenden Arbeit, da hier ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang von WML und kognitiver Leistungsabnahme gefunden wurde.

Uneinigkeit besteht in der klinischen Signifikanz der WML. Dazu gibt es eine Reihe von Studien, mit unterschiedlichen Ergebnissen und Schlussfolgerungen.

Nach unseren Studienergebnissen muss der Einfluss der WML auf die Abnahme der kognitiven Leistung in unterschiedlicher Population differenziert betrachtet werden.

Einfluss WML auf kognitive Leistungsänderung in Normalpopulationen

In kognitiv gesunden Normalpopulationen, gleichgesetzt mit den Patienten der hier definierten Gruppe 1, konnten Assoziationen zwischen Verschlechterung von globalen kognitiven Leistungen und Volumen der WML beobachtet werden (Smith et al. 2008, Debette et al. 2010, De Groot et al. 2002, Prins et al. 2005). Dies widerspricht den hier gefundenen Resultaten, wobei dies auf die unterschiedliche Methodik zurückzuführen ist. Die kognitive Leistungsabnahme wurde bei Smith et al. (2008) anhand einer Konversion zu einem MCI gemessen. Wobei Patienten mit MCI durch Abwesenheit einer Demenz und 0,5 Punkte im Clinical Dementia Rating (CDR) definiert wurden. Die CDR ist eine Skala zur Einschätzung des Schweregrades einer dementiellen Einschränkung, wo im Vergleich zum MMST zusätzlich Defizite im Alltag in den Bereichen Leben in der Gemeinschaft, Haushalt und Hobbies sowie Körperpflege einbezogen werden (Hughes et al. 1982). Diese können jedoch auch durch physische und psychische Erkrankungen beeinträchtigt werden und somit ist eine isolierte Betrachtung der WML auf die kognitive Leistungsänderung weniger gegeben. Bei Debette et al. (2010) wurde die kognitive Leistungsabnahme ebenfalls durch eine Konversion zu einer Demenz oder MCI definiert und nicht anhand eines einzelnen neuropsychologischen Tests wie in der vorliegenden Arbeit. Die Studien von de Groot et al. (2002) und Prins et al. (2005), beide Analysen der Rotterdam Scan Study und somit identisches Studiendesign, entsprechen am ehesten unseren Methoden. Dort wurden auch *visual rating scales* für die Beurteilung der WML verwendet und die kognitive Leistungsänderung wurde anhand der jährlichen MMST-Differenz gemessen. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen höherer MMST-Abnahme und stärker ausgeprägten periventrikulären WML, nicht jedoch bei subkortikalen WML. Dies wurde auf unterschiedliche Pathophysiologie der Regionen begründet. De Leeuw et al. (2000 und 2001) fanden, dass Artherosklerose eher mit periventrikulären als mit subkortikalen WML assoziiert sind. Nach der Klassifikation der WML nach Kim et al. (2008) entstehen periventrikuläre WML durch

4. Diskussion

Hypoperfusion und tiefe Läsionen durch Mikroangiopathie. Außerdem beschrieben schon Fukui et al. (1994), dass vor allem periventrikuläre WML Einfluss auf die Exekutivfunktionen haben. Die Autoren von de Groot et al. (2002) interpretierten dies dadurch, dass sich periventrikulär vor allem die langen Assoziationsfaser, welche den Kortex mit subkortikalen Kernen sowie anderen weiter entfernten Regionen des Gehirns verbinden und weniger bedeutsame subkortikal kurze U-Faser, welche benachbarte Gyri verknüpfen.

Diese Unterschiede bezüglich der anatomischen Lokalität von WML ließen sich jedoch in der vorliegenden Arbeit in der Gruppe 1 nicht finden, wobei die Differenzierung in periventrikulär und subkortikal nur nach Auswertung mit der Scheltens-Skala erfolgte. Kritisiert werden könnte, dass de Groot et al. (2002) in ihrer Studie unterschiedliche Skalen für periventrikuläre und subkortikale WML verwendeten und dadurch unterschiedliche Ergebnisse zu Stande kamen. Ebenfalls bestehen unterschiedliche Definitionen bezüglich periventrikulär. In der von De Groot et al. (2002) verwendeten Skala wurden WML, welche mit dem größten Durchmesser direkt dem Ventrikel anliegen als periventrikulär gewertet. Nach der Scheltens-Skala gelten WML, welche eine Ausbreitung von 10 mm vom Ventrikel aus gemessen überschreiten als „tiefes Marklager“, so dass in der vorliegenden Arbeit im Vergleich in der Studie zu De Groot et al. (2002) einige periventrikuläre WML als subkortikal klassifiziert wurden. Bei fortgeschrittener SAE bzw. konfluierenden WML ist es schwierig zwischen periventrikulär und subkortikal zu unterscheiden.

Eine Ursache für die fehlende Signifikanz der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Publikationen von De Groot et al. (2002) und Prins et al. (2005) ist die unterschiedliche Populationsgröße, wobei die hier sehr klein ist.

Ein weiterer Faktor ist die *Follow-up*-Zeit, welche bei De Groot et al. (2002) mit durchschnittlich 8 Jahren länger als in dem hier untersuchten Kollektiv war und somit die Rate der kognitiv Eingeschränkten im Verlauf höher war.

Im Gegensatz dazu fanden Kuller et al. (1998) keine Assoziation zwischen Abnahme von über 5 Punkten im modifizierten MMST (3MSE, as modified by Teng and Chui) über 3 Jahre und WML. Letzteres passt zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

Daraus könnte man schließen, dass im vergleichsweise kurzfristigen Verlauf WML keine Rolle spielen, sondern nur über einen längeren Zeitraum von Bedeutung sind.

Wobei eine Unsicherheit über kausale Zusammenhänge dann gegeben ist, weil nach 8 Jahren *Follow-up*-Zeit auch viele andere Faktoren bedeutsam werden. Das Risiko

4. Diskussion

für die Entwicklung einer AD verdoppelt sich ab dem 65. Lebensjahr alle 5 Jahre, dabei beträgt die Prävalenz bei 65-69-Jährigen 0,3-1,0%, bei 70-74-Jährigen 1,5-3,6%, bei 75-79-Jährigen 1,8-4,5%, bei 80-84-Jährigen 6,3-11%, bei 85-89-Jährigen 8,8-17,4%, bei 90-94-Jährigen 17,6-40,9% sowie bei über 95-Jährigen 40,9-48,9% (Lobo et al. 2000, Rocca et al. 1991, Hy et al. 2000). Die Abnahme der kognitiven Leistung hat somit vielleicht auch gar nichts mit WML im langfristigen Verlauf zu tun, sondern mit der sich manifestierende Alzheimer-Erkrankung als eine sehr häufige Demenz des älteren Menschen,

Einfluss WML auf kognitive Leistungsänderung bei Patienten mit MCI

Bei Patienten mit MCI wurden WML als prognostischer Faktor für die Entwicklung einer Demenz beschrieben (Bombois et al. 2008, van Straaten et al. 2008, Jokinen et al. 2009, Staekenborg et al. 2009, Wolf et al. 2000). Dem gegenüber wurde in anderen Studien keine Assoziationen von WML und kognitiver Leistungsabnahme gefunden (Mungas et al. 2002, van de Pol et al. 2007, Firbank et al. 2007, DeCarli et al. 2004). In unserer Studie fanden wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen WML und kognitiver Verschlechterung bei Patienten mit kognitiven Defiziten bei Studieneinschluss, welche hier die Gruppe 2 darstellte. Wobei die in der vorliegenden Arbeit definierten Gruppe 2 sich nicht direkt mit Patienten mit MCI vergleichbar lässt. Studien, die eine kognitive Leistungsabnahme anhand eines globalen neuropsychologischen Tests gemessen haben, zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem Schweregrad der WML (van der Flier et al. 2005, Debette et al. 2007). Debette et al. (2007) präsentierten in ihrer Veröffentlichung, dass Patienten mit MCI und größerer WML-Last vor allem periventrikulär im Verlauf signifikant schlechtere Punkte im MMST erreichten. WML in den Basalganglien und infratentoriell hatten keinen signifikanten Einfluss. Wie schon in den Auswertungen von de Groot et al. und Prins et al., sind WML periventrikulär bedeutender für die kognitive Leistungsabnahme. Periventrikuläre WML sind somit bei Patienten mit MCI sowie auch in Normalpopulation ein einflussreicher Faktor. Dabei scheint eine Unterbrechung der langen Assoziationsfasern in periventrikulären Regionen besonders störend auf die Exekutivfunktionen zu wirken.

In der Studie von Bombois et al. (2008) wurde ein positiver Zusammenhang von vermehrten WML periventrikulär sowie im tiefen Marklager und Konversion von einem MCI zu VD und Mischdemenz nachgewiesen, wobei WML mit der wie in dieser Arbeit verwendeten Scheltens-Skala quantifiziert wurden. Eine vermehrte Konversion

4. Diskussion

zu einer AD konnte nicht beobachtet werden. Die Klassifikation einer AD erfolgte anhand der NINDS-ADRDA und die VD anhand der NINDS-AIREN Kriterien. Da es keine internationalen Kriterien für eine Mischdemenz gibt, wurden Patienten mit AD-typischen kognitiven Profil und zusätzlich ausgeprägten exekutiven Störungen in den neuropsychologischen Testungen sowie entweder WML in Regionen, welche mit kognitiven Defiziten assoziiert sind oder multiple subkortikale WML als Mischdemenz definiert. Die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit bestehen wahrscheinlich, dass die kognitive Leistungsänderung anhand der MMST-Differenz beurteilt wurde. Der MMST hebt eher Einschränkungen des Gedächtnisses wie bei einer AD hervor und ist kein Marker für subkortikale Defizite. Ein weiterer Grund für die fehlende Signifikanz mit Auftreten einer AD wurde die kurzen *Follow-up*-Zeit von 3,8 Jahren vermutet, so dass Einige erst anschließend eine AD entwickelten. Eine sichere Diagnosestellung durch die Pathologie wurde ebenfalls nicht vollzogen, so dass mit den klinischen Kriterien vermutlich die verschiedenen Demenzformen fehldiagnostiziert wurden.

Im Gegensatz dazu fanden Firbank et al. (2007), wie in der vorliegenden Arbeit, keine Assoziation zwischen Schweregrad der WML bei Patienten mit MCI zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und Abnahme der CAMCOG-Scores, wobei die Punktabnahme des CAMCOG über 2 Jahre gemessen wurde. Die Differenz des CAMCOG ist ein Maß der globalen kognitiven Leistung vergleichbar mit den hier verwendeten MMST. Die fehlende Signifikanz der Ergebnisse ist wahrscheinlich auf die relativ kurzfristige *Follow-up*-Zeit wie in der hier vorliegenden Arbeit zurück zu führen. Eine weitere Studie von Kantarci et al. (2009), welche ebenfalls mit 2,1 Jahren eine kurze *Follow-up*-Zeitraum aufweist, bestätigte diese Ergebnisse. Die Autoren vermuteten, dass WML zu leichten Beeinträchtigungen der Kognition führen, jedoch auf Grund der geringen Progression der Pathologie der WML wahrscheinlich nicht zu einer Konversion zu einer Demenz beitragen. Demzufolge ist die Wahrscheinlichkeit einer MCI bei Vorhandensein von WML höher, jedoch nicht deren Konversion zu einer Demenz. Dafür sind weitere Faktoren wie neurodegenerative Pathologien notwendig. Dies würde auch erklären, weshalb sich eher in Studien mit Normalpopulationen als bei Patienten mit MCI oder Demenz ein positiver Zusammenhang von Abnahme der kognitiven Leistung zeigte. DeCarli et al. (2004) konnten auch kein Zusammenhang von Ausprägung der WML und Konversion zu einer Demenz bei MCI-Patienten feststellen, wobei eine Konversion mittels CDR definiert wurde und nicht wie in der vor-

4. Diskussion

liegenden Arbeit anhand des MMST. Wobei der CDR und MMST beide Gedächtnisstörungen hervorheben.

In keinen der mit unseren Ergebnissen übereinstimmenden Studien (Firbank et al. 2007, Kantarci et al. 2009, DeCarli et al. 2004), wurden periventrikuläre und subkortikale WML wie vergleichsweise Studien mit signifikanter Assoziation zwischen periventrikulären WML und kognitiver Leistungsabnahme (DeBette et al. 2007) differenziert betrachtet.

Die fehlende Bedeutung der WML in den Basalganglien und infratentoriell ist in vielen Studien beschrieben. Diese sind auch geringer prävalent als periventrikulär und subkortikal, so wie wir es auch bei in dieser Arbeit untersuchtem Kollektiv fanden.

Erklärt wurde die stärkere kognitive Leistungsabnahme bei stark ausgeprägten WML, dass wahrscheinlich größere und konfluierende WML im Verlauf progredient sind und somit auch Einfluss auf die kognitiven Einschränkungen haben. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass vaskuläre Läsionen einen Trigger für neurodegenerative Prozesse darstellen können und somit eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung spielen. Nach der neurovaskulären Hypothese für die Entstehung einer Demenz vom Alzheimer-Typ führen Gefäßdysfunktionen zumal zu Unterversorgung des Gehirns und auch Störung des Abtransportes des β -Amyloids (Iadecola 2004, Zlokovic 2005), wobei man sich noch uneinig darüber ist, ob es als Auslöser und unabhängiger Cofaktor zu interpretieren ist (Snowdown et al. 1997). Eine denkbare Ursache, weshalb in der hier vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu Studien mit Patienten mit MCI kein signifikanter Zusammenhang erkennbar ist, könnte darin liegen, dass sich unter MCI-Populationen mehr Patienten mit AD befinden.

Einfluss WML auf kognitive Leistungsänderung bei Patienten mit AD

In der Literatur wurde schon beschrieben, dass Patienten mit histopathologischen Kriterien einer AD und zusätzlich ischämischen Läsionen schlechtere kognitive Leistungen erbringen (Snowdown et al. 1997, Heyman et al. 1998), wobei sich kein Zusammenhang von subkortikalen WML und kognitiver Leistungsabnahme zeigte (Lee et al. 2000, Jellinger 2001) Vergleicht man die Studien von Snowdown et al. (1997) und Lee et al. (2000), so wurden unterschiedlichen Definitionen für die ischämischen vaskulären Läsionen verwendet. Bei Snowdown et al. wurden Patienten mit größeren Infarkte und Lakunen $< 1,5\text{cm}$ mit eingeschlossen, während bei Lee et al. nur Läsionen $< 10\text{mm}^3$ ausgewertet wurden. Größere zerebrale Ischämien haben einen größeren Effekt auf Einschränkungen der Kognition. Jellinger führte die fehlende Asso-

4. Diskussion

ziation von Schweregrad der WML und Grad der kognitiven Leistungsabnahme darauf zurück, dass WML nur in frühen Stadien der Demenzen von Bedeutung sind. Dabei sollte auch der Grad der zerebralen Atrophie mit in die Interpretation einbezogen werden, was in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurde. Silbert et al. (2009) präsentierten eine Studie, in der die Reduktion der globalen kognitiven Funktionen eher mit einer Progression der WML zusammenhängt und es nicht auf die Ausgangs-WML-Last ankommt. Gouw et al. (2008) zeigten, dass WML in der subkortikalen weißen Substanz über einen Zeitraum von 3 Jahren progredient sind. Dabei läuft die Progression nicht kontinuierlich ab und ist von verschiedenen anderen Faktoren abhängig. Als Prädiktoren für die Progression der WML innerhalb 3 Jahre wurden jedoch beginnend-konfluierende und konfluierende WML bei Studieneinschluss identifiziert, welche in den hier verwendeten ARWMC nach Wahlund und der Scheltens-Skala hohe Punktzahlen bedeuten würden.

Im Gegensatz dazu fanden Schmidt et al. (1999) jedoch, dass die Zunahme der WML im Verlauf mit keiner Änderung der kognitiven Leistung korrelierten und nur die Ausgangs-WML-Last als prädiktiver Wert gefunden wurde. Die Studie von Schmidt et al. hatte jedoch auch mit 6 Jahren eine längere *Follow-up-Zeit*

Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich des Einflusses der WML auf die MMST-Abnahme in unterschiedlichen Populationen werden kontrovers diskutiert.

In den meisten Studien mit Normalpopulationen, in den ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schweregrad der WML und kognitiver Leistungsabnahme gefunden wurde, war die durchschnittliche *Follow-up-Zeit* länger (von 4 bis zu 10 Jahren) (De Groot et al. 2002, Prins et al. 2005, Dufouil et al. 2009), so dass dadurch die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Zusammenhang nachzuweisen, sich erhöht (siehe oben Seite 62) Ergebnisse zeigten. Bei Studien mit Patienten mit MCI war die Differenz der *Follow-up-Zeit* geringer.

Ein weiterer wichtiger Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien ist das Alter der Studienpopulationen. In den Studien, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen WML und kognitiver Leistungsabnahme bzw. den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit übereinstimmten, war die durchschnittliche Altersspanne von >65 bis 80 Jahre. In den Publikationen mit gegenteiligen Resultaten waren die Populationen durchschnittlich von 63 bis 77,8 Jahre etwas jünger. Der Schweregrad der WML ist im Alter zunehmend (Schmidt et al. 1997, Fazekas et al. 1998, Román et al.

4. Diskussion

2002). In der vorliegenden Arbeit war die kognitive gesunde Gruppe 1 nicht signifikant jünger und hatten gleichzeitig stärker ausgeprägte WML bei Studieneinschluss. Um weitere Aussagen darüber machen zu können, sollten weitere Follow-up-Untersuchungen erfolgen. Zusammenfassend scheinen WML ein Risikofaktor für eine Progression der kognitiven Defizite bei Patienten mit MCI oder einer Demenz darzustellen, jedoch kein eindeutiger prädiktiver Marker für die Entwicklung einer Demenz zu sein.

