

Manumotorische Untersuchungen von Schriftproben bei Patienten mit
Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit leichten kognitiven
Störungen im Vergleich zu gesunden Probanden

Jan Feimer

Aus Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H.-J. Möller
Abteilung für klinische Neurophysiologie
Leiter: Prof. Dr. U. Hegerl

Manumotorische Untersuchungen von Schriftproben bei Patienten mit
Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit leichten kognitiven
Störungen im Vergleich zu gesunden Probanden

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Jan Feimer
aus
Hamadan
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. med. U. Hegerl

Mitberichtersteller: Priv. Doz. Dr. T. Klopstock

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Dipl.- Psych. R. Mergl

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Demenz	5
1.2	Häufigkeit	8
1.3	Diagnostische Kriterien	9
1.4	Pathogenese	13
1.5	Motorische Störungen bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ	23
1.6	Fragestellung	26
2	Material und Methoden	28
2.1	Patienten und Probanden	28
2.2	Materialien, Geräte und Umgebungsbedingungen	30
2.3	Versuchsablauf	31
2.4	Manumotorikanalyse	33
2.5	Statistische Auswertung	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Stichprobenvergleiche und Instruktionseffekte	37
3.1.1	Strokslänge:-Satz, Unterschrift, Buchstabenfolge "aaa"	37
3.1.2	Automatisation der Handbewegungen: NIV, NIA	39
3.1.3	Regelmäßigkeit der Gipfelgeschwindigkeit, Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit	41
3.1.4	Geschwindigkeit, Maximalgeschwindigkeit und Frequenz	42
3.1.5	Isochronie	45
3.1.6	Tremor	47
3.2	Korrelation zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen	49
4	Diskussion	52
4.1	Gruppenunterschiede	52
4.1.1	Störung der Handbewegung beim Schreiben	52
4.1.2	Störung der Isochronie	54
4.1.3	Tremor	55
4.2	Klinische und testpsychologische Korrelate, manumotorische Störungen bei Patienten mit DAT bzw. LKS	56
5.	Zusammenfassung	58
6.	Literaturverzeichnis	60
7.	Anhang	68
	Danksagung	74
	Lebenslauf	75

Für Alain, Bianca und meine Eltern.

1. Einleitung

1.1 Demenz

Seit Beginn der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts entwickelten sich Umschichtungen in der Altersstruktur der Bevölkerung, v. a. in den westlichen Industriestaaten. Bedingt durch eine steigende Lebenserwartung sowie den Geburtenrückgang nimmt der Anteil der alten Menschen an der Gesamtbevölkerung ständig zu. Die medizinischen Fortschritte tragen dazu bei, dass die Menschen zunehmend älter werden und somit die chronischen Krankheiten zunehmen.

Derzeit sind etwa 15 % der Bevölkerung in den Ländern Europas über 65 Jahre alt, Tendenz steigend. Obwohl sich durch die dramatischen politischen Ereignisse in Europa - wie die Wiedervereinigung Deutschlands und die EU-Erweiterung - kurzzeitig eine Änderung in der Zusammensetzung der Bevölkerung ergab, wird dies den Trend zur Zunahme des Anteils alter Menschen an der Gesamtbevölkerung und Zunahme der Alterskrankheiten und damit verbundenen Zunahme von psychiatrischen Krankheiten nicht ändern.

Es existieren viele psychiatrische Krankheiten, deren Ursachen in einer zerebralen Störung oder einer anderen zu einer Hirnfunktionsstörung führenden Schädigung liegen. Die Funktionsstörung kann primär sein, wie bei Krankheiten, Verletzungen oder Störungen, die das Gehirn direkt oder in besonderem Maße betreffen, oder sekundär wie bei systemischen Krankheiten oder Störungen, die das Gehirn als eines von vielen Organen oder Körpersystemen betreffen. Eine der häufigsten Erkrankungen des ZNS ist die Demenz (Ott et al. 1997).

Demenz (lat. dementia: Unvernunft) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronisch progredienten Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen. Dazu gehören Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewußtsein ist nicht getrübt. Die kognitive Beeinträchtigung wird gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen sowie anderen Erkrankungen vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen (Dilling et al. 1993).

Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam, aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Bereits 1907 berichtete A. Alzheimer (1864-1915, Neurologe aus Breslau) über eine 51-jährige Patientin mit "eigenartigem schwerem Erkrankungsprozess der Hirnrinde" (Alzheimer. 1907). Nach der sehr präzisen Beschreibung der Demenz vom Alzheimer-Typ durch ihren Entdecker geriet das Krankheitsbild in der Folgezeit weitgehend in Vergessenheit. Der Mythos der arteriosklerotischen Ursache der Demenz wurde erst in den 60er Jahren gebrochen. Den entscheidenden Durchbruch schafften Tomlinson et al. (1970), die demente Patienten zu ihren Lebzeiten klinisch gut dokumentierten. Nach dem Tod dieser Patienten wurden ihre Gehirne neuropathologisch untersucht und mit Kontrollen verglichen. Mehr als 50 % der Dementen wiesen dabei pathologische Veränderungen auf, die auf eine Alzheimer-Krankheit rückschließen ließen. Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ist die häufigste Demenz-Form. In mehreren Studien konnte eine deutliche Zunahme der Inzidenz und Prävalenz von DAT nachgewiesen werden (Ott et al. 1997).

Auf Grund der zunehmenden altersbezogenen Erkrankungen und vor allem der Demenz wurde bereits 1984 vom National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) eine Arbeitsgruppe gebildet. Diese legte die Kriterien für eine wahrscheinliche, mögliche und bestätigte Form der Demenz-Erkrankung fest (Mc Khann et al. 1984).

Meist entwickeln sich die Symptome der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) langsam und allmählich und sind zunächst leicht, aber konstant vorhanden. Die DAT zeigt dabei in der prä- bzw. subklinischen Phase zunächst diskrete Symptome wie nachlassende Aufmerksamkeit, zunehmende Abneigung gegen Neues, allmähliches, aber doch zunehmendes Nachlassen der Alltagsaktivität, soziales Desinteresse und Verarmung der intellektuellen Fähigkeiten und Leistungen. Auf präzise Fragen wird dabei oft noch richtig geantwortet, später folgen psychiatrische Auffälligkeiten des hirnrorganischen Psychosyndroms. Diese Auffälligkeiten äußern sich in Form von Pyramidenbahnzeichen, extrapyramidalmotorischen Symptomen und Enthemmungszeichen.

Eine nicht unbeträchtliche Zahl von Patienten, Schätzungen gehen von fünf Prozent der Bevölkerung über 65 Jahre aus, klagt über Gedächtnisbeschwerden mit nachweisbaren Leistungseinbußen in Gedächtnistests, ohne dass eine Demenz vorliegt. Entweder ist nur eine kognitive Achse betroffen oder die Störung ist nicht alltagsrelevant. Man spricht in diesen Fällen von Leichten kognitiven Störungen (LKS, ICD-10: F06.7). Oft besteht ein Gefühl geistiger Ermüdung bei dem Versuch, Aufgaben zu lösen. Objektiv erfolgreiches Lernen wird subjektiv als schwierig empfunden. Ein Teil der LKS-Patienten repräsentiert das klinische Vorstadium von Demenz, etwa 20 % der LKS-Patienten entwickeln im Laufe eines Jahres ein manifestes Demenzsyndrom (Petersen et al. 1999). Es ist daher wichtig, um frühzeitig das Risiko einer weiteren Verschlechterung abzuschätzen, LKS bei diesen Patienten so früh wie möglich zu diagnostizieren. Diese frühdiagnostische Abschätzung gelingt gegenwärtig in der Regel nur in spezialisierten Einrichtungen (z.B. mit Gedächtnissprechstunden).