TABELLE 38: bisherige Studienergebnisse über Assoziation von WML und MMST-Abnahme, kognitive Leistungsabnahme und Inzidenz einer Demenz

Autor	N	Studienkollektiv	FU-Zeit in Jahren	Ergebnisse
Studien mit Normalpopulationen				
<i>Übereinstimmende Studienergebnisse</i>				
Prins et al. 2005	832	Ältere Normalpopulation (Rotterdam Scan Study)	5,2	Schwergradigere subkortikale WML waren nicht mit höherer MMST-Abnahme assoziiert
Kuller et al. 1998	3469	Normalpopulation >65 Jahre	3	Schwergradigere WML waren nicht mit der Punktabnahme eines modifizierten MMST assoziiert
<i>Gegenteilige Studienergebnisse</i>				
Prins et al. 2005	832	Ältere Normalpopulation (Rotterdam Scan Study)	5,2	Schwergradigere periventrikuläre WML waren mit höherer MMST-Abnahme assoziiert
De Groot et al. 2002	563	Normalpopulation (Rotterdam Scan Study und Zoetermeer Study)	10	Schweregrad der periventrikulären WML waren mit höherer MMST-Punktabnahme assoziiert
Debette et al. 2010	1344	Framingham Offspring Study	6,2	Erhöhtes WML-Volumen ist mit Konversion zu einer MCI assoziiert
Kuller et al, 2003	3608	CHS	6-7	Schwergradigere WML waren mit erhöhter Inzidenz einer Demenz assoziiert
Smith et al. 2008	67	Kognitiv Gesunde	5,1	Ausgedehnte WML sind mit Konversion zu MCI assoziiert
Studien mit Patienten mit MCI/Hochrisikopatienten				
<i>Übereinstimmende Studienergebnisse</i>				
Firbank et al. 2007	79	Patienten mit Stroke	2	Ausprägung WML sind nicht mit Änderung im CAMCOG assoziiert
Kantarci et al. 2009	151	MCI-Patienten	2,1	Ausprägung WML sind nicht mit erhöhter Inzidenz mit einer Demenz assoziiert
Mungas et al. 2002	120	Patienten einer Memory-Klini	3,0	WML waren nicht mit Abnahme der globalen kognitiven Leistungsänderung assoziiert
DeCarli et al. 2004	52	MCI-Patienten	3,1	WML-Volumen war nicht mit Konversion zu einer Demenz assoziiert
<i>Gegenteilige Studienergebnisse</i>				
Debette et al. 2007	170	MCI-Patienten	3,8	MMST-Abnahme ist mit schwergradigeren periventrikulären WML assoziiert
Dufouil et al. 2009	226	Patienten mit Stroke oder TIA	4	MMST-Abnahme mehr als 3 Punkte ist stärker ausgeprägten WML bei Studienbeginn assoziiert
Jokinen et al.2009	639	LADIS	3	Vorhandensein von subkortikalen WML war mit höherer Punktabnahme im MMST assoziiert
Bombois et al. 2008	170	MCI-Patienten	3,8	Hohe Menge an WML waren assoziiert mit Konversion zu VD und MD
Studien mit Patienten mit AD				
<i>Gegenteilige Studienergebnisse</i>				
Kimura et al. 2013	56	Patienten mit AD	1	WML-Ausprägung ist mit Abnahme im MMST assoziiert
Brickman et al. 2008	84	Patienten mit AD Predictor Study	8	Schweregrad von WML waren mit kognitive Leistungsabnahme assoziiert

WML = White matter lesions, MMST = Mini Mental Status Test, MCI = Mild Cognitive Impairment, AD= Alzheimer-Demenz, VD= Vaskuläre Demenz, MD= Mischdemenz, CHS= Cardiovascular Health Study, LADIS= LeukAriosis and DISability

4. Diskussion

4.1.2 Liquormarker als prädiktiver Faktor für eine Abnahme der kognitiven Leistung

Vor Studieneinschluss wurde bei Patienten aus diagnostischen Zwecken Liquor gewonnen. Daten über Gesamt-Tau, p-Tau, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, A β -Ratio sowie Albumin-Quotienten gingen in die vorliegende Auswertung ein. Eine Sondergruppe bildeten 18 Patienten des späteren *Follow-up*-Kollektivs.

Wir fanden folgende Unterschiede zwischen den Gruppen des *Follow-up*-Kollektivs: die kognitiv gesunde Gruppe 1 hatte unauffällige Liquorwerte, die kognitiv eingeschränkte Gruppe 2 hatte in 50% pathologische Tau Werte. Alle Patienten der Gruppe 2 hatten pathologische Werte für p-Tau sowie für die A β -Ratio. In dem hier im Rahmen der „Vaskulären Enzephalopathie Studie“ untersuchten Kollektiv zeigten sich signifikant niedrigere Werte für A β ₁₋₄₂ bei Patienten mit „MMST-Abnahme“ wenn initial nicht zwischen Gesunden (Gruppe 1) und kognitiv Eingeschränkten (Gruppe 2) differenziert wurde. Das Gesamt-Tau, das p-Tau, das A β ₁₋₄₀, die A β -Ratio und der Albumin-Quotient waren bei Patienten mit kognitiver Leistungsabnahme unabhängig vom Ausgangs-MMST nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Patienten mit stabilen bzw. besseren MMST-Werten. Innerhalb der Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Korrelierte man die Liquorparameter mit dem Grad der MMST-Abnahme bei allen Patienten unabhängig vom Ausgangs-MMST, so zeigte sich ein signifikanter negativer Korrelationskoeffizient bei dem Gesamt-Tau. In der Gruppe 1 waren die Korrelationskoeffizienten signifikant niedriger für das Gesamt-Tau sowie für das A β ₁₋₄₂. Dies bedeutet, je höher das Gesamt-Tau und das A β ₁₋₄₂ bei Studieneinschluss waren, desto höher fiel die MMST-Abnahme bzw. Progression der kognitiven Leistungsabnahme aus.

Über den Zusammenhang zwischen der Liquorkonstellationen und der kognitiven Leistungen bei Patienten mit zerebralen Mikroangiopathien existieren bisher wenige Studien. Bei Patienten mit subjektiven Gedächtnisproblemen einer Memory-Klinik gingen stärker ausgeprägte WML mit einem niedrigeren A β ₁₋₄₂ einher (Stenset et al. 2006). Stefani et al. (2005) fanden jedoch keine Liquormarker, die eine reine AD von einer AD mit zerebraler Mikroangiopathie unterscheiden ließ, nur das mit Hilfe des erniedrigten A β ₁₋₄₂ zwischen einer VD und AD differenziert werden kann. In der Studie von Stefani et al. (2005) hatten Patienten mit AD niedrigere A β ₁₋₄₂ als VD-Patienten, dabei wurde ein Cut-off-Wert von 493pg/ml mit einer Sensitivität und Spezifität von 77% und 80% festgelegt. Niedrigere A β ₁₋₄₂ wurden jedoch auch bei der VD

4. Diskussion

(Nägga et al. 2002) und CADASIL (Formichi et al. 2010) beobachtet. Ein erniedrigtes $A\beta_{1-42}$ (Marker für $A\beta$ Metabolismus und möglicherweise senile Plaques), ein erhöhtes Gesamt-Tau (Marker für neuronale Degeneration) sowie p-Tau (Marker für Hyperphosphorylierung von Tau und möglicherweise neurofibrilläre Tangles) gelten als Biomarker einer AD (Sunderland et al. 2003) und können dort als prädiktive Faktoren angesehen werden (Fagan et al. 2007, Andreason et al. 2003). Kester et al. (2009) beschrieben, dass ein niedriges $A\beta_{1-42}$ sowie erhöhtes p-Tau und somit hohe p-Tau/ $A\beta_{1-42}$ -Ratio mit schnellerer Abnahme der kognitiven Leistung bei Alzheimer-Erkrankten assoziiert sind. Dies konnte auch in den vielen Studien über den Zusammenhang von Liquorwerten mit Konversion von einem MCI in eine AD oder mit der Progression von AD bestätigt werden (Mattsson et al. 2009, Hansson et al. 2006, Hampel et al. 2004, Herukka et al. 2005, Riemenschneider et al. 2002), wobei das $A\beta_{1-42}$ die höchste Sensitivität hatte (Shaw et al. 2009). Im Gegensatz hierzu wurde in der „Gothenburg MCI study“ beschrieben, dass die Liquorwerte sich nicht bei Patienten mit stabiler und progressiver MCI unterschieden. Des Weiteren zeigte sich ein höheres Tau und niedrigeres $A\beta_{1-42}$ bei gesunden Patienten, die ein MCI entwickelten und bei stabilen Dementen als bei Gesunden Kontrollen und Nicht-zu-MCI-Konvertierten (Wallin et al. 2011). So war auch ein erniedrigtes $A\beta_{1-42}$ bei Parkinson-Patienten mit vermehrten kognitiven Defiziten über die Zeit beobachtet wurden (Siderowf et al. 2010). Desikan et al. (2012) präsentierten eine Studie, in der Patienten mit erniedrigtem $A\beta_{1-42}$ und gleichzeitig erhöhtem p-Tau eine Demenz entwickelten. Daraus könnte man schließen, dass die einzelnen Liquormarker bezüglich deren prädiktiven Werts im Zusammenhang interpretiert werden sollten.

Ein Überblick über die bisherigen Studien über Liquorkonstellationen und VD bzw. Patienten mit WML sind in TABELLE 39 dargestellt.

Das niedrigere $A\beta_{1-42}$ in Zusammenhang mit der MMST-Abnahme in der vorliegenden Arbeit und in den bisherigen Studien könnte dadurch erklärt werden, dass diese Patienten sich eventuell zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sich in der präklinischen Phase einer AD befanden. Die Korrelation von Liquormarkern zur MMST-Änderung ergab, dass ein höheres Gesamt-Tau im Gesamt-Follow-up-Kollektiv sowie in der Gruppe 1 als Prädiktor für eine progrediente Abnahme der kognitiven Leistung bei Gesunden führt. Innerhalb der Gruppe 1 zeigte sich ein signifikant höheres $A\beta_{1-42}$ bei Patienten mit größerer Abnahme der MMST-Punkte. Jedoch wurde grundsätzlich auch bei vaskulären Demenzen ein höheres $A\beta_{1-42}$ im Vergleich

4. Diskussion

zur Alzheimer-Demenz gefunden (Stefani et al. 2005), wobei am besten für die Diskriminierung zwischen AD, MD und VD eine Kombination aus Gesamt-Tau, p-Tau und A β ₁₋₄₂ verwendet werden sollte (Paraskevas et al. 2009). Okonkwo et al. (2010) beschrieben höhere Gesamt-Tau- und erniedrigtes A β ₁₋₄₂-Konzentrationen bei gesunden Patienten mit einer schnelleren Abnahme der kognitiven Leistung als bei stabilen Verläufen und interpretierten diesen Befund als präklinischen Marker für die Entwicklung einer Demenz. Ebenfalls hatten Patienten ohne Tau-Erhöhung ein geringeres Risiko dement zu werden (Wallin et al. 2011) oder anders gesagt, höhere Tau Werte stellten einen Risikofaktor für die Entwicklung einer AD dar.

Es gibt zahlreiche Studien, in denen Gesamt-Tau, p-Tau, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ und deren Quotienten als Prädiktoren für die Entwicklung einer AD bei Patienten mit MCI untersuchten, jedoch keine, die Liquorkonstellationen als Risiko für ein MCI in Normalpopulationen überprüften.

Unsere Studie ergab:

1. Im Gesamt-*Follow-up*-Kollektiv unabhängig vom Ausgangs-MMST zeigte sich ein signifikant niedrigeres A β ₁₋₄₂ bei Patienten mit kognitiver Leistungsabnahme, innerhalb der Gruppe 1 sowie innerhalb der Gruppe 2 waren die Unterschiede nicht signifikant. Bei Patienten mit MMST-Abnahme des Gesamt-*Follow-up*-Kollektivs unabhängig vom Ausgangs-MMST korrelierte ein höheres Gesamt-Tau mit einer höheren Punktabnahme im MMST.
2. Innerhalb der Gruppe 1 war ein höheres A β ₁₋₄₂ und ein höheres Gesamt-Tau mit einer stärkeren kognitiven Leistungsabnahme assoziiert.
3. In der Gruppe 2 hatte das Gesamt-Tau, p-Tau, das A β ₁₋₄₂, das A β ₁₋₄₀, die A β -Ratio und der Albumin-Quotient keinen Einfluss auf die kognitive Leistungsabnahme.

TABELLE 39: Überblick über bisherige Studien über Liquorparameter bei Patienten mit WML oder VD

Autor	N	Studienkollektiv	Studienergebnisse
Stenset et al. 2006	127	Patienten mit subjektiven Gedächtnisproblemen	WML sind mit niedrigeren A β ₁₋₄₂ assoziiert
Stefani et al. 2005	110	AD, VD, AD+WML, OND	Niedriges A β ₁₋₄₂ differenziert zwischen AD und VD, jedoch nicht zwischen AD und AD+WML
Jonsson et al. 2010	53	Nichtdemente von LADIS	Gesamt-Tau, p-Tau, A β ₁₋₄₀ , A β ₁₋₄₂ korrelierten nicht mit WML
Ravaglia et al. 2008	31	AD, VD	Höhere p-Tau kann als Prädiktor für kognitive Leistungsabnahme gesehen werden, unterschied jedoch nicht AD von VD
De Jong et al. 2006	186	AD, VD, NC	A β ₁₋₄₂ ist bei VD im Vergleich zu AD höher, jedoch niedriger im Vergleich zu NC, Gesamt-Tau und p-Tau waren bei VD im Vergleich zu AD niedriger
Leszek et al. 2003	102	AD, VD, NC	Gesamt-Tau war bei VD signifikant niedriger als bei AD, jedoch höher als bei NC
Andreason et al. 1998	111	AD, VD, MD, NCONT, HCONT	Gesamt-Tau war nicht unterschiedlich zwischen VD und AD, bei beiden erhöht im Vergleich zu NCONT, HCONT
Arai et al. 1998	115	AD, VD, CVD	Gesamt-Tau war niedriger bei VD im Vergleich zu AD,
Nägga et al. 2002	202	AD, AD+CVD, VD, NC, MCI	Gesamt-Tau war bei AD, AD+CVD und VD erhöht und A β ₁₋₄₂ gleichzeitig erniedrigt im Vergleich zu NC

4. Diskussion

N=Anzahl, AD=Alzheimer-Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, WML=White matter lesions, OND=other neurological disorders without cognitive impairment, LADIS= Leukoariosis and Disability, NC=Normal control, MD = Mischdemenz, "Neurological" control, HCONT=Healthy control, CVD=Cerebrovascular disease, MCI=Mild cognitive impairment,

4.1.3 Genotyp Apolipoprotein E als prädiktiver Faktor für eine Abnahme der kognitiven Leistung

Das Vorkommen des ApoE Allels $\epsilon 4$ bei Patienten mit Abnahme der kognitiven Leistung in beiden Gruppen sowie bei allen Patienten der Gruppe 2 war im Vergleich zur Normalpopulation erhöht.

Die Rolle des ApoE 4 Allels in der Entwicklung einer Demenz ist durch zahlreiche Studien gut belegt. Das ApoE 4 Allel stellt einen klaren Risikofaktor der AD dar. In einer Normalpopulation wurde ein signifikant häufigeres Auftreten von kognitiven Einschränkungen bei älteren Männern mit einer Prävalenz von 44% bei ApoE $\epsilon 4$ -Trägern im Vergleich zu 31% bei Genotypen ohne Allel $\epsilon 4$ nachgewiesen. Eine kognitive Verschlechterung nach 3 Jahren war am stärksten bei homozygoten ApoE $\epsilon 4$, am zweitstärksten bei heterozygoten ApoE $\epsilon 4$ -Trägern sowie am geringsten bei Männern ohne ApoE Allel $\epsilon 4$ zu beobachten (Feskens et al. 1997). In unserer Studie fanden wir, dass Patienten mit kognitiver Leistungsabnahme im Vergleich zu stabilem Verlauf nur tendenziell eine höhere Allelfrequenz von ApoE $\epsilon 4$ mit 31% vs. 20% hatten. In Gruppe 1 war das Allel ApoE $\epsilon 4$ mit 20% vs. 16% häufiger bei Patienten mit MMST-Abnahme und in Gruppe 2 mit 41% vs. 25% häufiger. Die Unterschiede waren jedoch alle nicht statistisch signifikant.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den schon in der Literatur beschriebenen Risikofaktor ApoE Allel $\epsilon 4$ für kognitive Defizite bzw. Demenz und deren Progression, welche in TABELLE 40 zusammengefasst sind.

In der Literatur sind die Ergebnisse über die Häufigkeit des ApoE 4 bei der VD diskrepant. In einigen Studien wurde ein häufigeres Vorkommen des Allels $\epsilon 4$ bei VD im Vergleich zur Normalpopulation beobachtet (Baum et al. 2006, Frisoni et al. 1994, Ji et al. 1998, Treves et al. 1996, Wehr et al. 2002, Chapman et al. 1998, Kálmán et al. 1998), welche eine Metaanalyse der chinesischen Population bestätigte (Liu et al. 2012). Im Gegensatz dazu wurde keine erhöhte Frequenz des Apo E4 bei einer VD gefunden (Engelbourgs et al. 2003, Paradowski et al. 2000, Bergem et al. 1997, Kim et al. 2008). Ein bedeutender Grund für die abweichenden Resultate sind die verschiedenen Definitions- und Klassifikationskriterien für eine VD. Bei Hsuing et al. (2004) wurden die VD nach ICD-10 beurteilt, die nicht unbedingt eine Bildgebung voraussetzt, gegenüberstellend ist die Studie der Arbeitsgruppe von Frisoni et al.

4. Diskussion

(1998), die sich sehr an der Bildgebung orientiert. Beide Arbeiten fanden eine höhere ApoE ϵ 4 Frequenz bei VD. Engelbourg et al. (2003) sowie Paradowski et al. (2000), beide hatten keinen Zusammenhang zwischen vorhandenen ApoE ϵ 4 und VD gefunden, klassifizierten eine VD nach den NINDS-AIREN-Kriterien. Die Arbeiten von Baum et al. (2006), Kálmán et al. (1998) sowie Chapman et al. (1998), die eine erhöhte Frequenz von Allel ApoE ϵ 4 fanden, verwendeten für die VD ebenfalls die NINDS-AIREN Kriterien. Dies würde bedeuten, dass ApoE ϵ 4 nicht nur ein Risikofaktor für die Entwicklung einer AD ist, sondern auch für eine VD darstellt. Eine andere Schlussfolgerung wäre, dass die Diagnose AD und VD sich nicht gegenseitig ausschließen bzw. die Theorie der überschneidenden Pathologien sich bestätigt oder die aktuellen Diagnosekriterien nicht verwertbar sind.

Ein weiterer Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse sind auch die unterschiedlichen ethnischen Populationen, womit sich die Studien nicht alle direkt miteinander vergleichen lassen.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 bestätigte die bekannte erhöhte ApoE ϵ 4 Allelfrequenz bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz (Sadigh-Eteghad et al. 2012). Bei MCI Patienten wurde das ApoE Allel ϵ 4 als wichtigen prädiktiven Faktor für klinische Progression zu einer Alzheimer-Demenz gefunden (Peterson et al. 1995). Frisoni et al. (1994) zeigten in einer italienischen Population, dass nicht nur eine erhöhte Frequenz des ApoE Allel ϵ 4 bei der Demenz vom Alzheimer-Typ, sondern auch bei der vaskulären Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe auftrat. Hofman et al. (1997) postulierten, dass diese beiden häufigsten Demenztypen (AD und VD) mit Arteriosklerose assoziiert sind und bei der Alzheimer Demenz eine Interaktion von Apolipoprotein E und Arteriosklerose ätiologischen Einfluss hat. Das Apolipoprotein E ist möglicherweise auch bei der Pathogenese der zerebralen arteriosklerotischen Mikroangiopathie beteiligt. Es wurde beschrieben, dass sowohl die Ausprägung von WML als auch deren Progression mit dem ApoE Allel ϵ 4 vor allem bei homozygoten Trägern assoziiert ist (Godin et al. 2009). Im Gegensatz hierzu zeigten Hirono et al. (2000), dass das ApoE Allel ϵ 4 nicht häufiger bei Patienten mit Demenz mit WML war. Die Ergebnisse, dass das ApoE Allel ϵ 4 häufiger mit kognitiver Verschlechterung in beiden Gruppen einhergehen, könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich darunter Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz im subklinischen Stadium befinden. Dies spiegelte auch eine australische Studie wieder, in der man eine Assoziation von ApoE ϵ 4 mit signifikant schlechteren Leistungen im

4. Diskussion

Bereich Gedächtnis und einer signifikanten Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Wortabruf nach 12 Jahren beobachtete. Wurden jedoch Probanden mit globalen kognitiven Defiziten im Sinne einer Demenz ausgeschlossen, waren die Ergebnisse nicht mehr signifikant (Betterham et al. 2012). Jedoch fand man ebenfalls bei MCI-Patienten und ApoE Allele $\epsilon 4$ kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz (Amieva et al. 2004). Engelbourg et al. (2003) konnten keinen Einfluss des ApoE $\epsilon 4$ Allels auf die kognitive Leistungsabnahme bei Patienten mit AD nachweisen.

In der hier vorliegenden Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit kognitiver Leistungsabnahme und Häufigkeit der Allelfrequenz von ApoE $\epsilon 4$ gefunden werden. Dies konnte in einigen früheren Studien bestätigt werden, wobei die meisten Studien einen signifikanten Zusammenhang gefunden hatte. Mögliche Ursachen für die abweichenden Ergebnisse sind unterschiedliche Populationen, unterschiedliche Quantifizierung bzw. Definition der kognitiven Leistungsabnahme und unterschiedliche Kriterien für die Klassifikation der Demenzformen. In unserer Studie wurde primär ein zufälliges Patientenkollektiv untersucht und nicht zugunsten einer bestimmten degenerativen Demenzform selektiert, so dass Zusammenhänge mit einem wichtigen genetischen AD Risikofaktor nicht erkennbar waren.

TABELLE 40: bisherige Studienergebnisse über ApoE $\epsilon 4$ als Prädiktor für kognitive Leistungsabnahme

Autor	N	Studienkollektive	Ergebnisse
Normalpopulation			
Zhao et al. 2012	497	Normalpopulation	Prävalenz von Demenzen und AD ist bei ApoE $\epsilon 4$ -Trägern höher
Schmidt et al. 1996	214	ältere Normalpopulation	ApoE $\epsilon 4$ war assoziiert mit Lern- und Gedächtnisdefiziten
Feskens et al. 1994	538	Ältere, männliche Normalpopulation	ApoE $\epsilon 4$ prädisponiert zum kognitiven Abbau
Hsiung et al. 2004	1469	Normalpopulation (CSHA)	ApoE $\epsilon 4$ ist ein Risikofaktor für Konversion von normal zu AD, VAD
Reed et al. 1994	188	Männliche Zwillingsspaare	ApoE $\epsilon 4$ ist mit kognitiven Einschränkungen assoziiert
Lim et al. 2012	141	Ältere Normalpopulation	ApoE $\epsilon 4$ war mit einer Abnahme vom visuellen Gedächtnis assoziiert
Betterham et al. 2012	590	Ältere Normalpopulation	ApoE $\epsilon 4$ ist mit initialer schlechterer Gedächtnisleistung und Abnahme der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Wortabruf über 12 Jahre assoziiert, nach Elimination möglicher Dementen waren die Ergebnisse nicht mehr signifikant
O'Hara et al. 1998	100	ApoE $\epsilon 3/\epsilon 3$ und $\epsilon 4/\epsilon 3$ Träger	ApoE $\epsilon 4/\epsilon 3$ zeigten größere Abnahme im verspäteten Abruf von verbalen Material als ApoE $\epsilon 3/\epsilon 4$ -Träger
Klinisch vaskuläre Erkrankungen			
Kuller et al. 1998	3469	Cardiovascular Health Study	ApoE $\epsilon 4$ ist mit geringerer Leistung in kognitiven Tests und schnellerer Abnahme assoziiert
Vaskuläre Demenz			
Baum et al. 2006	395	VD und Kontrollgruppe	ApoE $\epsilon 4$ ist häufiger bei VD im Vergleich zur Kontrollgruppe
Engelbourgs et al. 2003	341	VD, Kontrollgruppe	ApoE $\epsilon 4$ war nicht signifikant häufiger in der VD-Gruppe
Paradowski et al. 2003	33	VD und Kontrollgruppe	Allelfrequenz ApoE $\epsilon 4$ war nicht signifikant häufiger bei VD im Vergleich zur Kontrollgruppe
Vaskuläre Demenz, Alzheimer-Demenz			
Frisoni et al. 1994	180	AD, VD	Erhöhte Frequenz vom Apo $\epsilon 4$ nicht nur bei AD, sondern auch bei VD
Davidson et al. 2006	952	VD, AD, Kontrollgruppe	ApoE $\epsilon 4$ erhöht Risiko für VD
Ji et al. 1998	582	AD, VD, ICVD, Kontroll-	ApoE $\epsilon 4$ Frequenz war signifikant höher in der VD-Gruppe

4. Diskussion

		gruppe	
Treves et al. 1996	383	VD, AD, Kontrollgruppe	ApoE ε4 erhöht Risiko für AD und VD
Wehr et al. 2000	103	VD, AD, Kontrollgruppe	ApoE ε4 war signifikant häufiger bei AD und VD
Chapman et al. 1998	130	VD, AD, Kontrollgruppe	ApoE ε4 Frequenz war höher bei AD und VD
Bergem et al. 1997	58	VD, AD Zwillingspaare	ApoE ε4 war nur mit AD assoziiert, nicht mit VD
Kim et al. 2008	400	VD, AD, Kontrollgruppe	Prävalenz von ApoE ε4 war bei VD nicht höher

VD= Vaskuläre Demenz, AD= Alzheimer Demenz, CSHA= Canadian Study of Health and Aging, ICVD = Ischemic cerebrovascular disease

4.1.4 Neurologische Skalen

Anhand der neurologischen Skalen UPDRS III, Ataxie-Skala nach Klockgether, Timed-up-and-go-Test sowie Sitting/Standing-Balance-Score wurde die klinischen Symptome (siehe Kapitel 2.2.2) und mittels dem Barthel-Index die Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst. Als signifikanter prädiktiver Faktor für eine MMST-Abnahme wurde in unserem Kollektiv ein schlechterer Barthel-Index bei allen Patienten und längere Zeiten im Timed-up-and-go-Test bei der kognitiv gesunden Gruppe 1 detektiert. Es wurde schon berichtet, dass eine steil abnehmende psychomotorische Leistung eintritt, wenn die kognitiven Dysfunktionen störend auf das tägliche Leben einwirken (Rubin et al. 1998), welches sich in der hier analysierten Studie in dem Barthel-Index widerspiegelt. Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens mit hohen kognitiven Anforderungen wurde schon als früher Marker für die Entwicklung eines MCI beschrieben (Reppermund et al. 2013).

In der Gruppe 2 unterschieden die neurologischen Skalen bei der Erstuntersuchung nicht zwischen den stabilen und progredienten kognitiven Verläufen, wobei diese Gruppe von Anfang an im auffälligeren Bereich im UPDRS III, Barthel-Index und Standing-Balance-Score lag und eine weitere Verschlechterung der Klinik nicht so schwerwiegend war wie in Gruppe 1. Schwergradigere WML gehen nach dem Stand der Literatur mit höheren UPDRS Punkte einher (Murray et al. 2010) und der UPDRS III Score wurde als Prädiktor für die Abnahme der exekutiven Funktionen und visuokonstruktiven Fähigkeiten bei Patienten mit de novo Parkinson beschrieben (Arnaldi et al. 2012).

4.1.5 Neuropsychologische Testungen

Eine niedrigere Punktzahl im MMST zu Studieneinschluss zeigte sich in dieser Arbeit als prädiktiver Faktor für die Abnahme der kognitiven Leistung. Defizite in globalen kognitiven Funktionen, gemessen anhand des MMST, konnten in mehreren Studien als Risikofaktor für eine Konversion von MCI zu einer Demenz nachgewiesen werden (Ravaglia et al. 2006). In den neuropsychologischen Testungen erreichten die Patienten mit MMST-Abnahme über die Zeit schlechtere Ergebnisse als zum Zeitpunkt

4. Diskussion

des Studieneinschlusses. Ausnahmen bildeten hier die phonematische Wortflüssigkeit mit Aufzählen von K-Wörtern in 60 Sekunden, Zeiten in den Trail-Making-Tests sowie im *Kopieren* des CAMCOG. Schlechtere Leistungen in diesen Bereichen scheinen tendenziell nicht mit einer Abnahme der globalen Hirnleistung einherzugehen. Die Wortflüssigkeit überprüft die exekutiven Funktionen, Ideenfluss und das divergente Denken (von Cramon et al. 1995). Galluzzi et al. (2005) berichten hierzu, dass die Wortflüssigkeit zu den akkuratesten Parametern gehörte, anhand derer sich 29 Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung und subkortikaler zerebrovaskulärer Erkrankung von 14 Patienten mit amnestischer milder kognitiver Beeinträchtigung unterscheiden ließen. Dabei stellt sich die Frage, ob sich von der phonematischen und von der semantischen Wortflüssigkeit prognostische Unterschiede herleiten lassen. Studien zeigten, dass die phonematische Wortflüssigkeit eher mit Störungen des frontalen Kortex und die semantische Wortflüssigkeit eher bei temporalen Läsionen eingeschränkt waren (Henry und Crawford 2004).

MCI-Patienten, welche bei Ausgangsuntersuchung niedrigere Anzahl von Tieren innerhalb einer Minute (semantische Wortflüssigkeit) im Vergleich zu Patienten mit stabiler kognitiver Leistung hatten, zeigten eine kognitive Verschlechterung innerhalb von 2 Jahren (Johnsen et al. 2010). Dies bestätigte sich in der vorliegenden Arbeit tendenziell in der Gruppe 2, wobei die Patienten mit stabilem MMST zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung im Median 15 Tiere und die Patienten mit MMST-Abnahme nur 10 Tiere innerhalb einer Minute aufzählen konnten. In Gruppe 1 unterschieden sich die medianen Punktwerte noch weniger.

Bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz und zusätzlich vaskulären Läsionen zeigen sich größere Defizite in Wortflüssigkeits-Tests, im Boston-Naming-Test und im MMST als bei Patienten ohne WML (Heyman et al. 1998). In unserer Gruppe 2 konnte das als Aussage nicht bestätigt werden, wobei unsere Gruppe 2 aus Patienten mit reiner VD und auch AD mit vaskulären Läsionen bestand. Zusätzlich hatten bei uns die Patienten mit MMST-Abnahme schlechtere Werte im Trail-Making-Test Teil A bei Studieneinschluss, wobei alle Patienten mit MMST-Abnahme bessere Leistungen im Teil B bei der Ausgangsuntersuchung hatten. In der Teilaufgabe A des Trail-Making-Tests wird vor allem die Verarbeitungsgeschwindigkeit geprüft und im Teil B die kognitive Flexibilität (Bowie und Harvey, 2006). Die Quotienten aus Aufgabe B durch Aufgabe A des Trail-Making-Tests, welcher ein Hinweis eingeschränkter exekutiver Funktion am Gesamtdefizit ist, waren nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten

4. Diskussion

mit MMST-Abnahme und MMST stabil. Bei beiden Gruppen lag der Median des Quotienten > 3 , was als Einschränkung der kognitiven Flexibilität interpretiert werden kann (Arbuthnott und Frank 2000, Golden et al. 1981). Der Quotient des TMT B/A war bei Patienten mit Demenz (definiert durch < 25 Punkte im MMST) mit einem Mittelwert von 3,65 im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht, wobei dieser auch altersabhängig ist (Kowalczyk et al. 2001).

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Kognitiver Verlauf, beurteilt anhand des MMST

Der kognitive Verlauf wurde anhand der Änderungen des MMST beurteilt. Dabei wurde die Differenz der Summenpunkte des MMST zu beiden Zeitpunkten gebildet. Die Patienten wurden in Gruppe „MMST stabil“ bei gleichbleibenden oder besseren Ergebnissen und in die Gruppe „MMST-Abnahme“ bei einer Differenz ab 1 Punkt eingeteilt. Diese dichotome Einteilung reduziert jedoch die statistische Aussage und es konnten dadurch geringere signifikante Ergebnisse berechnet werden. In früheren Studien wurde die Reliabilität der MMST-Änderung erst ab einer Punktdifferenz von 2-4 (Hensel et al. 2007) oder 3-4 (Tombaugh 2005) definiert. Hensel et al. revidierten diese 2009, da nach dem Youden`s-Index für Prädiktion einer Demenz der beste *Cut-off-Wert* bei -1 Punkt liegt und dies der Änderung von 1 Punkt in der vorliegenden Arbeit entspricht. In der Cardiovascular Health Study konnte man keinen Zusammenhang von WML und MMST-Abnahme sehen (Kuller et al. 1998). Dort wurde jedoch eine MMST-Abnahme erst ab einer Differenz von 5 MMST-Punkten innerhalb von 3 Jahren definiert. Der MMST wird zwar oft als Verlaufsparemeter angewendet, jedoch beinhaltet er keine direkte Prüfung der Exekutivfunktion und ist somit nicht das geeignete Instrument bei subkortikalen Defiziten. Es ist bekannt, dass WML nicht so sehr mit einer Abnahme der globalen kognitiven Leistung zusammenhängen, sondern eher mit Verschlechterung der psychomotorischen Verlangsamung, selektiven Wahrnehmung, Planungs- und Umstellfähigkeit sowie der exekutiven Funktionen einhergehen (Prins et al. 2005).

4.2.2 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung von Patienten für die vorliegende Arbeit erfolgte auf Grund von Vorhandensein von *White Matter Lesions* in der cMRT bzw. cCT, welche in der täglichen neuro-neuroradiologischen Konferenz präsentiert wurden. Dabei wurde ver-

4. Diskussion

sucht, die Patienten auszuschließen, bei denen eine andere Ursache der kognitiven Defizite (z.B. Normaldruckhydrozephalus, Vitaminmangel) oder neurodegenerative Erkrankungen bis auf Ausnahme der Alzheimer-Demenz vorlagen. Auch wurden Patienten mit WML, bedingt durch andere Erkrankungen als die zerebrale Mikroangiopathie, wie z. B. die Multiple Sklerose, nicht in die Auswertung mit einbezogen.

4.2.3 Neuropsychologische Testungen

Es konnte nicht immer, vor allem während des stationären Aufenthaltes bei Studieneinschluss, ein standardisierter Zeitpunkt für die Überprüfung der kognitiven Leistung eingehalten werden. Die individuelle Leistungsänderung im Tagesverlauf und unterschiedliche Testergebnisse bei Patienten mit fluktuierenden Defiziten können zu Verfälschungen der Werte geführt haben. Ferner kann eine gleiche Motivation zur Bearbeitung der Aufgaben der Patienten nicht vorausgesetzt werden. Die Patienten wurden aus den unterschiedlichsten Gründen stationär aufgenommen, zum *Follow-up*-Zeitpunkt bestanden keine akuten Beschwerden. Dies konnte dazu geführt haben, dass sie in der Nachuntersuchung bessere Ergebnisse erreichten. Auch ist nicht auszuschließen, dass überwiegend diejenigen mit einem relativen subjektiv Wohlbefinden zu einer *Follow-up*-Untersuchung kamen. Das häusliche Umfeld ist gewohnter und könnte sich positiv auf eine bessere Konzentration ausgewirkt haben. Auch die reizlose Krankenhausumgebung, dysthyme Verstimmungen und eventuell vorhandene Schmerzen könnten zu einer Abnahme der Hirnleistung bei Studieneinschluss geführt haben. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die Durchführung der neuropsychologischen Testungen durch unterschiedliche Untersucher erfolgte. Obwohl die Tests objektiv anwendbar und auswertbar sind, kann es durch leicht unterschiedliche Instruktionen und Wartezeiten zu geringen Differenzen gekommen sein.

4.2.4 Kriterien für die Gruppeneinteilung

Die Gruppenbildung mit „Gruppe 1: kognitiv gesund“ und „Gruppe 2: kognitiv eingeschränkt“ erfolgte anhand des MMST. Der MMST ist jedoch nur ein globales Maß und ist nicht zur Früherkennung geeignet (Royall et al.1998). Auf der anderen Seite ist eine solche Einteilung anhand des MMST einfach zu bewerkstelligen und praktikabel.

4.2.5 Quantifizierung der WML

Derzeit sind keine WML-Skalen von der „European Task Force on Age-related White Matter Changes“ ohne Einschränkungen empfohlen (Scheltens et al. 1998). Womit

4. Diskussion

eine eindeutige Beurteilung der Schweregrade der WML nicht unkritisch betrachtet werden darf. Auch ist bei 3 Patienten nur eine Auswertung anhand von CTs gemacht worden (bei Kontraindikationen für das MRT). Die CT ist jedoch nicht so sensitiv wie die MRT und so könnten die WML in der CT als zu gering eingeschätzt worden sein, allerdings dürften diese wenigen Patienten nicht die Datenlage verfälscht haben. Semiquantitative Rating-Skalen haben auch eine geringere Sensitivität bei der Korrelation von WML und kognitiven Defiziten, wenn sie für kleine Populationen angewendet werden (Longstreth et al. 2005). Garret et al. (2004) zeigten in ihrer Studie, dass die semi-automatischen volumetrischen Messungen der WML mit neuropsychologischen Testungen bei Patienten mit vaskulärer Demenz korrelieren, nicht jedoch die visuelle Auswertung. Im Gegensatz zu der Arbeit von Garret wurde in einer vergleichenden Untersuchung jedoch kein Unterschied zwischen visuellen und automatischen Beurteilungen im Zusammenhang mit Punktzahlen im MMST gefunden (Gouw et al. 2006), so dass wir uns für die visuelle Auswertung der WML-Last anhand etablierter Skalen entschieden haben.

4.2.6 Datenmaterialverarbeitung

Die gesammelten Daten wurden in eine hierfür entwickelte Datenbank eingegeben und gespeichert. Hierbei lassen sich Eingabe-, Übertragungs- sowie Exportfehler und folglich eine falsche statistische Berechnung aus technischer und menschlicher Hinsicht nicht vollständig ausschließen.

5. Zusammenfassung

WML sind im Alter ein häufiger Befund in der kranialen Bildgebung, wobei der Einfluss und der Zusammenhang mit der Klinik umstritten sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung der WML als Risikofaktor für dementielle Entwicklung bzw. kognitive Leistungsabnahme untersucht, um in Zukunft eine bessere Interpretation sowie präventive und therapeutische Maßnahmen bei Befunderhebung ermöglichen zu können.

Dafür wurden bei 71 Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie aus der Studie „Vaskuläre Demenz bzw. vaskuläre Enzephalopathie“ eine cMRT bzw. cCT, eine ausführliche neuropsychologische Testung, neurologische Untersuchung, ApoE-Genotypisierung und Liquoranalyse bei Studieneinschluss durchgeführt. Nach ca. 3 Jahren erfolgten bei 18 Patienten eine erneute neuropsychologische Testung und neurologische Untersuchung. Es wurden Patienten mit stabilen bzw. besseren Ergebnissen im MMST („MMST stabil“) und Patienten mit Abnahme von mindestens 1 Punkt im MMST-Summenscore („MMST-Abnahme“) bei der Zweituntersuchung auf unterschiedliche Ausprägung der WML bei Studienbeginn verglichen. Dies wurde bei allen Patienten unabhängig vom Ausgangs-MMST sowie differenziert innerhalb der Gruppe 1 (Patienten mit WML ohne kognitive Defizite bzw. MMST-Punkte ≥ 27 bei Studieneinschluss) und Gruppe 2 (Patienten mit WML mit kognitiven Defiziten bzw. MMST-Punkte <27 bei Studieneinschluss) getan.