Einen kognitiven Abbau gibt es ebenfalls bei Lewy-Körper-Demenz (Derouesne et al. 2003). Hierbei sind die sozialen und beruflichen Funktionen beeinträchtigt. Zu Beginn besteht möglicherweise keine prominente Gedächtnisstörung. Zwei der folgenden Kernsymptome werden für die Diagnose einer wahrscheinlichen, eines für die einer möglichen Lewy-Körper-Demenz gefordert: Kognitive Fluktuationen vor allem der Aufmerksamkeit, wiederholte visuelle Halluzinationen, die meist detailreich sind, und motorische Parkinson-Symptome. Die Diagnose wird gestützt durch Stürze, Synkopen, vorübergehende Bewusstlosigkeit, Sensitivität gegenüber Neuroleptika, systematisierten Wahn und Halluzinationen. Die klinische Differenzialdiagnose zwischen M. Alzheimer und Demenz mit Lewy-Körperchen weist nur geringe Sensitivität und Spezifität auf. Auch Alzheimer-Patienten können extrapyramidale Symptome aufweisen (Ellis et al. 1996). Es ist unklar, ob die betroffenen Patienten an der Lewy-Körperchen-Variante der Alzheimer-Demenz leiden. Die Diagnose der reinen Lewy-Körper-Demenz scheint mit größerer Zuverlässigkeit möglich zu sein (Del Ser et al. 2001).

1.2 Häufigkeit

Die Bezeichnung M. Alzheimer wurde zunächst nur für Patienten im Alter bis 65 Jahre verwendet, die an einer präsenilen Demenz litten. Für Patienten, die älter als 65 Jahre waren, wählte man den Terminus senile Demenz vom Alzheimer-Typ (SDAT). Heutzutage wird meist anstelle zweier Begriffe unter Weglassung der Altersdifferenzierung der Begriff Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) oder Alzheimer-Krankheit verwendet.

Die Alzheimer-Krankheit ist Hauptursache altersabhängiger Demenz und liegt nach US-amerikanischen Daten an vierter Stelle der Todesursachen-Statistik (Maurer et al. 1993). Die Alzheimer Krankheit weist eine mit dem Alter zunehmende Häufigkeit auf. In den westlichen Ländern sind 5% der Bevölkerung über 65 Jahre und 20% der Bevölkerung über 80 Jahre betroffen. Mit zunehmendem Durchschnittsalter der Bevölkerung werden diese Zahlen in den nächsten Jahren deutlich steigen (Ott et al. 1997). Die Anzahl der in Deutschland erkrankten Personen wird auf ca. 800.000 bis 1.200.000 geschätzt.

Über die Prävalenz der präsenilen Demenz, d. h. der Demenz, die im Alter unter 65 Jahre auftritt, ist bislang wenig bekannt. Quantitativ trägt sie zur Bedeutung der Demenz kaum bei, da sich die Prävalenzrate in einer Größenordnung von weniger als 0.1 % bewegt. Für biologische Untersuchungen und die Ursachenforschung ist sie jedoch von besonderem Interesse. Bei der Betrachtung der leichten Demenz liegt die diagnostische Schwierigkeit in der Differenzierung und Abgrenzung beginnender Demenzformen mit leichtem Verlauf von vorbestehenden intellektuellen Beeinträchtigungen und von funktionellen psychischen Störungen.

Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz der DAT steigen mit dem Alter annähernd exponentiell an (Cumming und Benson 1986). Eindeutige Geschlechtsunterschiede oder bedeutende regionale Unterschiede hinsichtlich Inzidenz oder Prävalenz liegen nicht vor (Giacobini et al. 1995). Zusammengefasst ergibt sich eine Verdoppelung der Prävalenz- und Inzidenzrate in jeder Lebensdekade bei Personen über 60 Jahren, die ein Maximum von etwa 30% Prävalenz bei einem Alter von über 85 Jahren erreichen (Skoog et al. 1993, Ott et al. 1997).

1.3 Diagnostische Kriterien

Nach ICD-10 (International statistical classification of diseases and related health problems) (Dilling et al. 1993) sind die diagnostischen Kriterien für Demenz bzw. DAT exakt festgelegt.

Demnach müssen für das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Entwicklung multipler kognitiver Defizite, die sich in einer Gedächtnisstörung zeigen, einer kognitiven Störung wie Aphasie, Apraxie, Agnosie oder einer Störung der Exekutivfunktion.
2. Signifikante Beeinträchtigung sozialer und beruflicher Funktionsbereiche durch das Vorliegen von 1.
3. Langsamer Beginn und fortschreitender kognitiver Abbau.
4. Ausschluss anderer Erkrankungen als Demenz-Ursache.
5. Auftreten der Defizite auch außerhalb eines Delirs.
6. Keine bessere Erklärung der Störung durch andere psychiatrische Erkrankungen.