Im Gesamt-*Follow-up*-Kollektiv sowie innerhalb der Gruppe 1 und 2 zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Schweregrad der WML bei Studieneinschluss und kognitiver Leistungsabnahme nach 3 Jahren. Höhere WML-Punkte korrelierten nicht signifikant positiv mit besseren Ergebnissen im MMST zum Zeitpunkt des *Follow-ups*. In einem zweiten Schritt wurde in dieser Arbeit das *Follow-up*-Kollektiv in 2 neue Gruppen nach Schweregrad der WML (geringere WML: ARWMC-Summe 0-9 Punkte, schwergradigere WML: ARWMC-Summe >9 Punkte) eingeteilt. Dabei zeigte sich eine größere Leistungsabnahme im MMST bei der Gruppe mit geringerer WML-Last, was dadurch zu erklären ist, da sich in dieser Gruppe von vornherein mehr kognitiv Eingeschränkte befanden. Bei den Liquorwerten war das $A\beta_{1-42}$ bei Patienten mit „MMST-Abnahme“ signifikant niedriger, wenn nicht zwischen Gesunden (Gruppe 1) und kognitiv Eingeschränkten (Gruppe 2) differenziert wurde. In der Korrelation

war ein erhöhtes Gesamt-Tau mit einer höheren Punktabnahme im Gesamt-Follow-up-Kollektiv sowie in der Gruppe 1 assoziiert. Das Allel ApoE ϵ 4 war nicht signifikant mit einer MMST-Abnahme innerhalb von 3 Jahren assoziiert. Bei den neurologischen Skalen war eine niedrigere Punktzahl im Barthel-Index im gesamten *Follow-up*-Kollektiv und ein schlechteres Ergebnis im Timed-up-and-Go-Test in der Gruppe 1 mit einer MMST-Abnahme verbunden.

In der Literatur wurde bereits mehrfach ein Zusammenhang zwischen WML und Entwicklung einer Demenz bzw. kognitiver Leistungsabnahme beschrieben, wobei die Ergebnisse in ihrer Signifikanz uneinheitlich sind. Die unterschiedlichen Methoden zur Quantifizierung der WML, die verschiedenen untersuchten Populationen, die mannigfachen neuropsychologischen Testungen und Definitionen für eine kognitive Leistungsabnahme bzw. Konversion zu einer Demenz erschweren einen direkten Vergleich miteinander.

Zusammenfassend zeigten sich als Prädiktoren für eine kognitive Leistungsabnahme ein niedrigerer Ausgangs-MMST, ein erniedrigtes A β ₁₋₄₂ sowie niedrigere Punkte im Barthel-Index bei Studieneinschluss. WML scheinen ein Risikofaktor für eine Progression der kognitiven Defizite bei Patienten mit MCI oder einer Demenz darzustellen, nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit sind WML jedoch kein eindeutiger prädiktiver Marker für die Entwicklung einer Demenz. Die statistischen Ergebnisse müssen jedoch noch durch eine quantitativ umfassendere Analyse in den folgenden Jahren ergänzt werden.

6. Anhang

A Tabelle der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

TABELLE 41: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests des Gesamtkollektivs bei Studieneinschluss

Neuropsychologischer Test (Punktebereich)	Gruppe 1		Gruppe 2		p-Wert*
	Mdn [Min;Max]	N	Mdn [Min;Max]	N	
Demtec (0-18)	14 [8;18]	33	7 [1;11]	34	0,000
Uhrentest (0-6)	2 [81;4]	33	4 [2;6]	35	0,000
CLOX1 (0-15)	12 [7;15]	33	8 [0;12]	33	0,000
CLOX 2 (0-15)	14 [1;15]	33	11 [4;14]	34	0,000
CLOX 2-1 (0-15)r	2 [-6;6]	33	3 [-1;8]	33	0,039
Boston Naming Test (0-15)	15 [12;15]	32	12 [5;15]	33	0,000
Hamilton Depression (0-64)	7 [0;22]	33	6 [2;18]	32	0,531
FBI (0-72)	8 [0;22]	4	29 [16;33]	7	0,037
Trail Making Test					
Aufgabe A: Sekunden	60 [26;232]	25	152 [65;469]	23	0,000
Aufgabe B: Sekunden	170 [66;381]	21	301 [238;686]	7	0,001
QTMTB/A	3,0 [1,8;6,7]	23	2,7 [1,8;3,7]	12	0,732
Tiere	18 [10;30]	33	9 [4;19]	32	0,000
K-Wörter	9 [0;20]	33	4 [0;13]	32	0,040
Orientierung Summe (0-10)	10 [8;10]	33	7 [1;10]	32	0,000
Zeitliche Orientierung (0-5)	5 [4;5]	33	3 [0;5]	32	0,000
Räumliche Orientierung (0-5)	5 [4;5]	33	4 [1;5]	32	0,000
Sprache Summe (0-30)	26 [23;30]	33	22 [14;26]	32	0,000
Sprachverständnis (0-9)	9 [7;9]	33	8 [4;9]	32	0,003
Ausdrucksvermögen (0-21)	18 [15;21]	33	14 [8;17]	32	0,000
Gedächtnis Summe (0-27)	21 [11;25]	33	12 [4;21]	32	0,000
Lerngedächtnis (0-17)	14 [5;15]	33	7 [2;14]	32	0,000
Kurzzeitgedächtnis (0-4)	4 [1;4]	33	2 [0;4]	32	0,000
Altgedächtnis (0-6)	5 [1;6]	33	4 [0;6]	32	0,002
Praxis Summe (0-12)	10 [6;12]	33	7 [3;11]	32	0,000
Zeichnen (0-3)	3 [0;3]	33	1 [0;3]	32	0,000
Kopieren (0-3)	3 [0;3]	33	1 [0;3]	32	0,000
Praxis (0-6)	6 [3;6]	33	6 [2;6]	32	0,302
Rechnen/Aufmerksamkeit Summe (0-9)	9 [4;9]	33	7 [0;9]	32	0,000
Aufmerksamkeit (0-7)	7 [3;7]	33	5 [0;7]	32	0,000
Rechnen(0-2)	2 [1;2]	33	2 [0;2]	32	0,006
Abstraktes Denken (0-8)	6 [0;8]	33	4 [0;8]	32	0,002
Wahrnehmung (0-9)	8 [6;9]	33	7 [1;9]	32	0,003
Executive Funktion (0-28)	17 [4;25]	33	11 [4;18]	32	0,000
Camcog Gesamt (0-105)	91 [68;101]	33	67 [38;90]	32	0,000

*Mann-Whitney-U-Test; N = Anzahl; Mdn = Median; Max = Maximum; Min = Minimum

B Studienprotokoll und Testbatterie

Daten zur Studie über vaskuläre Enzephalopathie

Lfd. Nr. _____
Name _____
Vorname _____
Geburtsdatum _____
Patientennummer _____
Stat. Aufenthalt von – bis _____

Alter _____
Geschlecht _____
Größe [cm] _____
Gewicht [kg] _____

Rechtshändig
Linkshändig

BMI _____

Anamnese:

Diabetes mellitus _____
Arterielle Hypertonie _____
Nikotinabusus _____
Alkoholabusus _____
Hyperlipidämie _____
Insult _____
neurolog. Vorerkrankungen _____
vask. Vorerkrankungen _____
Gerinnungsstörungen _____
Familienanamnese Demenzen _____
Familienanamnese Vaskuläre
Erkrankungen _____
Bildungsstand / Beruf _____
Familienstand _____

Datum der Testung: _____

Neuropsychologische Tests:

MMST _____
Demtect _____
Shulmann // Clox 1 // Clox 2 _____
Cerat / Regensb. Wortflüssigkeit _____
Boston-Naming-Test _____
Trail Making A // B _____

Hamilton Depression Scale _____
FBI _____
CamCog _____
Orientierung _____
Sprache _____
Gedächtnis _____
Aufmerksamkeit/Rechnen _____
Handlungsteil _____
Abstraktes Denken _____
Wahrnehmung _____
Exekutive Funktion _____

Neurologische Tests:

UPDRS III _____
Gehtest "Timed up and go" _____
Hachinski-Ischämie-Score _____
Barthel-Index _____
Sitting Balance Scale _____
Standing Balance Scale _____
Ataxie-Skala nach Klockgether _____

MRT

CSF

A β 1-40 _____
A β 1-42 _____
Tau _____
Phospho Tau _____
NSE _____
S100b _____
II18 _____
TGF β 1 _____

Genetik

ApoE4 _____
Codon 129 PRNP _____
ACE polymorphism _____

Angiotensinogen (AGT) T235M _____
MTHFR 677TT _____

Klinische Chemie

HbA1c _____
Gesamtcholesterin/LDL/HDL _____
Triglyzeride _____
Harnsäure _____
Homocystein _____
TSH / T3 / T4 _____
APC-Resistenz _____
Rheumaserologie _____
Antiphospholipid-Ak _____
Folsäure _____

Auffällige Befunde in der Neurologischen Untersuchung

Aktuelle Anamnese:

Hirnnervenstatus:

Motorik:

Reflexe:

Koordination:

Sensibilität:

Aktuelle Medikation

Diagnosen:

Telefon: _____

Nachuntersuchung:

Datum: _____

Untersuchung:



Klinik und Poliklinik für Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

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

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

Information für neuingeschlossene Patienten

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.

Um eine Vergleichsgruppe zu erstellen, möchten wir die Daten von Patienten verwenden, die Denk- und Gedächtnisstörungen auf Grund anderer Erkrankungen (z.B. Alzheimer-Demenz oder Depression) entwickeln.

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 37,9 Milliliter Ihres Blutes, was weniger als ein Zehntel Blut bei der Blutspende entspricht. Dies kann ohne zusätzliche Venenpunktion bei einer Routineabnahme auf Ihrer Station mit abgenommen werden. Das Blut wird üblicherweise aus einer Vene in der Ellenbeuge oder am Handrücken entnommen. Der Einstich kann zu einem kurzen Schmerz führen und gelegentlich kann es zu einem Bluterguss („blauer Fleck“) kommen, der nach wenigen Tagen verschwindet. Bei einigen Menschen kann es zu Kreislaufreaktionen mit niedrigem Blutdruck kommen. Falls es bei Ihnen zu einer Kreislaufreaktion kommt, reagieren wir mit den entsprechenden Maßnahmen wie Beine hochlagern und wenn nötig die Zufuhr von Flüssigkeit. Sehr seltene Risiken der Blutentnahme sind Infektionen, Verletzung von benachbarten Geweben und Nerven sowie Thrombosierung (Verlegung bzw. Verstopfung der Vene durch ein Blutgerinnsel).

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.

Des Weiteren werden wir Sie 3 Jahre nach der Testung kontaktieren und eine erneute 1-2 Stunden dauernde neuropsychologische Testung durchführen. Dies kann nach Ihrem Wunsch in Ihrem häuslichen Umfeld oder in der Poliklinik der Neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen stattfinden. Im Rahmen einer solchen Nachtestung werden wir Sie auch um eine erneute Blutentnahme sowie Magnetresonanztomographie (MRT) bitten. Die MRT ist eine äußerst sichere Untersuchungsmethode, die nach den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen keine dauerhaft schädlichen Einflüsse auf den Menschen hat. Da dabei

mit einem starken Magneten gearbeitet wird, dürfen Sie kein Metall am oder im Körper wie zum Beispiel Herzschrittmacher oder Metallimplantate tragen. Zu diesem Zeitpunkt werden sie natürlich nochmals vorher ausführlich von einem Facharzt aufgeklärt.

Die Blutentnahme und die MRT brauchen wir um den Verlauf vollständig beurteilen zu können. Sie können die Teilnahme an der Studie selbstverständlich dann noch widerrufen.

Während der Studie werden personenbezogene Daten erhoben und nur in pseudonymisierter Form aufgezeichnet. Pseudonymisierte Form bedeutet eine Verschlüsselung der Daten bzw. Proben in Nummern ohne Namensnennung. Die Zuordnung der Daten oder Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür ein Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Die Daten werden nicht länger als 20 Jahre gespeichert. Eine Entschlüsselung der Daten bzw. Proben ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Die Daten werden nicht weitergegeben und Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Bei der Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie wird Ihr Name ebenfalls nicht genannt. Die Daten werden vollständig bei Widerruf gelöscht.

Natürlich können Sie Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit auch ohne Angaben von Gründen widerrufen. 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

P. Hermann

F. Resech



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

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

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 weiß, dass im Rahmen der oben genannten Studie personenbezogene Daten über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Mir wurde versichert, dass die ärztliche Schweigepflicht und die gesetzlichen Bestimmungen zum Datenschutz strikt eingehalten werden. Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Wenn ich meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufe, werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Die Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymen Daten aufbewahrt.

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)

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

Einwilligungserklärung für gesetzliche Betreuer

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

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 weiß, dass im Rahmen der oben genannten Studie personenbezogene Daten über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Mir wurde versichert, dass die ärztliche Schweigepflicht und die gesetzlichen Bestimmungen zum Datenschutz strikt eingehalten werden. Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Wenn ich meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufe, werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Die Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymen Daten aufbewahrt.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile für die 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)

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

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

Patienteninformation für Studieneingeschlossene

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

Sie haben während ihres stationären Aufenthaltes in der neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen an der Studie „Vaskuläre Enzephalopathie“ bzw. „Vaskuläre Demenz“ vor 3 Jahren teilgenommen. Im Rahmen dieser Studie wurde eine ausführliche 1-2 Stunden dauernde neuropsychologische Testung durchgeführt und wir haben bei Ihnen bei vorhandener Einverständniserklärung Blut entnommen.

Im Rahmen der klinischen Standarddiagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich bei vielen Patienten sowie bei Ihnen 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 haben wir Sie deshalb in der Neurologischen Klinik weiterführend untersucht. Das Ziel war und 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.

Mittlerweile haben wir unsere Studie um eine Verlaufsuntersuchung nach 3 Jahren erweitert. Diese benötigen wir um nicht nur die Diagnosesicherung zu verbessern, sondern auch um den Verlauf und die Prognose besser beurteilen zu können.

Daher möchten wir bei Ihnen erneut eine 1-2 Stunden dauernde neuropsychologische Testung in Ihrem häuslichen Umfeld oder in der Poliklinik der Neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen durchführen. Im Rahmen einer solchen Nachtestung werden wir Sie um eine erneute Blutentnahme sowie Magnetresonanztomographie (MRT) bitten. Die Blutentnahme und die MRT brauchen wir um den Verlauf vollständig beurteilen zu können.

Dafür benötigen wir 37,9 Milliliter Ihres Blutes, was weniger als ein Zehntel Blut bei der Blutspende entspricht. Das Blut wird üblicherweise aus einer Vene in der Ellenbeuge oder am Handrücken entnommen. Der Einstich kann zu einem kurzen Schmerz führen und gelegentlich kann es zu einem Bluterguss (blauer Fleck) kommen, der nach wenigen Tagen verschwindet. Bei einigen Menschen kann es zu Kreislaufreaktionen mit niedrigem Blutdruck kommen. Falls es bei Ihnen zu einer Kreislaufreaktion kommt, reagieren wir mit den entsprechenden Maßnahmen wie Beine hochlagern und wenn nötig die Zufuhr von Flüssigkeit. Sehr seltene Risiken der Blutentnahme sind Infektionen, Verletzung von benachbarten Geweben und Nerven sowie Thrombosierung (Verlegung bzw. Verstopfung der Vene durch ein Blutgerinnsel). Die MRT ist eine äußerst sichere Untersuchungsmethode, die nach den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen keine dauerhaft schädlichen Einflüsse auf den Menschen hat. Da dabei mit einem starken Magneten gearbeitet wird, dürfen Sie kein Metall am oder im Körper wie zum Beispiel Herzschrittmacher oder Metallimplantate tragen. Zu diesem Zeitpunkt werden sie natürlich nochmals vorher ausführlich von einem Facharzt aufgeklärt.

Während der Studie werden personenbezogene Daten erhoben und nur in pseudonymisierter Form aufgezeichnet. Pseudonymisierte Form bedeutet eine Verschlüsselung der Daten bzw. Proben in Nummern ohne Namensnennung. Die Zuordnung der Daten oder Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür ein Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Die Daten werden nicht länger als 20 Jahre gespeichert. Eine Entschlüsselung der Daten bzw. Proben ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Die Daten werden nicht weitergegeben und Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Bei der Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie wird Ihr Name ebenfalls nicht genannt. Die Daten werden vollständig bei Widerruf gelöscht.

Natürlich können Sie Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit auch ohne Angaben von Gründen widerrufen. 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

P. Hermann

F.Resech



Klinik und Poliklinik für Neurologie

Abteilung Neurologie (Prof. Dr. M. Bähr)

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

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

Einwilligungserklärung für Studieneingeschlossene

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

Ich stimme der Verwendung der in der Patientenaufklärung beschriebenen Proben und Testergebnisse der Zweituntersuchung für wissenschaftliche Zwecke zu.

Ich erkläre mich bereit, erneut an dieser Studie erneut teilzunehmen.

Ich weiß, dass im Rahmen der oben genannten Studie personenbezogene Daten über mich erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Mir wurde versichert, dass die ärztliche Schweigepflicht und die gesetzlichen Bestimmungen zum Datenschutz strikt eingehalten werden. Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Wenn ich meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufe, werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Die Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymen Daten aufbewahrt.

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



Einwilligungserklärung für gesetzliche Betreuer der Studieneingeschlossenen

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

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

Ich bin einverstanden, dass Hr./Fr.erneut an dieser Studie teilnimmt. Ich stimme der Verwendung der in der Patientenaufklärung beschriebenen Proben für wissenschaftliche Zwecke zu.

Ich weiß, dass im Rahmen der oben genannten Studie personenbezogene Daten erhoben, gespeichert und verarbeitet werden. Mir wurde versichert, dass die ärztliche Schweigepflicht und die gesetzlichen Bestimmungen zum Datenschutz strikt eingehalten werden. Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Wenn ich meine Zustimmung zur Teilnahme widerrufe, werden alle personenbezogenen Daten gelöscht. Die Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymen Daten aufbewahrt.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile für die weitere 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)

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

Sehr geehrte/r Frau/Herr ,

Sie haben während Ihres stationären Aufenthaltes in der Neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen an der Studie „Vaskuläre Enzephalopathie“ bzw. „Vaskuläre Demenz“ vor ungefähr 3 Jahren teilgenommen. Mittlerweile haben wir die Studie um eine Verlaufsuntersuchung nach 3 Jahren erweitert. Diese benötigen wir, um nicht nur die Diagnose-sicherung zu verbessern, sondern auch um den Verlauf und die Prognose dieser Erkrankung besser beurteilen zu können.

Für Sie bedeutet dies, dass wir gern erneut eine neurologische körperliche Untersuchung sowie wieder eine 1-2-stündige neuropsychologische Testung (Tests zur Überprüfung von Gedächtnis und „Denken“) bei Ihnen durchführen wollen. Dies kann bei Ihnen zu Hause oder als Kontrolluntersuchung in der Ambulanz der Neurologischen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen stattfinden. Im Rahmen der Nachuntersuchung würden wir gern eine Blutentnahme und eine Magnetresonanztomographie (MRT) machen. Sie werden vorher natürlich in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über das Vorgehen informiert und können dann noch die Teilnahme widerrufen.

Wir würden Sie bitten, erneut an dieser Studie teil zu nehmen und das beigefügte Rückantwortschreiben mit Ihrer aktuellen Telefonnummer in den dafür vorgesehenen frankierten Umschlag oder gern auch als Fax an das Uniklinikum zurück zu senden. Wir würden uns für eine Terminabsprache mit Ihnen telefonisch in Verbindung setzen.