Die Diagnose wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ wird untermauert durch:

- eine progrediente Verschlechterung spezifischer kognitiver Leistungen wie Sprache, motorische Fähigkeit und Wahrnehmungsvermögen.
- positive Familienanamnese für ähnliche Erkrankungen, insbesondere wenn diese histologisch gesichert sind.
- eindeutige Beeinträchtigung der Aktivität im Alltag.
- Zusatzuntersuchungen mit Hinweisen auf Hirnatrophie in CCT bzw. MRT, unauffälliger Liquorbefund, normales oder unspezifisch verändertes EEG wie vermehrtes Auftreten langsamer Wellen.

Nach ICD-10 unterscheidet man unter anderem folgende Formen von Demenz:

A. Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (Typ 2)(ICD-10: F00.0).

Dabei handelt es sich um eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr. Der Verlauf weist eine relativ rasche Verschlechterung auf, es bestehen deutliche und vielfältige Störungen der höheren kortikalen Funktionen. Die Synonyma sind:

- Alzheimer-Krankheit Typ 2.
- Präsenile Demenz vom Alzheimer-Typ.

B. Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (Typ 1)(ICD-10: F00.1). Dabei handelt es sich um eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn nach dem 65. Lebensjahr, meist in den späten 70er Jahren oder danach, mit langsamer Progredienz. Die Synonyma sind:

- Alzheimer-Krankheit Typ 1.
- Primär degenerative Demenz vom Alzheimer-Typ, seniler Beginn.
- Senile Demenz vom Alzheimer-Typ (SDAT).

C. Demenz bei Morbus Alzheimer, atypischer Verlauf oder gemischte Form (ICD-10: F00.2).

Es liegt eine atypische Demenz vom Alzheimer-Typ vor

D. Demenz bei Alzheimer-Krankheit, andere Typen (ICD-10: F00.9).

E. Demenz bei anderen Erkrankungen (ICD-10: F01-F03) wie :

- Vaskuläre Demenz (ICD-10: F01).
- Demenz bei Morbus Pick (ICD-10: F02.0).
- Demenz bei Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (ICD-10: F02.1).
- Demenz bei Chorea Huntington (ICD-10: F02.2).
- Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (ICD-10: F02.3).
- Demenz bei HIV-Krankheit (ICD-10: F02.4).
- Demenz bei anderorts klassifizierten Krankheitsbildern (ICD-10: F02.8).

Nach Diagnosestellung des dementiellen Syndroms und seiner Schweregrade gilt es, das große Spektrum an Demenzformen einerseits vom klinischen Aspekt her, andererseits auch durch apparative Zusatzuntersuchungen wie EKG, Röntgen, CT, MRT, SPECT, PET, EEG, Doppler- und Duplexsonographie sowie relevante Laboruntersuchungen zu erfassen.

Die MRT-Untersuchungen des Gehirns zeigen eine das ganze Gehirn betreffende Verkleinerung (Mielke et al. 1996), das EEG zeigt eine allgemeine Verlangsamung des Grundrhythmus (Hegerl et al. 1998, Dierks et al. 1993, Schreiter-Gasser et al. 1993). Außerdem können ein verminderter Stoffwechsel und eine reduzierte Durchblutung des Gehirns festgestellt werden (Bauer et al. 1994, Lang et al. 1994). Diese Kriterien sind jedoch nicht spezifisch für die Demenz und daher nur sehr eingeschränkt für die Diagnosestellung zu verwenden. Im Liquor kann eine leichte Eiweißvermehrung vorliegen. Wichtig für die Diagnose von Morbus Alzheimer sind neben den Schnittbildverfahren (MRT, CT) die starken Persönlichkeitsveränderungen, die bis zum völligen Verlust der primären Persönlichkeit führen können. Durch die neueren technischen Weiterentwicklungen stehen uns sehr viele, aussagefähige Methoden zur Verfügung. Zusätzlich gibt es zur Objektivierung der neuropsychologischen Defizite wie Aphasie, Apraxie, Agnosie und Störungen der exekutiven Funktionen eine Reihe anderer Verfahren wie z.B.:

- Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975, Romero 1997)
- Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS; Weyer et al. 1992)
- Hachinski-Skala (Zaudig et al. 1991) und die
- Global Deterioration Scale (GDS; Reisberg et al. 1982)

Auf die Mini-Mental Status Examination (MMSE) soll hier kurz näher eingegangen werden, da dieser Test für die Praxis sehr geeignet ist und das Delegieren der Befragung an geschultes Personal möglich ist. Bei der MMSE handelt es sich um eine der ältesten Demenzskalen. Trotz evidenter Mängel wird der Test von vielen Autoren wegen minimaler Vorbereitung und des einfach zu handhabenden Testmaterials empfohlen. Es handelt sich hierbei um einen gut standardisierten Kurztest (Untersuchungsdauer ca. 15 Minuten) zur Prüfung der Bereiche Orientierung, Konzentration, Erinnerungsfähigkeit und Sprachverständnis. Die Skala reicht von 0 bis 30 Punkte. Demente Patienten weisen einen Punktwert von 24 oder weniger auf, während nicht demente Probanden eine maximale Punktzahl von 30 erreichen können.

Für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ wird gefordert, dass ein alltagsrelevantes kognitives Defizit in wenigstens zwei neuropsychologischen Teilbereichen vorliegt, wie z.B. Wortfindungsstörungen oder Wortverwechslungen, und dass die demenzspezifische Symptomatik über wenigstens 6 Monate fortschreitet. Über neuropsychologische Defizite hinaus dürfen keine weiteren neurologischen Symptome vorliegen, da sonst andere organische Ursachen für die Demenz verantwortlich sein könnten. Frühsymptom der Demenz vom Alzheimer-Typ ist die Unfähigkeit, Neuinformationen zu speichern; der Patient hat Schwierigkeiten mit neuen Situationen und findet sich schließlich auch in vertrauten Situationen nicht mehr zurecht (Kurz et al. 1991, Haupt et al. 1992). Bei ausgeprägten Orientierungs-, Merkfähigkeits- und Denkstörungen bleiben Gefühle, Persönlichkeit und äußeres Auftreten oft lange Zeit intakt („die Fassade bleibt erhalten“).

Zu den wichtigsten neuropsychologischen Störungen bei der Demenz vom Alzheimer-Typ zählen Wortfindungsstörungen, Wortverwechslungen, es werden Bewegungsabläufe durcheinandergebracht. Weiterhin gehören Störungen der räumlichen Orientierung und Sprachstörungen dazu. Im Verlauf der Krankheit treten Primitivreflexe wie der Greifreflex und der Saugreflex wieder auf (Almkvist et al. 1993, Friedland et al. 1993, Gilleard et al. 1993). Der Krankheitsbeginn ist schleichend. Die Veränderungen fallen dem Patienten selbst auf, werden aber meist kaschiert. Die durchschnittliche Krankheitsdauer liegt zwischen 6 und 8 Jahren, in Ausnahmefällen zwischen 1 Jahr und 15 Jahren. Im Verlauf kann es zu einer jahrelang anhaltenden Plateauphase kommen, während derer sich der Patient stabil auf dem erreichten Niveau hält. Abrupte Verschlechterungen im Verlauf sind untypisch und müssen an andere Erkrankungen denken lassen. Neuropathologische Veränderungen finden sich zuerst temporoparietal und im Hippokampus, dann frontal, später zentral auch in motorischen Arealen und final im Hirnstamm. Für die Diagnosestellung der DAT unter neuropathologischen Aspekten sind ebenfalls verschiedene Kriterien entwickelt worden (Tomlinson et al. 1970, Khachaturian et al. 1985).

1.4 Pathogenese

Bis heute ist die Ursache der Alzheimer-Krankheit nicht bekannt. Es stellt sich die Frage, ob es statt einer nicht mehrere Ursachen gibt.