Wir bedanken uns an Ihrer Teilnahme an unserer Studie und stehen für weitere Fragen unter der Telefonnummer 0551-39 8955 zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Friderike Resech
Prionforschungsgruppe
Leiterin: Prof. Dr. Inga Zerr

6. Anhang

Abteilung Neurologie

Sekretariat Prionforschungsgruppe

Leiterin: Prof. Dr. Inga Zerr

Robert-Koch-Str. 40

37075 Göttingen

Telefon: (0551) 39 -

Sekretariat: - 6636

Telefax: (0551) 39 – 7020

Antwortschreiben

(Bitte in den frankierten Umschlag an uns zurück senden)

Hiermit bin ich mit einer Kontaktaufnahme für eine erneute Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie „Vaskuläre Enzephalopathie“ bzw. „Vaskuläre Demenz“ einverstanden.

Name: _____

Meine Telefonnummer: _____

Telefonnummer Betreuer/Angehöriger: _____

Anmerkungen:

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift

6. Anhang

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

Mini Mental State Test (MMST)

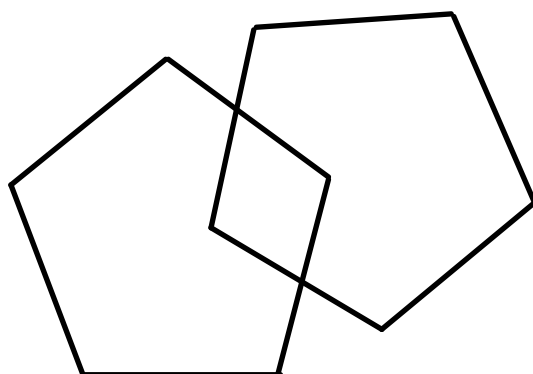
	Score
Welcher Wochentag ist heute? (exakt)	
Welcher Tag des Monats? (Datum \pm 1 Tag)	
Welcher Monat? (Name oder Zahl)	
Welches Jahr? (exakt)	
Welche Jahreszeit? (Toleranz \pm 2 Wochen)	
In welchem Land sind wir?	
In welcher Ortschaft / Stadt?	
In welchem Bundesland?	
In welchem Stockwerk?	
An welchem 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.



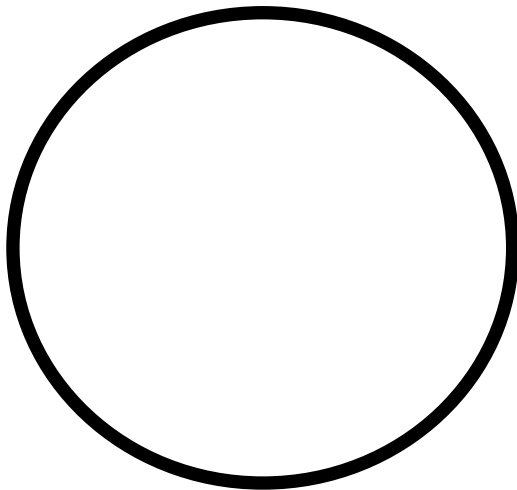
CLOX

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 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, diese 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		
Äußerer 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?) Wenn ja, nächsten Punkt auslassen.	2		
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) Zeiger steht auf 4 oder 5 Uhr? 2) „1:45“ niedergeschrieben? 3) Wurde „Uhr“, „Zeiger“ oder „Ziffer“ niedergeschrieben? 4) Buchstaben, Wörter oder Bilder? 5) Greift die Kopie auf das Original über?	1		
	Summe		

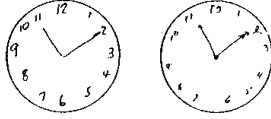
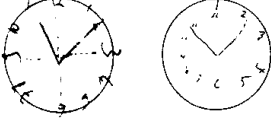
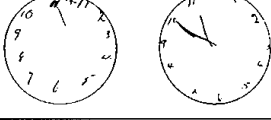
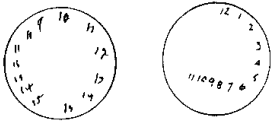
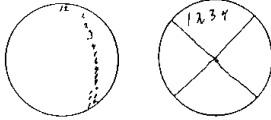
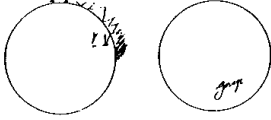


Der Uhren-Test (modifiziert nach Shulman 1993)

Anweisungen zur Durchführung:

1. Geben Sie dem Patienten ein Blatt Papier mit einem vorgezeichneten Kreis. Zeigen Sie ihm, wo oben und unten ist.
2. Geben Sie dem Patienten folgende Anweisung: "Dies soll eine Uhr sein. Ich möchte Sie bitten, in diese Uhr die fehlenden Ziffern zu schreiben. Zeichnen Sie danach die Uhrzeit '10 nach 11' ein."
3. Machen Sie sich Notizen zur Ausführung der gestellten Aufgabe (Reihenfolge, Korrekturen etc.).
4. Bewerten Sie die angefertigte Zeichnung gemäß der untenstehenden Kriterien. Notieren Sie den Score zusammen mit Datum und Namen des Patienten auf dem Zeichenblatt.
5. Der validierte Cut-Off zur Unterscheidung zwischen Normalbefund einerseits und kognitiver Beeinträchtigung im Sinne einer evtl. vorliegenden Demenz andererseits liegt zwischen 2 und 3. Anders ausgedrückt: Ein Score von ≥ 3 Punkten ist als pathologisch anzusehen.

Bewertung (1 = ohne Fehler, 6 = keine Uhr erkennbar)

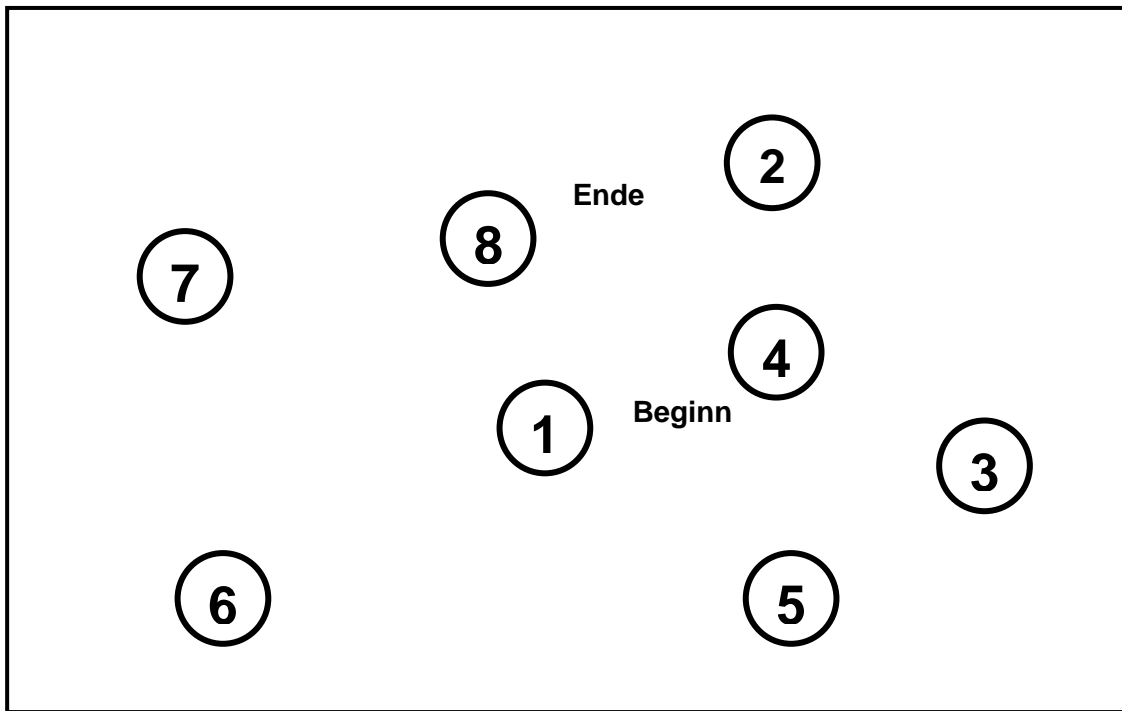
Score	Beschreibung	Beispiele
1	"perfekt" <ul style="list-style-type: none"> • Ziffern 1 - 12 richtig eingezeichnet • Zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen 	
2	leichte visuell-räumliche Fehler <ul style="list-style-type: none"> • Abstände zwischen Ziffern nicht gleichmäßig • Ziffern außerhalb des Kreises • Blatt wird gedreht, so daß Ziffern auf dem Kopf stehen • Pat. verwendet Linien ("Speichen") zur Orientierung 	
3	Fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr <ul style="list-style-type: none"> • nur ein Zeiger • "10 nach 11" (o. ä.) als Text hingeschrieben • keine Uhrzeit eingezeichnet 	
4	Mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so daß ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird <ul style="list-style-type: none"> • unregelmäßige Zwischenräume • Ziffern vergessen • Perseveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12 • Rechts-Links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn) • Dysgraphie - keine lesbare Darstellung der Ziffern 	
5	Schwergradige visuell-räumliche Desorganisation <ul style="list-style-type: none"> • wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt 	
6	keinerlei Darstellung einer Uhr (cave: Ausschluß Depression / Delir !) <ul style="list-style-type: none"> • kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen • keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr • Pat. schreibt Wort oder Name 	

Literatur:

1. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. **The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly.** *Int J Geriatr Psychiatry* 1986, 1: 135-140.
2. Shulman KI, Gold DP *et al.* **Clock-Drawing and dementia in the community: a longitudinal study.** *Int J Geriatr Psychiatry* 1993, 8:487-496.
3. Brodaty H, Moore CM. **The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic.** *Int J Geriatr Psychiatry* 1997, 12:619-627.

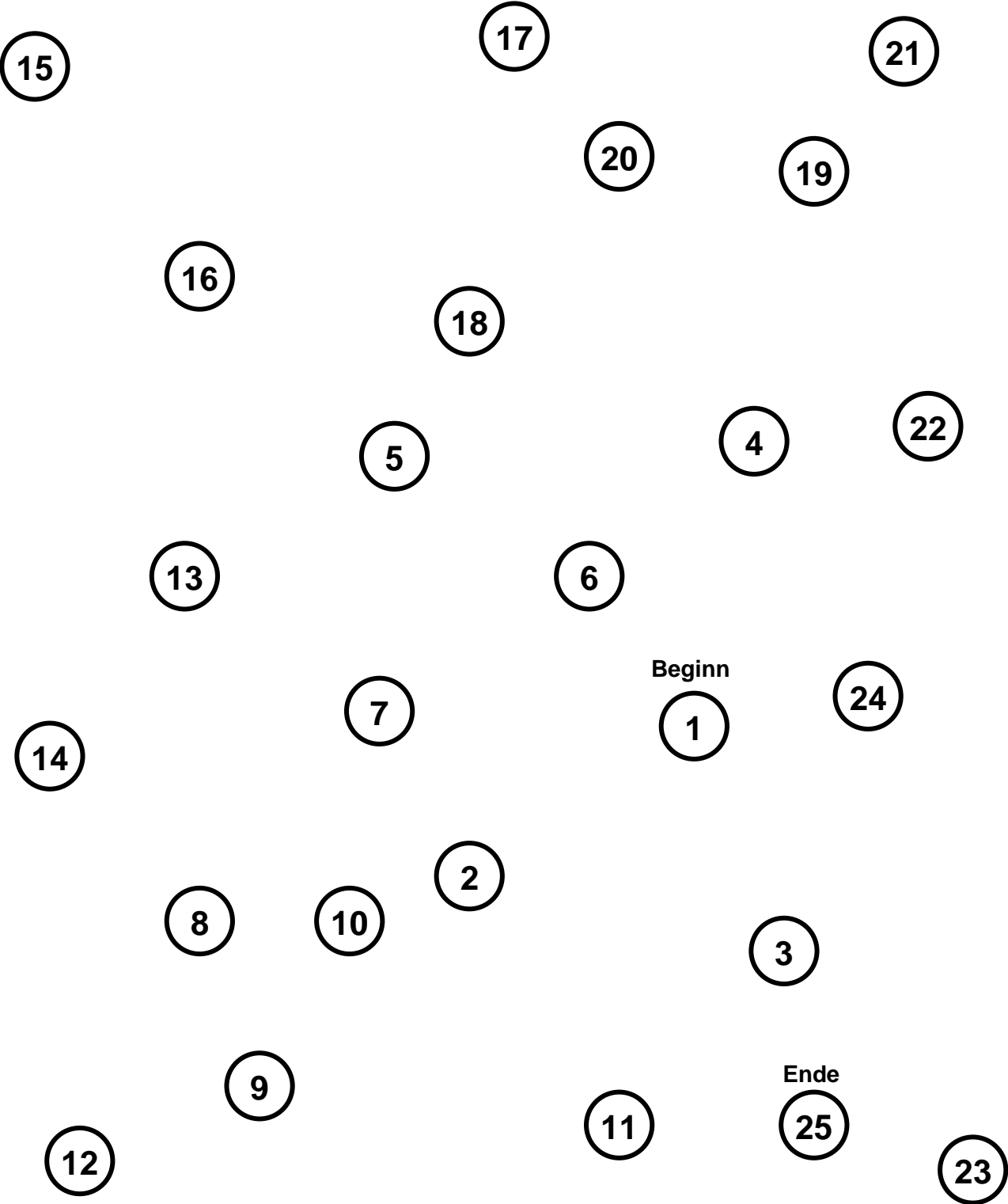
Trail Making Test A

Übungsvorlage / Beispiel



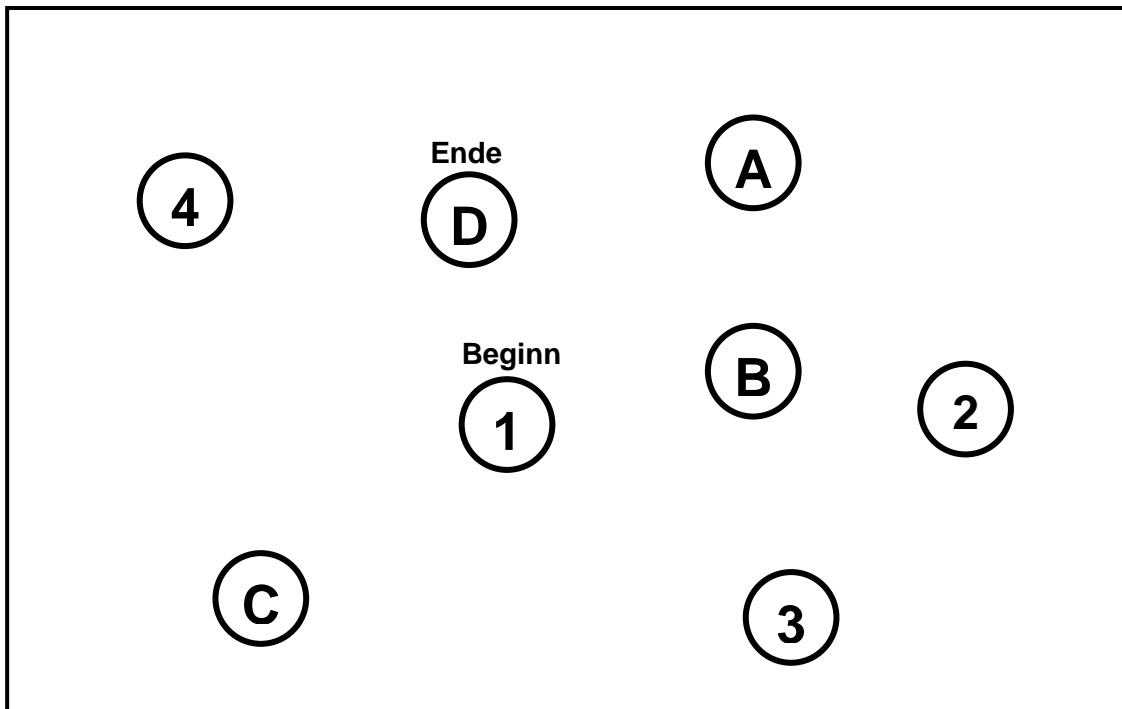
Zeit zur Bearbeitung des TMT A (siehe nächste Seite) (max. 240 sek.)
Bitte vermerken, falls wegen motorischer Behinderung nicht durchführbar!

--	--	--



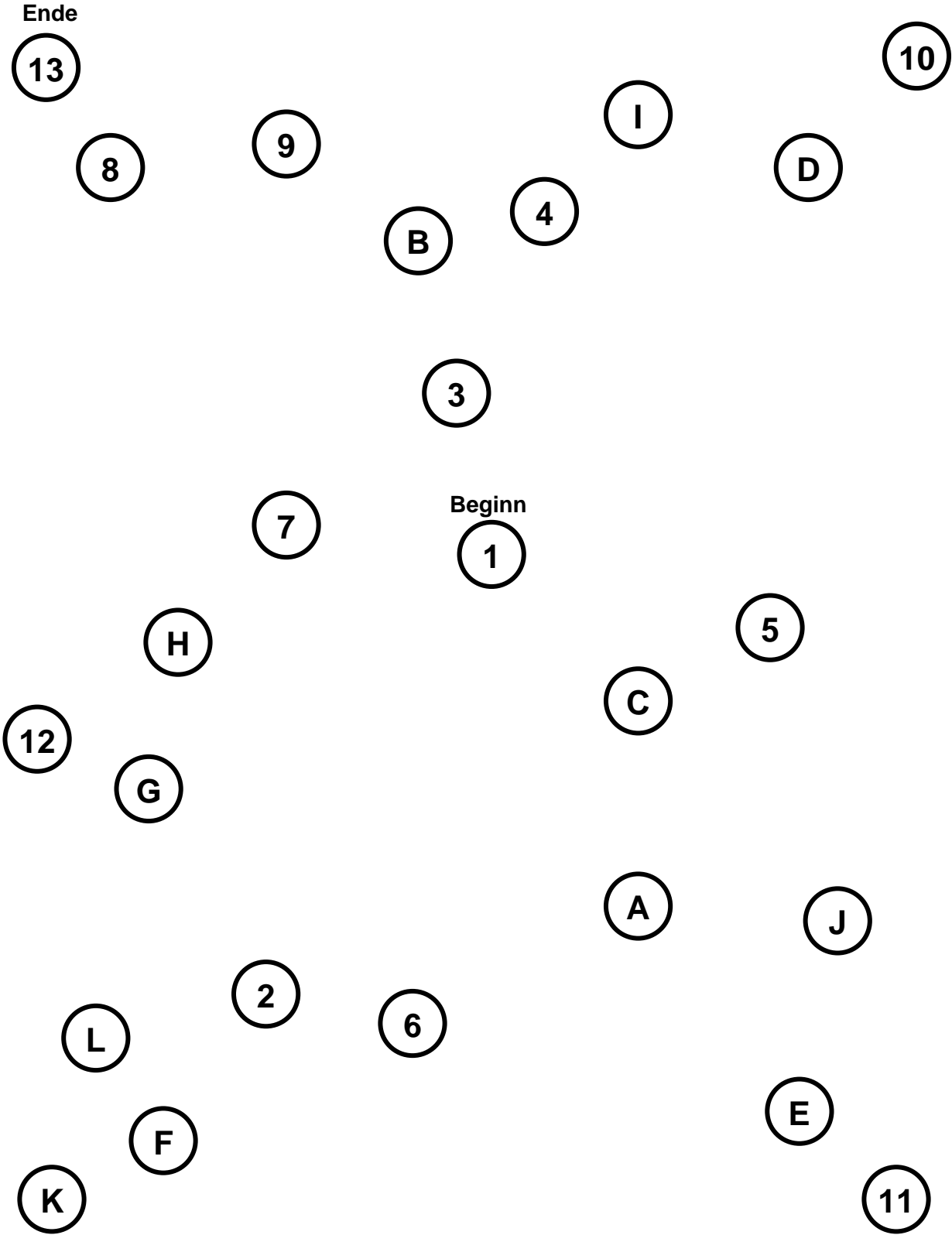
Trail Making Test B

Übungsvorlage / Beispiel



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

--	--	--



Boston Naming Test

Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heissen.
(Unklare Antworten wörtlich notieren. Maximale Bildarbidungsdauer 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:

Regensburger Wortflüssigkeitstest: formallexikalische Wortflüssigkeit

Bitte versuchen Sie, so viele Wörter wie möglich mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu nennen. Eigennamen (Personen, Städte) werden dabei nicht gewertet. Bei dem Buchstaben „S“ wäre „Sonne“ oder „suchen“ gültig, nicht aber „Susanne“. - Der Buchstabe ist „K“. (1 Minute Zeit.)

_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

Summe Wortflüssigkeit:

Hamilton Depression Scale

Name: _____

Datum: _____

1. Depressive Stimmung

Keine	0
Nur auf Befragen geäußert	1
Vom Patienten spontan geäußert	2
Aus dem Verhalten zu erkennen	3
Patient drückt fast ausschließlich diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus	4

2. Schuldgefühle

Keine	0
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben	1
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“	2
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn	3
Anklagende oder bedrohende optische oder akustische Halluzinationen	4

3. Suizid

Keiner	0
Lebensüberdruß	1
Todeswunsch, denkt an eigenen Tod	2
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten	3
Suizidversuche	4

4. Einschlafstörung

Keine	0
Gelegentlich (mehr als ½ Stunde)	1
Regelmäßig	2

5. Durchschlafstörung

Keine	0
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf	1
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht zur Harn-, Stuhlentleerung)	2

6. Schlafstörung am Morgen

Keine	0
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen	1
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen	2

7. Arbeit und andere Tätigkeiten

Keine Beeinträchtigung	0
Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten	1
Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten, muss sich dazu zwingen. Sagt dies oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit oder sprunghafte Entschlussäußerungen erkennen.	2
Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger.	3
Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört	4

8. Depressive Hemmung

Sprache und Denken normal	0
Geringe Verlangsamung bei Exploration	1
Deutliche Verlangsamung bei Exploration	2

6. Anhang

Exploration schwierig	3
Ausgeprägter Stupor	4

9. Erregung

Keine	0
Zappeligkeit	1
Spielen mit Fingern, Haaren usw.	2
Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können	3
Händeringen, Nägelbeißen, Haarerufen, Lippenbeißen usw.	4

10. Angst – psychisch

Keine Schwierigkeit	0
Subjektive Spannung und Reizbarkeit	1
Sorgt sich um Nichtigkeiten	2
Besorgte Grundhaltung, die sich in Gesichtsausdruck und Sprache äußert	3
Ängste werden spontan vorgebracht	4

11. Angst – somatisch (Körperliche Begleiterscheinungen der Angst)

Keine	0
Geringe	1
Mäßige	2
Starke	3
Extreme (Patient handlungsunfähig)	4

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale

Keine	0
Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch, Schweregefühl im Abdomen	1
Muss zum Essen angehalten werden, verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	2

13. Körperliche Symptome – allgemeine

Keine	0
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.	1
Bei deutlicher Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen	2

14. Genitalsymptome (Libidoverlust, Menstruationsstörungen...)

Keine	0
Geringe	1
Starke	2

15. Hypochondrie

Keine	0
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	1
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	2
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	3
Hypochondrische Wahnvorstellungen	4

16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)

a. Aus Anamnese

Kein Gewichtsverlust	0
Gewichtsverlust wahrscheinlich im Zusammenhang mit jetziger Krankheit	1
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	2

6. Anhang

b. Wiegen in der Klinik

< 0,5 kg/Woche	0
> 0,5 kg/Woche	1
> 1 kg/Woche	2

17. Krankheitseinsicht

Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist	0
Räumt Krankheit, führt sie aber auf Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus etc. zurück	1
Leugnet Krankheit ab	2

18. Tagesschwankungen

a. Geben sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern keine Tagesschwankungen auftreten, ist 0 anzukreuzen

Keine Tagesschwankungen	0
Symptome schlimmer am Morgen	1
Symptome schlimmer am Abend	2

b. Wenn es Schwankungen gibt, geben sie die Stärke der Schwankungen an (KEINE=0)

Keine	0
Gering	1
Stark	2

19. Depersonalisation, Derealisation (z.B.: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen)

Keine	0
Gering	1
Mäßig	2
Stark	3
Extrem (Patient handlungsunfähig)	4

20. Paranoide Symptome

Keine	0
Misstrauisch	1
Beziehungsideen	2
Beziehungs- und Verfolgungswahn	3

21. Zwangssymptome

Keine	0
Gering	1
stark	2

Score

--	--

6. Anhang

Barthel-Index

Name: _____

Datum: _____

Funktion	Punkte
Essen	
Unfähig, allein zu essen	0
Braucht etwas Hilfe, z.B. beim Fleisch schneiden oder Butter auftragen	5
Selbständig, benötigt keine Hilfe	10
Baden	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Selbständig, benötigt keine Hilfe	5
Körperpflege	
(Rasieren, Kämmen, Zähneputzen) Abhängig von fremder Hilfe	0
Selbständig, benötigt keine Hilfe	5
An- und Auskleiden	
Unfähig, sich allein an- und auszuziehen	0
Braucht etwas Hilfe, kann aber ca. 50% allein durchführen	5
Selbständig, benötigt keine Hilfe	10
Stuhlkontrolle	
Inkontinent	0
Gelegentlich inkontinent (max. 1x pro Woche)	5
Ständig kontinent	10
Urinkontrolle	
Inkontinent	0
Gelegentlich inkontinent (max. 1x pro Tag)	5
Ständig kontinent	10
Toilettenbenutzung	
Abhängig von fremder Hilfe	0
Benötigt Hilfe wg. fehlenden Gleichgewichts oder beim Ausziehen	5
Selbständig, benötigt keine Hilfe	10
Bett- bzw. Stuhltransfer	
Abhängig von fremder Hilfe, fehlende Sitzbalance	0
Erhebliche physische Hilfe beim Transfer erforderlich, Sitzen selbständig	5
Geringe physische bzw. verbale Hilfe oder Beaufsichtigung erforderlich	10
Selbständig, benötigt keine Hilfe	15
Mobilität	
Immobil bzw. Strecke < 50 m	0
Unabhängig mit Rollstuhl, incl. Ecken, Strecke > 50 m	5
Unterstütztes Gehen möglich, Strecke > 50 m	10
Selbständiges Gehen möglich (Hilfsmittel erlaubt), Strecke > 50 m	15
Treppensteigen	
Unfähig, allein Treppen zu steigen	0
Benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen	5
Selbständiges Treppensteigen möglich	10

Der maximal erreichbare Scorewert beträgt **100** Punkte.

Insgesamt erreicht: _____

Teil B Kognitive Untersuchung – CAMCOG

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

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

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).

FALSCHER 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
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:

März = *Winter oder Frühling*
Juni = *Frühling oder Sommer*
September = *Sommer oder Herbst*
Dezember = *Herbst oder Winter*

26 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 stelle 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

CAMDEX-R © Cambridge University Press, 1999.

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.

Schuh, Sandale _____

Schreibmaschine _____

Zeige Bildtafeln Benennung von Gegenständen

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**

28 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	___	
<i>Beschreibungen oder Benennungen sind gleichermaßen zulässig</i>	Barometer	___	
<i>Kreuzen Sie richtig erinnerte Gegenstände an und tragen Sie die Gesamtzahl unter Richtig ein.</i>	Tischleuchte, Lampe	___	
	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

29

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

30 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 31

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

Kreuzen Sie jeden korrekten Teil an und tragen Sie die entsprechende Zahl unter Richtig ein.

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 rechte 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

Instruktionen nicht wiederholen und keine Hilfestellung geben.

Handlung gilt nur in der vorgegebenen Reihenfolge als richtig ausgeführt. Jede korrekte Handlung ankreuzen und Gesamtzahl Bei „Richtig“ eintragen.

32 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: Herr Lothar Braun Weststraße 42, Frankfurt	Falsch	0	
	Schlecht aber gültig	1	
	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.

Gedächtnis: Erinnerung

195. Welchen Namen und welche Adresse haben Sie eben auf den Umschlag geschrieben? <i>Kreuzen Sie jede richtige Antwort an und tragen Sie die Gesamtzahl unter „Richtig“ ein.</i>	Lothar _____		
	Braun _____		
	Weststraße _____		
	42 _____		
	Frankfurt _____		
	Richtig _____	9	

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? <i>Schreiben Sie die Antwort auf.</i>	Rund, haben Kalorien 0		
	Essen, wachsen, mit Schale 1		
	Obst, Früchte 2	9	
<i>Sagen Sie nur bei dieser Frage, wenn die Bewertung unter 2 ist, „Sie haben auch gemeinsam, dass beide Obst sind.“.</i>			
197. Was haben ein Hemd und ein Kleid gemeinsam? <i>Schreiben Sie die Antwort auf.</i>	Haben Knöpfe 0		
	Zum Anziehen, aus Stoff, halten warm 1		
	Kleidungsstücke 2	9	
198. Was haben ein Tisch und ein Stuhl gemeinsam? <i>Schreiben Sie die Antwort auf.</i>	Aus Holz, haben 4 Beine 0		
	Haushaltsgegenstände, werden beim Essen genutzt 1		
	Möbel (stücke) 2	9	
199. Was haben Pflanzen und Tiere gemeinsam? <i>Schreiben Sie die Antwort auf.</i>	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.

34 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	___	9
	Für 0-8 s.o.		

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

Objektkonstanz

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

202. Diese Bilder zeigen Gegenstände aus ungewöhnlichen Blickwinkeln. Erkennen Sie, was das jeweils ist?
- | | |
|--------------------------------------------|----------------|
| Brille | _____ |
| Schuh | _____ |
| Tasche, Koffer <i>Portmonee</i> | _____ |
| Tasse mit Untertasse | _____ |
| Telefon | _____ |
| Pfeife | _____ |
| Richtig | _____ 9 |
- 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

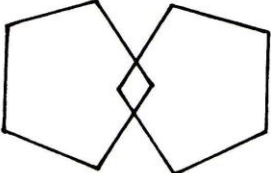

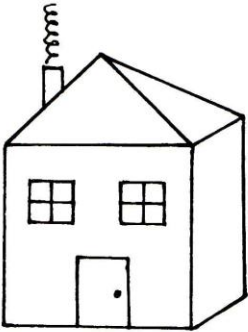
Zeigen Sie auf zwei beliebige Personen in der Nähe, z.B. Putzfrau, Arzt, Krankenschwester, Patient, Angehöriger.

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 |

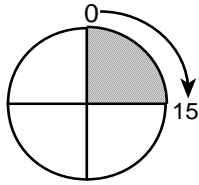
Zeiterleben

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.
- | | | |
|-----------------|-------|-----|
| Zeit in Minuten | _____ | 999 |
|-----------------|-------|-----|

	
	Clock
Sentence	

CERAD (1): Verbale Flüssigkeit

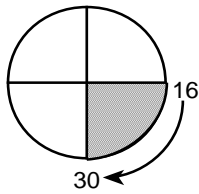
„Bitte zählen Sie alle Dinge auf, die zur Kategorie ‚Tiere‘ gehören. Sie haben eine Minute Zeit.
Sind Sie bereit? Bitte beginnen Sie!“



.....

.....

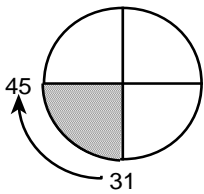
.....



.....

.....

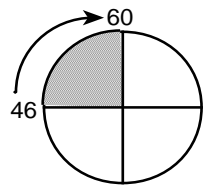
.....



.....

.....

.....



.....

.....

.....

Summe richtiger Antworten

crd1

UPDRS-Skala

Name: _____

Datum: _____

III. MOTORISCHE UNTERSUCHUNG

18. Sprache:

- 0 - Normal..
- 1 - Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- 2 - Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- 3 - Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- 4 - Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck:

- 0 - Normal.
- 1 - Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales "Pokergesicht" sein.
- 2 - Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
- 3 - Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- 4 - Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor: (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

G RH LH RF LF

- 0 - Keine.
- 1 - Leicht und selten vorhanden.
- 2 - Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.
- 3 - Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
- 4 - Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände: (R = rechts, L = links)

R L

- 0 - Fehlt.
- 1 - Leicht; bei Bewegung vorhanden.
- 2 - Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- 3 - Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
- 4 - Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

22. Rigidity: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

N ROE LOE RUE LUE

- 0 - Fehlt.
- 1 - Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
- 2 - Leicht bis mäßig.
- 3 - Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
- 4 - Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R = rechts, L = links).

R L

- 0 - Normal..
- 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert).

R L

- 0 - Normal.
- 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig).

R L

- 0 - Normal.
- 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

26. Agilität der Beine: (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen).

6. Anhang

R L

0 - Normal.

- 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

0 - Normal.

- 1 - Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.
- 2 - Stößt sich an den Armlehnen hoch.
- 3 - Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.
- 4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

28. Haltung:

0 - Normal aufrecht.

- 1 - Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.
- 2 - Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.
- 3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
- 4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang:

0 - Normal.

- 1 - Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- 2 - Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- 3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinander-stehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

0 - Normal.

- 1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- 2 - Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
- 3 - Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- 4 - Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

0 - Keine. .

- 1 - Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- 2 - Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
- 3 - Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
- 4 - Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

Gehsteckentest „Timed up and go“

Aufrichten aus einem Stuhl, 3 Meter Gehstrecke, Rückkehr zum Stuhl und wieder Hinsetzen:

Sek.

6. Anhang

Ataxie-Skala nach Klockgether et al.

Ergebnisbereich: 0–35 Punkte, 0 = keine Symptome

Name: _____

Datum: _____

Gangataxie		
0	abwesend	
1	leicht ataktisch (nur sichtbar bei Seiltänzerengang oder fehlender Visuskontrolle)	
2	mäßig (sichtbar bei Normalgang, Seiltänzerengang erschwert)	
3	deutlich (breitbasiger ataktischer Gang, Seiltänzerengang nicht möglich)	
4	schwer (Gehen ohne Unterstützung nicht möglich, auf Rollstuhl angewiesen)	
5	schwerst ausgeprägt (bettlägerig)	
Standataxie		
0	abwesend	
1	Schwankung nur, wenn visuelles Feedback fehlt	
2	leicht (Schwanken nur bei fehlender Visuskontrolle, Stehen mit geschlossenen Füßen noch möglich)	
3	deutlich (deutliches Schwanken, Stehen mit geschlossenen Füßen noch möglich)	
4	schwer (Stehen ohne Unterstützung nicht möglich)	
5	schwerst ausgeprägt (bettlägerig)	
Ataxie der oberen Extremitäten (Zeigerversuche)		
0	abwesend	
1	leicht (leichte Hypermetrie bei schnellen Armbewegungen)	
2	mäßig (Hypermetrie und unzusammenhängende Bewegungen nur bei schnellen Armbewegungen)	
3	deutlich (Hypermetrie und unzusammenhängende Bewegungen führen zu mäßiger Beeinträchtigung im Alltag)	
4	schwer (deutliche Hypermetrie und unzusammenhängende Bewegungen führen zu massiver Beeinträchtigung im Alltag)	
5	schwerst ausgeprägt (koordinierte Armbewegungen nicht durchführbar)	
Ataxie der unteren Extremitäten (Knie-Hacke-Versuch)		
0	abwesend	
1	leichte Hypermetrie	
2	mäßig (Hypermetrie und leicht ataktische Durchführung des KHV)	
3	deutlich (deutliche Hypermetrie und ataktische Durchführung des KHV)	
4	schwer (deutliche Ataxie im KHV)	
5	schwerst ausgeprägt (KHV nicht durchführbar)	
Dysdiadochokinese		
0	abwesend	
1	leicht (minimale Verlangsamung alternierender Bewegungen)	
2	mäßig (deutliche Verlangsamung alternierender Bewegungen)	
3	deutlich (langsame und unregelmäßige Durchführung altern. Bew.)	
4	schwer (deutlich irregulär durchgeführte alternierende Bewegungen)	
5	schwerst ausgeprägt (alternierende Bewegungen nicht durchführbar)	
Intentionstremor (Finger-Nase-Versuch)		
0	abwesend	
1	leicht (leichter Tremor am Ende der Bewegung)	
2	mäßig (deutlicher Tremor am Ende der Bewegung)	
3	deutlich (Tremor während der gesamten Bewegung)	
4	schwer (schw. Beeinträchtigung des Alltags durch ausgepr. Tremor)	
5	schwerst ausgeprägt (max. ausgepr. Tremor, gezielte Bew. unmöglich)	
Dysarthrie		
0	abwesend	
1	leicht (Störungen nur in gezielten Tests auffällig)	
2	mäßig (mäßige Störung)	
3	deutlich (deutliche Störung, Sprache jedoch noch verständlich)	
4	schwer (Verstehen deutlich eingeschränkt)	
5	schwerst ausgeprägt (unverständliche Sprache)	
Score		

Hachinski-Test

(Ischemic Score nach Hachinski et al., 1975; modifizierter Ischemic Score nach Rosen et al., 1980)

	NEIN	JA
Plötzlicher Beginn (eine auffällige Verhaltensveränderung wie z.B. Verwirrtheit, Desorientiertheit oder Verlust des Sprachvermögens, die möglicherweise nach einem Schlaganfall auftraten und nicht im Zusammenhang mit einer anderen Krankheit stehen)	0	2
Schrittweise Verschlechterung (mindestens ein Ereignis , dem ein Verlust kognitiver Fähigkeiten folgte, mit unvollständiger Restitution)	0	1
Somatische Beschwerden (wiederholte Klagen über körperliche Beschwerden, die ärztlich behandelt wurden und trotzdem ohne offenkundige Erklärung weiterbestanden)	0	1
Affektinkontinenz (unangemessenes Lachen und/oder Weinen)	0	1
Anamnestisch bekannte Hypertonie a) bekannte Hypertonie vor (stationärer) Aufnahme oder b) hypertone Blutdruckwerte , definiert als Überschreitung des systolischen Blutdruckes von 170 mmHg, oder des diastolischen Blutdruckes von 100 mmHg. 2x während des Aufenthaltes in der gewohnten Umgebung	0	1
Schlaganfälle in der Vorgeschichte (medizinische oder neurologische Untersuchung erbrachte die Diagnose eines Schlaganfalles oder Vorgeschichte von Schlaganfällen)	0	2
Neurologische Herdsymptome (Vorhandensein von Symptomen, die im allgemeinen mit neurolog. Herd Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden wie z.B. Aphasie, unilaterale Schwäche oder Tremor)	0	2
Neurologische Herdzeichen (Herdbefunde bei der neurologischen Untersuchung) wie z.B. Reflexdifferenz, pos.Babinski-Reflex, pos.Frontalhirnzeichen	0	2
Summenscore nach Rosen: 0 bis 3 Demenz vom Alzheimertyp 4 bis 12 Multiinfarktdemenz		

Sitting Balance Score

Name: _____

Datum:

Dauer: <5 Minuten

Punkte: 0-4 (4=normal)

Grad	Beschreibung
1 (insuffizient)	Unfähigkeit, eine feste Position beizubehalten
2 (gering)	Kann feste Position ohne Schwierigkeit beibehalten, aber benötigt Hilfe beim Geradehalten
3 (gut)	Kann feste Position ohne Schwierigkeit beibehalten, aber benötigt Hilfe, um sich aufzurichten
4 (normal)	Kann Aufgaben ohne Unterstützung bewältigen

Standing-Balance-Scale

Dauer: ca. 2 Minuten

Erreichbare Punkte: 0-4

Grad	Beschreibung
0	Komplettes Unvermögen, auf den Füßen zu stehen
1	Unterstütztes Stehen mit gespreizten Beinen, weniger als 30 sek.
2	Unterstütztes Stehen mit gespreizten Beinen, 30 sek. und mehr.
3	Aufrechtes Stehen mit geschlossenen Beinen, weniger als 30 sek.
4	Aufrechtes Stehen mit geschlossenen Beinen, mehr als 30 sek.

FRONTAL BEHAVIORAL INVENTORY (FBI)

Patientenname: _____ Alter: _____ Interviewer: _____

Name d. Angehörigen: _____ Dauer: _____ Min. Datum: _____

Erklären sie dem Angehörigen, dass sie nach einer Änderung im Verhalten und in der Persönlichkeit fragen. Stellen sie diese Fragen ohne Beisein des Patienten. Fragen sie wenn nötig genauer nach. Fragen sie am Ende jeder Frage nach dem Ausmaß und der Häufigkeit der Veränderungen im Verhalten des Patienten und bewerten sie dies.

0 = keine**1 = mild, gelegentlich****2 = mäßig****3 = schwer, meistens**

1	Apathie: Hat sie/er das Interesse an Freunden oder täglichen Aktivitäten verloren? _____	13	Reizbarkeit: Ist sie/er leicht reizbar oder unbeherrscht, oder reagiert sie/er auf Stress wie immer? _____
2	Spontanität: Beginnt sie/er Dinge von allein, oder muss sie/er dazu angeregt werden? _____	14	Übertriebene Heiterkeit: Macht sie/er übertrieben viele, beleidigende oder in der Situation unpassende Witze? _____
3	Gleichgültigkeit, emotionale Abstumpfung: Reagiert sie/er auf erfreuliche oder traurige Ereignisse wie immer, oder hat sie/er an emotionaler Reaktionsfähigkeit verloren? _____	15	Geringes Urteilsvermögen: Hat sie/er einen Mangel an Urteilskraft bei bestimmten Entscheidungen oder im Straßenverkehr gezeigt oder unverantwortlich gehandelt? _____
4	Einengung: Kann sie/er die eigene Meinung überdenken/ändern, oder erscheint sie/er in letzter Zeit verbohrt und starr im Denken? _____	16	Unangemessenheit: Verletzt sie/er soziale Regeln oder tun sie nicht akzeptable Dinge? Ist sie/er grob oder kindisch? _____
5	Konkretisierung: Interpretiert sie/er Äußerungen angemessen, oder nimmt sie/er sie immer alles wörtlich? _____	17	Impulsivität: Redet oder handelt sie/er spontan ohne über Konsequenzen nachzudenken? _____
6	Persönlicher Neglekt: Gibt sie/er weniger Acht auf die eigene äußere Erscheinung und körperliche Hygiene? _____	18	Unruhe: Ist sie/er unruhig oder hyperaktiv, oder ist das Ausmaß ihrer/seiner Aktivität normal? _____
7	Desorganisation: Kann sie/er anspruchsvollere Dinge planen und organisieren, oder ist sie/er leicht ablenkbar, nicht ausdauernd oder unfähig solche Aufgabe zu bewältigen? _____	19	Aggressivität: Zeigt sie/er aggressives Verhalten, schreit sie/er oder wird sie/er körperlich gewalttätig? _____
8	Unaufmerksamkeit: Schenkt sie/er Dingen den um sich herum Aufmerksamkeit, oder verliert er/sie schnell das Interesse oder kann überhaupt nicht folgen? _____	20	Abnormes orales Verhalten: Trinkt sie/er mehr als normal, isst sie/er übermäßig viel oder steckt sich selbst ungenießbare Gegenstände in den Mund? _____
9	Einsicht: Ist sie/er sich Problemen bewusst, oder ist sie/er sich Problemen nicht bewusst oder streitet sie ab? _____	21	Gesteigerte Sexualität: Ist das Sexualverhalten ungewöhnlich oder gesteigert? _____
10	Logopenie: Ist er/sie so geschwätzig wie früher, oder hat das Sprachvolumen deutlich abgenommen? _____	22	Gebrauchsverhalten: Scheint sie/er jeden Gegenstand in Reich- oder Sichtweite fühlen, anfassen oder untersuchen zu müssen? _____
11	Aphasie: Redet sie/er klar verständlich, oder macht er/sie Fehler beim Sprechen? Gibt es vermehrt Zögern oder Undeutlichkeiten? _____	23	Inkontinenz: Ist sie/er Harn- oder Stuhlinkontinent gewesen? (abgesehen von körperlichen Ursachen wie z.B. Harnwegsinfektionen oder Immobilität) _____
12	Perservation: Wiederholt sie/er Bemerkungen oder Aktionen oder kann sich davon nicht lösen? _____	24	Alien-Hand-Syndrom: Hat sie/er Probleme eine Hand zu benutzen und stört dies die andere Hand? (abgesehen von Arthritis, Trauma, Lähmung usw.) _____

Punktzahl gesamt:

7. Literaturverzeichnis

Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alché-Birée F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM, Fabrigoule C (2004): Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a population-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18(1): 87-93

Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, Davidsson P, Hesse C, Tarvonen S, Råihä I, Sourander L, Winblad B, Blennow K (1998): Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community based follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Mar,64(3): 298-305

Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K (2003): Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl* 179: 47-51

Arai H, Satoh-Nakagawa T, Higuchi M, Morikawa Y, Miura M, Kawakami H, Seki H, Takase S, Sasaki H (1998): No increase in cerebrospinal fluid tau protein levels in patients with vascular dementia. *Neurosci Lett* Nov 13,256(3): 174-6

Arbuthnott K, Frank J (2000): Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol* Aug,22(4): 518-28

Arnaldi D, Campus C, Ferrara M, Famà F, Picco A, De Carli F, Accardo J, Brugnolo A, Sambuceti G, Morbelli S (2012): What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Neurobiol Aging* Jun,33(6): 1127

Aschenbrenner A., Tucha O, Lange K: RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung, Hogrefe Verlag, Göttingen 2000

Au R, Massaro JM, Wolf PA, Young ME, Beiser A, Seshadri S, D'Agostino RB, DeCarli C (2006): Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* Feb 63(2): 246-50

Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G, Gasser T, Dichgans M (2001): Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR

imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* Feb 218(2): 443-51

Astrom MG, Thompson RF Jr, Hendrie HC, Norton J, Farlow MR, Edwards MK, Dean R (1990): Foci of increased T2 signal intensity in MR images of healthy elderly subjects. A follow-up study. *J Am Geriatr Soc* Oct 38(10): 1133-8

Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Langhorne P (2008): LADIS Study Group. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* Mar 18, 70(12): 935-42

Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, Scheltens P: *Neuroimaging in Dementia*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2011

Batterham PJ, Bunce D, Cherbuin N, Christensen H (2012): Apolipoprotein E ϵ 4 and Later-Life Decline in Cognitive Function and Grip Strength. *Am J Geriatr Psychiatry* Sep 19

Baum L, Lam LC, Kwok T, Lee J, Chiu HF, Mok VC, Wong A, Chen X, Cheung WS, Pang CP (2006): Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(4): 301-5

Bergem AL, Lannfelt L (1997): Apolipoprotein E type epsilon4 allele, heritability and age at onset in twins with Alzheimer disease and vascular dementia. *Clin Genet* Nov, 52(5): 408-13

Berlit P: *Klinische Neurologie*. 3. Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

Bombois S, Debette S, Bruandet A, Delbeuck X, Delmaire C, Leys D, Pasquier F (2008): Vascular subcortical hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in MCI patients. *Stroke* Jul, 39(7): 2046-51

Bowie CR, Harvey PD (2006): Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc* 1(5): 2277-81

Bracco L, Piccini C, Moretti M, Mascalchi M, Sforza A, Nacmias B, Cellini E, Bagnoli S, Sorbi S (2005): Alzheimer's disease: role of size and location of white matter changes in determining cognitive deficits. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20(6): 358-66

7. Literaturverzeichnis

Brickman AM, Honig LS, Scarmeas N, Tatarina O, Sanders L, Albert MS, Brandt J, Blacker D, Stern Y (2008): Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol* Sep,65(9): 1202-8

Brown WR, Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR (2009): Microvascular changes in the white matter in dementia. *J Neurol Sci* August 15, 283(1-2): 28–31

Cahn-Weiner DA, Sullivan EV, Shear PK, Fama R, Lim KO, Yesavage JA, Tinklenberg JR, Pfefferbaum A (1999): Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* Sep 5(6): 502-9

Calli C, Kitis O, Yunten N (2003): DWI findings of periventricular ischemic changes in patients with leukoariosis. *Comput Med Imaging Graph* Sep-Oct, 27(5): 381-6

Chabriat Tournier-Lasserre E, Vahedi K, Leys D, Joutel A, Nibbio A, Escaillas JP, Iba-Zizen MT, Bracard S, Tehindrazanarivelo A (1995) Autosomal dominant migraine with MRI white-matter abnormalities mapping to the CADASIL locus. *Neurology* 45: 1086–1091

Chapman J, Wang N, Treves TA, Korczyn AD, Bornstein NM (1998): ACE, MTHFR, factor V Leiden, and APOE polymorphisms in patients with vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke* 29(7): 1401-4

Cramon DY von, Matthes-von Cramon G: Problemlösendes Denken. In: Cramon v. DY, Mai N, Ziegler W: Neuropsychologische Diagnostik. Kap. 6, Chapman & Hall, London, 1995

Davidson Y, Gibbons L, Purandare N, Byrne J, Hardicre J, Wren J, Payton A, Pendleton N, Horan M, Burns A (2006): Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(1): 15-9

De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2000): Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* Nov 57(11): 1071-6

De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM (2002): Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* Sep 52(3): 335-41

De Jager CA, Hogervorst E, Combrinck M, Budge MM (2003): Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychol Med* Aug 33(6): 1039-50

De Jong D, Jansen RW, Kremer BP, Verbeek MM (2006): Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Jul,61(7):755-8

De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM (2000): Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke* Feb,31(2): 425-9

De Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM (2001): Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(1): 9-14

DeBette S, Bombois S, Bruandet A, Delbeuck X, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F (2007): Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke* Nov 38(11): 2924-30

DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S (2010): Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke* Apr 41(4): 600-6

DeBette S, Markus HS (2010): The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* Jul 26 341: c3666

DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, Jagust W (2004): Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology* Jul 27,63(2): 220-7

7. Literaturverzeichnis

Desikan RS, McEvoy LK, Thompson WK, Holland D, Brewer JB, Aisen PS, Sperling RA, Dale AM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012): Amyloid- β --associated clinical decline occurs only in the presence of elevated P-tau. Arch Neurol Jun,69(6): 709-13

Desnick RJ, Allen KY, Desnick KJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W (1973): Fabry's: enzymatic diagnosis of hemizygoten and heterozygoten- α -galactosidase activities in plasma, serum, urine and leukocytes. J Lab Clin Med 81: 157-171

Dichgans M, Mayer M, Brüning R, Ebke M, Gasser T (1997): Erbliche Mikroangiopathie: CADASIL. Ärztebl 94[Heft 5]: A-227–230

Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, MacMahon S, Tzourio-Mazoyer N, Bousser MG, Anderson C, Mazoyer B, Tzourio C; PROGRESS MRI Substudy Investigators (2009): Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. Stroke Jun;40(6): 2219-21

Engelborghs S, Dermaut B, Goeman J, Saerens J, Mariën P, Pickut BA, Van den Broeck M, Serneels S, Cruts M, Van Broeckhoven C (2003): Prospective Belgian study of neurodegenerative and vascular dementia: APOE genotype effects. J Neurol Neurosurg Psychiatry Aug,74(8): 1148-51

Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM (2007): Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. Arch Neurol. Mar,64(3):343-9

Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee (1987): Unified Parkinson's disease rating scale. IN: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M et al. (eds). Recent developments in Parkinson's disease II. New York, NY: Macmillan Healthcare Information; 153-163

Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C (2009): Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic-vs community-based cohorts. Arch Neurol Sep 66(9): 1151-7

Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Kapeller P, Roob G, Flooh E (1998): The spectrum of age-associated brain abnormalities: their measurement and histopathological correlates. J Neural Transm Suppl 53: 31-9

7. Literaturverzeichnis

Fazekas F, Schmidt R, 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

Fellgiebel A, Keller I, Marin D (2009): Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology* 72: 63 – 68

Feskens EJM, Havekes LM, Kalmijn S, de Knijff P, Launer LJ, Kromhout D (1994): Apolipoprotein e4 allele and cognitive decline in elderly men. *Br Med J*. 309:1202-1206

Finsterer J (2009): MELAS Syndrome as a Differential Diagnosis of Ischemic Stroke. *Fortschr Neurol Psychiatr* 77: 25 – 31

Firbank MJ, Burton EJ, Barber R, Stephens S, Kenny RA, Ballard C, Kalaria RN, O'Brien JT (2007): Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors. *Neurobiol Aging* Nov 28(11): 1664-9

Folstein MF, Folstein SE, 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

Formichi P, Parnetti L, Radi E, Cevenini G, Dotti MT, Federico A (2010): CSF Biomarkers Profile in CADASIL-A Model of Pure Vascular Dementia: Usefulness in Differential Diagnosis in the Dementia Disorder. *Int J Alzheimers Dis*. 2010 Aug 18: 2010

Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, Bianchetti A, D'Acquarica AL, Govoni S, Sirtori CR, Trabucchi M, Franceschini G (1994): Apolipoprotein E epsilon 4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia* Sep-Oct,5(5): 240-2

Frisoni GB, Geroldi C, Bianchetti A, Trabucchi M, Govoni S, Franceschini G, Calabresi L (1994): Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Stroke* 25: 1703–1704

Fukui T, Sugita K, Sato Y, Takeuchi T, Tsukagoshi H (1994): Cognitive functions in subjects with incidental cerebral hyperintensities. *Eur Neurol* 34(5): 272-6

7. Literaturverzeichnis

Gao FQ, Levy N, Scott C, Ramirez R, Bilbao J, Black SE: White matter hyperintensities a sign of cerebral venous insufficiency. Presented at VasCog 2007; San Antonio, Texas

Galluzzi S, Sheu CF, Zanetti O, Frisoni GB (2005): Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19(4): 196-203

Garde E, Lykke Mortensen E, Rostrup E, Paulson OB (2005): Decline in intelligence is associated with progression in white matter hyperintensity volume. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Sep 76 (9): 1289-91

Garrett KD, Cohen RA, Paul RH, Moser DJ, Malloy PF, Shah P, Haque O (2004): Computer-mediated measurement and subjective ratings of white matter hyperintensities in vascular dementia: relationships to neuropsychological performance. *Clin Neuropsychol* Feb,18(1): 50-62

Godin O, Tzourio C, Maillard P, Alperovitch A, Mazoyer B, Dufouil C (2009): Apolipoprotein E genotype is related to progression of white matter lesion load. *Stroke* Oct; 40(10): 3186-90

Golden, C. J., Osmon, D. C., Moses, J. A., & Berg, R. A. (1981). Interpretation of the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. New York: Grune & Stratton.

Gouw AA, Van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Ferro JM, Baezner H, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G, LADIS Study Group (2006): Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *J Neurol* Sep,253(9): 1189-96

Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, van Straaten EC, Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund LO, Waldemar G et al.; LADIS Study Group (2008): Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* May;39(5):1414-20

Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L (1975): Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* Sep 32(9): 632-

7. Literaturverzeichnis

Hamilton M (1960): A rating scale for depression J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-62

Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wilfang J, Otto M, Shen Y, Dodel R, Du Y, Farlow M (2004): Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Mol Psychiatry Jul,9(7): 705-10

Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L (2006): Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol 5: 228-234

Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, Kawata H, Koyama A, Arima K, Takahashi T (2009): Association of HTRA1 Mutations and Familial Ischemic Cerebral Small-Vessel Disease. N Engl J Med Apr 23, 360(17): 1729-39

Henry JD, Crawford JR (2004): A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. Neuropsychology Apr,18(2): 284-95

Hensel A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG (2007): Measuring cognitive change in older adults: reliable change indices for the Mini-Mental State Examination. J Neurol Neurosurg Psychiatry Dec,78(12): 1298-303

Hensel A, Luck T, Luppä M, Glaesmer H, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG (2009): Does a reliable decline in Mini Mental State Examination total score predict dementia? Diagnostic accuracy of two reliable change indices. Dement Geriatr Cogn Disord 27(1): 50-8

Herukka SK, Hallikainen M, Soininen H, Pirttilä T (2005): CSF Abeta42 and tau or phosphorylated tau and prediction of progressive mild cognitive impairment. Neurology 64(7): 1294-1297

Heyman A, Fillenbaum GG, Welsh-Bohmer KA, Gearing M, Mirra SS, Mohs RC, Peterson BL, Pieper CF (1998): Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Neurology Jul,51(1): 159-62

Hirono N, Yasuda M, Tanimukai S, Kitagaki H, Mori E (2000): Effect of the apolipoprotein E epsilon4 allele on white matter hyperintensities in dementia. *Stroke* Jun,31(6): 1263-8

Hofman A, Breteler MMB, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, van Duijn C, Van Broeckhoven C, Grobbee DE (1997): Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 349: 151–154

Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H (2004): Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ* Oct 12,171(8): 863-7

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982): A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* Jun;140: 566-72

Huppert FA, Brayne C, Gill C, Paykel ES, Beardsall L (1995): CAMCOG- a concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: socio-demographic determinants in an elderly population sample. *Br J Clin Psychol* Nov 34 (Pt 4): 529-41

Hy LX, Keller DM (2000): Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology* Jul 25,55(2): 198-204

Iadecola C (2004): Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* May;5(5): 347-60

Jellinger KA (1996). Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 91; 219–220

Jellinger KA (2001): Small concomitant cerebrovascular lesions are not important for cognitive decline in severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* Mar,58(3): 520-1

Ji Y, Urakami K, Adachi Y, Maeda M, Isoe K, Nakashima K (1998): Apolipoprotein E polymorphism in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and ischemic cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* Sep-Oct,9(5): 243-5

Johnson JK, Pa J, Boxer AL, Kramer JH, Freeman K, Yaffe K (2010): Baseline predictors of clinical progression among patients with dysexecutive mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30(4): 344-51

Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van der Flier WM, Scheltens P, Barkhof F, Visser MC, Fazekas F (2009): Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis* 27(4): 384-91

Jonsson M, Zetterberg H, van Straaten E, Lind K, Syversen S, Edman A, Blennow K, Rosengren L, Pantoni L, Inzitari D, Wallin A (2010): Cerebrospinal fluid biomarkers of white matter lesions – cross sectional results from the LADIS study. *Eur J Neurol* Mar,17(3): 377-82

Juby A, Tench S, Baker V (2002): The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *CMAJ* Oct 15 167(8): 859-64

Kálmán J, Juhász A, Császár A, Kanka A, Rimanóczy A, Janka Z, Raskó I (1998): Increased apolipoprotein E4 allele frequency is associated with vascular dementia in the Hungarian population. *Acta Neurol Scand* Sep,98(3): 166-8

Kantarci K, Weigand SD, Przybelski SA, Shiung MM, Whitwell JL, Negash S, Knopman DS, Boeve BF, O'Brien PC, Petersen RC (2009): Risk of dementia in MCI: combined effect of cerebrovascular disease, volumetric MRI, and 1H MRS. *Neurology* Apr 28,72(17): 1519-25

Kaplan E , Goodglass H , Weintraub S (1983): *The Boston Naming Test*. Boston MA Philadelphia: Lea and Febiger

Kertesz A, Davidson W, Fox H (1997): Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 24: 29–36

Kessler J, Calabrese P, Kalbe E et al. (2000): DemTect®: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho* 26: 343–347

Kester MI, van der Vlies AE, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van Elk EJ, Scheltens P, van der Flier WM (2009): CSF biomarkers predict rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* Oct 27,73(17): 1353-8

Kim KW, Youn JC, Han MK, Paik NJ, Lee TJ, Park JH, Lee SB, Choo IH, Lee DY, Jhoo JH (2008): Lack of association between apolipoprotein E polymorphism and vascular dementia in Koreans. *J Geriatr Psychiatry Neurol* Mar,21(1): 12-7

7. Literaturverzeichnis

Kim TS, Kim IO, Kim WS, Choi YS, Lee JY, Kim OW, Yeon KM, Kim KJ, Hwang YS (1997): MR of childhood metachromatic leukodystrophy. *AJNR Am J Neuroradiol* Apr 18 (4): 733-8

Kimura N, Nakama H, Nakamura K, Aso Y, Kumamoto T (2013): Relationship between White Matter Lesions and Progression of Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* Mar 29,3(1): 96-101

Kiuru S, Salonen O, Haltia M (1999): Gelsolin-related spinal and cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* Mar, 45 (3): 305-11

Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J (1990): Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Apr 53(4): 297-305

Kowalczyk A, McDonald S, Cranney J, McMahon M (2001): Cognitive Flexibility in the Normal Eldery and in Persons with Dementia as Measured by the Written and Oral Trail Making Tests. *Brain Impairment Volume 2 Number 1* May: 11-22

Kuller LH, Shemanski L, Manolio T, Haan M, Fried L, Bryan N, Burke GL, Tracy R, Bhadelia R (1998): Relationship between ApoE, MRI findings, and cognitive function in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* Feb,29(2): 388-98

Kuller LH, Lopez OL, Newman A, Beauchamp NJ, Burke G, Dulberg C, Fitzpatrick A, Fried L, Haan MN (2003): Risk factors for dementia in the cardiovascular health cognition study. *Neuroepidemiolog* Jan-Feb 22(1): 13-22

Lee JH, Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Thal LJ (2000): Small concomitant vascular lesions do not influence rates of cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* Oct,57(10): 1474-9

Leszek J, Małyszczak K, Janicka B, Kiejna A, Wiak A (2003): Total tau in cerebrospinal fluid differentiates Alzheimer's disease from vascular dementia. *Med Sci Monit* Nov;9(11): CR484-8

Levy E, Lopez-Otin C, Ghiso J, Geltner D, Frangione B (1989): Stroke in Icelandic patients with hereditary amyloid angiopathy is related to a mutation in the cystatin C gene, an inhibitor of cysteine proteases. *J Exp Med* May 1; 169(5): 1771-8

Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, Bots GT, Luyendijk W, Frangione B (1990): Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* Jun 1 248(4959): 1124-6

Libon DJ, Swenson RA, Barnoski EJ, Sands LP (1993): Clock drawing as an assessment tool for dementia. *Arch Clin Neuropsychol* Oct 8(5): 405-15

Lim YY, Ellis KA, Pietrzak RH, Ames D, Darby D, Harrington K, Martins RN, Masters CL, Rowe C, Savage G, For the AIBL Research Group (2012): Stronger effect of amyloid load than APOE genotype on cognitive decline in healthy older adults. *Neurology* Oct 16,79(16): 1645-1652

Linn J (2011): *Bildgebung der zerebralen Mikroangiopathie*. Neuroradiologie up2date 1, Georg-Thieme-Verlag

Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM (2010): Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* Apr 27 74(17): 1346-50

Liu B, Shen Y, Cen L, Tang Y (2012): Apolipoprotein E gene polymorphism in a Chinese population with vascular dementia: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 33(2-3): 96-103

Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, 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

Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, Hirsch CH, O'Leary DH, Furberg CD (2005): Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* Jan 36(1): 56-61

Lopez OL, Becker JT, Jungreis CA, Rezek D, Estol C, Boller F, DeKosky ST (1995): Computed tomography--but not magnetic resonance imaging--identified periventricular white-matter lesions predict symptomatic cerebrovascular disease in probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* Jul 52(7): 659-64

Mahoney FI, Barthel DW (1965): FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* Feb 14: 61-5

Maia LF, Mackenzie IR, Feldman HH (2007): Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Neurol Sci* Jun 15 257(1-2): 23-30

Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka SK, van der Flier WM, Blankenstein MA, Ewers M, Rich K (2009): CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* Jul 22,302(4): 385-93

Maxwell SS, Jackson CA, Paternoster L, Cordonnier C, Thijs V, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL (2011): Genetic associations with brain microbleeds: Systematic review and meta-analyses. *Neurology* Jul 12 77(2): 158-67

Meguro K, Ishii H, Kasuya M, Akanuma K, Meguro M, Kasai M, Lee E, Hashimoto R, Yamaguchi S, Asada T (2007): Incidence of dementia and associated risk factors in Japan: The Osaki-Tajiri Project. *J Neurol Sci* Sep 15,260(1-2): 175-82

Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL (1995): Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology* 194: 469–76

Mungas D, Reed BR, Jagust WJ, DeCarli C, Mack WJ, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, Chui HC (2002): Volumetric MRI predicts rate of cognitive decline related to AD and cerebrovascular disease. *Neurology* Sep 24,59(6): 867-73

Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, Hollman JH, Preboske GM, Weigand SD, Knopman DS, Ferman TJ, Dickson DW, Jack CR Jr (2010): Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* Nov;67(11): 1379-85

Nabavi DG, Ringelstein EB: Spezielle zerebrovaskuläre Krankheiten: Intrakranielle Blutungen, Thrombosen und Ischämien. 1. Auflage; W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart 2007

Nägga K, Gottfries J, Blennow K, 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): 183-90

Nicoll JA, Burnett C, Love S, Graham DI, Dewar D, Ironside JW, Stewart J, Vinters HV (1997): High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* Jun, 41(6): 716-21

O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B (1996): A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 168: 477–485

O'Hara R, Yesavage JA, Kraemer HC, Mauricio M, Friedman LF, Murphy GM Jr (1998): The APOE epsilon4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* Dec,46(12): 1493-8

Okonkwo OC, Alosco ML, Griffith HR, Mielke MM, Shaw LM, Trojanowski JQ, Tremont G (2010): Cerebrospinal fluid abnormalities and rate of decline in everyday function across the dementia spectrum: normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 67: 688–696

Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, Joosse M, Caffo NA, Sandkuijl LA, Terwindt GM, Haan J, van den Maagdenberg AM, Jen J (2001): Hereditary vascular retinopathy, cerebroretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1-p21.3. *Am J Hum Genet* Aug 69(2): 447-53

Pantoni L, Garcia JH (1995): The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report: A review. *Stroke* 26: 1293–130

Pantoni L (2010): Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* Jul 9(7): 689-701

Paradowski B, Dobosz T, Sasiadek M, Szczepaniak M (2003): Apolipoprotein E and tau protein in vascular dementia. *Pol Merkur Lekarski* Jul,15(85): 69-71

Paraskevas GP, Kapaki E, Papageorgiou SG, Kalfakis N, Andreadou E, Zalonis I, Vassilopoulos D (2009): CSF biomarker profile and diagnostic value in vascular dementia. *Eur J Neurol* 16: 205–211

Peters N, Dichgans M (2010): Vaskuläre Demenz. *Nervenarzt* Oct, 81(10):1245-53

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT (1995): Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA* Aug 16,274(7): 538

Poggesi A, Pracucci G, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Verdelho A, Hennerici M, Langhorne P, O'Brien J, Scheltens P (2008): Urinary complaints in nondisabled elderly people with age-related white matter changes: the Leukoaraiosis And Disability (LADIS) Study. *J Am Geriatr Soc* Sep 56 (9): 1638-43

Prasad K, Wiryasaputra L, Ng A, Kandiah N (2011): White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31(6): 431-4

Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ (2005): Subcortical vascular dementia: Integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology* August 9, 65(3): 376–382

Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM (2004): Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* Oct 61(10): 1531-4

Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2005): Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* Sep 128 (Pt 9): 2034-41

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Pantieri G, Mariani E (2006): Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21(1): 51-8

Ravaglia S, Bini P, Sinforiani E, Franciotta D, Zardini E, Tosca P, Moglia A, Costa A (2008): Cerebrospinal fluid levels of tau phosphorylated at threonine 181 in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurol Sci* Dec;29(6): 417-23

Razvi SS, Davidson R, Bone I, Muir KW (2005): The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy

(CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* May, 76(5): 739-41

Reed T, Carmelli D, Swan GE, Breitner JCS, Welsh KA, Jarvik GP, Deeb S, Auwerx J (1994): Lower cognitive performance in normal older adult male twins carrying the apolipoprotein E e4 allele. *Arch Neurol* 51: 1189-1192

Reiber H, Peter JB (2001): Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci* Mar 1 184(2): 101-22

Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA: *Klinische MR-Bildgebung: Eine Praktische Anleitung*. 2. Auflage; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003

Reitan R. M. (1958): Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot Skills* 8: 271-276

Reppermund S, Brodaty H, Crawford JD, Kochan NA, Draper B, Slavin MJ, Trollor JN, Sachdev PS (2013): Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: the Sydney Memory and Ageing Study. *Psychol Med* Jan 11:1-9

Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A (2002): Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 59(11): 1729-1734

Ringelstein EB, Kuhlenbäumer G (2003): Zerebrale Mikroangiopathien. *Klinische Neuroradiologie* 14: 64-76

Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, Dartigues JF, Engedal K, Hagnell O, Heeren TJ (1991): Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* Sep,30(3): 381-90.

Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC (2002): Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* Nov 1(7): 426-36

Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A (1980): Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* May 7(5): 486-8

7. Literaturverzeichnis

Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, M, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, 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* Dec 149: 698-709

Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tym E: *The Revised Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly, Second Edition*; Cambridge University Press, Cambridge 1999

Royall DR, Cordes JA, Polk M (1998): CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* May 64(5): 588-94

Royall DR, Polk M (1998): Dementias that present with and without posterior cortical features: an important clinical distinction. *J Am Geriatr Soc* Jan 46(1): 98-105

Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK, Polk MJ (1999): Clock drawing is sensitive to executive control: a comparison of six methods. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* Sep 54(5): P328-33

Rubin EH, Storandt M, Miller JP, Kinscherf DA, Grant EA, Morris JC, Berg L (1998): A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol* Mar,55(3): 395-401

Sadigh-Eteghad S, Talebi M, Farhoudi M (2012): Association of apolipoprotein E epsilon 4 allele with sporadic late onset Alzheimer`s disease. A meta-analysis. *Neurosciences (Riyadh)* Oct,17(4): 321-6

Sandin KJ, Smith BS (1990): The measure of balance in sitting in stroke rehabilitation prognosis. *Stroke* Jan 21(1): 82-6

Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, Steinling M, Valk J (1993): A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* Jan 114(1): 7-12

Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, del Ser T, Pasquier F, Barkhof F, Mäntylä R, Bowler J (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): 80-9

Schmidt H, Schmidt R, Fazekas F, Semmler J, Kapeller P, Reinhart B, Kostner GM (1996): Apolipoprotein E e4 allele in the normal elderly: neuropsychologic and brain MRI correlates. *Clin Genet* Nov, 50(5): 293-9

Schmidt R, Fazekas F, Haynb M, Schmidt H, Kapeller P, Roob G, Offenbacher H, Schumacher M, Eber B, Weinrauch V (1997): Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian stroke prevention study. *Journal of Neurological Sciences* 152(1) 15-21

Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP (1999): MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* Jul 13, 53(1): 132-9

Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, Petrovic K, Smith S, Schmidt H, Matthews P, Fazekas F (2005): White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: The Austrian Stroke Prevention study. *Ann Neurol* 58: 610–616

Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009): Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* Apr,65(4): 403-13

Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL (1986): The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1: 135-140

Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA (1993): Clockdrawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 8: 487-496

Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, Weintraub D, Duda J, Chen-Plotkin A, Shaw LM, Van Deerlin V, Trojanowski JQ, Clark C (2010):CSF amyloid {beta} 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology* Sep 21,75(12): 1055-61

Silbert LC, Howieson DB, Dodge H, Kaye JA (2009): Cognitive impairment risk: white matter hyperintensity progression matters. *Neurology* Jul 14,73(2): 120-5

Smith EE, Greenberg SM (2009) Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke* 40: 2601 – 2606

7. Literaturverzeichnis

Smith EE, Egorova S, Blacker D, Killiany RJ, Muzikansky A, Dickerson BC, Tanzi RE, Albert MS, Greenberg SM, Guttman CR (2008): Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol* Jan,65(1): 94-100

Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR (1997): Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA* 277: 813– 817

Staekenborg SS, Koedam EL, Henneman WJ, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM (2009): Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke* Apr,40(4): 1269-74

Stefani A, Bernardini S, Panella M, Pierantozzi M, Nuccetelli M, Koch G, Urbani A, Giordano A, Martorana A, Orlacchio A (2005): AD with subcortical white matter lesions and vascular dementia: CSF markers for differential diagnosis. *J Neurol Sci* Oct 15,237(1-2): 83-8

Stenset V, Johnsen L, Kocot D, Negaard A, Skinningsrud A, Gulbrandsen P, Wallin A, Fladby T (2006): Associations between white matter lesions, cerebrovascular risk factors, and low CSF Abeta42. *Neurology* Sep 12,67(5): 830-3

Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, Bergeson J, Manetti GJ, Zimmermann M, Tang B (2003): Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* Apr 23-30,289(16): 2094-103

Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, Thal LJ, Cummings JL (2004): Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol* Apr,61(4): 556-60

Tombaugh TN (2005): Test-retest reliable coefficients and 5-year change scores for the MMSE and 3MS. *Arch Clin Neuropsychol* Jun,20(4): 485-503

Treves TA, Bornstein NM, Chapman J, Klimovitzki S, Verchovsky R, Asherov A, Veshchev IO, Korczyn AD (1996): APOE-epsilon 4 in patients with Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* Winter,10(4): 189-91

7. Literaturverzeichnis

Van de Pol LA, Korf ES, van der Flier WM, Brashear HR, Fox NC, Barkhof F, Scheltens P (2007): Magnetic resonance imaging predictors of cognition in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* Jul,64(7): 1023-8

Van den Heuvel DM, ten Dam VH, de Craen AJ, Admiraal-Behloul F, Olofsen H, Bollen EL, Jolles J, Murray HM, Blauw GJ, Westendorp RG (2006): Increase in periventricular white matter hyperintensities parallels decline in mental processing speed in a non-demented elderly population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Feb 77(2): 149-53

Van der Flier WM, van der Vlies AE, Weverling-Rijnsburger AW, de Boer NL, Admiraal-Behloul F, Bollen EL, Westendorp RG, van Buchem MA, Middelkoop HA (2005): MRI measures and progression of cognitive decline in nondemented elderly attending a memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* Nov,20(11): 1060-6

Van Harten B, Oosterman JM, Potter van Loon BJ, Scheltens P, Weinstein HC (2007): Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Neurol* 57(2): 70-4

Van Straaten EC, Harvey D, Scheltens P, Barkhof F, Petersen RC, Thal LJ, Jack CR Jr, DeCarli C; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group (2008): Periventricular white matter hyperintensities increase the likelihood of progression from amnesic mild cognitive impairment to dementia. *J Neurol* Sep,255(9): 1302-8

Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, Pantoni L, Fazekas F, Visser M, Waldemar G (2010): LADIS Study. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology* Jul 13 75(2): 160-7

Vidal R, Barbeito AG, Miravalle L, Ghetti B (2009): Cerebral amyloid angiopathy and parenchymal amyloid deposition in transgenic mice expressing the Danish mutant form of human BRI2. *Brain Pathol* Jan 19(1): 58-68.

Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, O'Sullivan M, Gschwendtner A, Peters N, Duering M, Guichard JP, Holtmannspötter M, Dufouil C (2010): Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging* 31: 1629 – 1636

7. Literaturverzeichnis

Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, Bronge L, Augustin M, Sjögren M, Wallin A, Ader H, Leys D, Pantoni L, European Task Force on Age-Related White Matter Changes (2001): A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* Jun 32(6): 1318-22

Wallin A, Göthlin M, Gustavsson M, Zetterberg H, Eckerström C, Blennow K, Edman A, Lind K, Nordlund A, Rolstad S (2011): Progression from Mild to Pronounced MCI Is Not Associated with Cerebrospinal Fluid Biomarker Deviations. *Dement Geriatr Cogn Disord* Nov 3, 32(3): 193-197

Wehr H, Parnowski T, Puzyński S, Bednarska-Makaruk M, Bisko M, Kotapka-Minc S, Rodo M, Wołkowska M (2000): Apolipoprotein E genotype and lipid and lipoprotein levels in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* Mar-Apr,11(2): 70-3

Wolf H, Ecke GM, Bettin S, Dietrich J, Gertz HJ (2000): Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment? A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* Sep 15(9): 803-12

Zhao Q, Xiong Y, Ding D, Guo Q, Hong Z (2012): Synergistic Effect between Apolipoprotein E ϵ 4 and Diabetes Mellitus for Dementia: Result from a Population-Based Study in Urban China. *J Alzheimers Dis* Aug 13

Zlokovic BV (2005): Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* Apr,28(4): 202-8

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Frau Prof. Dr. med. I. Zerr für die Möglichkeit der Promotion, Überlassung des Dissertationsthemas und Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Des Weiteren gilt meinen Dank P. Hermann, der die Studie „Vaskuläre Demenz bzw. vaskuläre Enzephalopathie“ gegründet hat.

Außerdem danke allen Mitarbeitern der Prionenforschungsgruppe für die Unterstützung und gute Atmosphäre.

Lebenslauf

Am 15. Januar 1985 wurde ich in Halle/Saale geboren. Am Marie Curie-Gymnasium Blankenhain (bei Weimar) erwarb ich im Juli 2003 die Allgemeine Hochschulreife.

Im April 2004 begann ich das Humanmedizinstudium an der Georg-August-Universität zu Göttingen. Mein Wahlfach des Praktischen Jahres Anästhesie verbrachte ich im General Hospital Sarawak in Kuching (Malaysia). Das internistische Tertial habe ich im Bürgerspital in Solothurn (Schweiz) abgeleistet und das chirurgische Tertial in Oldenburg. Im Mai 2010 beendete ich das Studium mit dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Von Oktober 2010 bis Dezember 2011 war ich als Stipendiat im Rahmen dieser Promotion in der Prionforschungsgruppe in der Studie „Vaskuläre Demenz“ tätig. Von Januar 2012 bis Dezember 2013 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Inneren Medizin im Kreisspital Muri in Muri AG in der Schweiz. Seit Januar 2014 bin ich Assistenzärztin der Medizinischen Klinik des Luzerner Kantonsspitals in Luzern.