Histopathologisch sind vor allem zwei Veränderungen auffällig, nämlich die neurofibrillären Bündel und die neuritischen Plaques (Bauer et al. 1995, Hansen und Terry 1997). Die neurofibrillären Bündel wurden bereits von Alzheimer beobachtet (Alzheimer 1907). Sie bestehen aus Ansammlungen abnormaler faserartiger Strukturen in den Nervenzellen und zeigen eine flammenartige Gestalt. Elektronenmikroskopisch bestehen sie aus doppelhelixartig umeinander gewundenen pathologischen Filamenten (PHF).

Die zweite wesentliche histopathologische Auffälligkeit bilden die sog. senilen Plaques, die aus Amyloidablagerungen mit einem Rand aus vergrößerten Axonen oder synaptischen Endknöpfen bestehen (Braak und Braak 1991, Bauer und Berger 1993, Grabowski und Damasio 1997).

Es wird zwischen einer familiären (in weniger als 10 % der Fälle) und einer sporadischen Form der Alzheimer-Krankheit unterschieden. Für die familiäre Form, die autosomal-dominant vererbt wird, hat die molekularbiologische Forschung auf den Chromosomen 21, 14 und 1 Mutationen der APP ("Amyloid-Precursor-Protein")- und Präsenilin-Gene sichern können. Die sporadische Form tritt gehäuft auf, wenn das auf Chromosom 19 exprimierte Apolipoprotein E in der Allelform E4 homo- oder heterozygot vorliegt. Dies kommt bei ca. 10% der Bevölkerung vor. Das könnte eine Erklärung dafür sein, dass bis zu zwei Drittel der Patienten mit dieser Erkrankung im Alter von 60 bis 80 Jahren, zumindest in den weißen Bevölkerungsgruppen, Morbus Alzheimer entwickeln. Patienten mit dem Apo-E4-Allel zeigen bereits früher im Verlauf eine Atrophie der entorhinalen Rinde und auch früher Störungen der verbalen Fähigkeiten und des Gedächtnisses (Juottonen et al. 1998).

Die Zahlen zu genetischen Risiken sind unterschiedlich. Zwei große Bevölkerungsstudien (The Canadian Study of Health and Aging 1994, Fratiglioni et al. 1993) und eine Metaanalyse von 7 Fallkontrollstudien (Van Duijn et al. 1991) kommen übereinstimmend zu einem 3,6-fach erhöhten Risiko für Familienmitglieder von Patienten mit Alzheimer-Demenz, ebenfalls an Morbus Alzheimer zu erkranken.

Durch den Untergang von Nervenzellen im Gehirn kommt es zu einem Substanzverlust, der bereits vor dem eigentlichen Ausbruch der Erkrankung in der Bildgebung (volumetrischen CT- oder MR-Messungen) sichtbar ist. Diese Messungen sind zwar bisher nicht als Routinediagnostik im Einzelfall geeignet, zeigen aber in der Forschung, dass die Erkrankung

lange mit unbedeutenden Beeinträchtigungen sozusagen schleichend und im Verborgenen verläuft (Braak und Braak 1991). Inzwischen weiß man aus solchen Messungen wie aus der Untersuchung der Gehirne Verstorbener, dass bei der Alzheimer-Demenz nicht alle Hirngebiete in gleichem Maße betroffen sind. Hauptsächlich sind die Verbindungen zwischen bestimmten Hirnrindengebieten, nämlich kortikokortikalen Bahnen und hippokampalen Verbindungen betroffen. Dies führt dazu, dass bestimmte Hirngebiete keine Verbindungen mehr zu anderen Hirngebieten haben, man nennt dies ein globales kortikokortikales Diskonnektionssyndrom. Diese wurden früher teilweise als stumme Hirngebiete angesehen, weil Ausfallerscheinungen weniger direkt sichtbar werden als in den primär mit Sinnesorganen verbundenen Hirnregionen. Diese Hirngebiete sind aber für die differenzierteren menschlichen Fähigkeiten besonders wichtig. In den Assoziationsgebieten entsteht unser Bild von der Welt, hier werden Ereignisse geplant, mit Erfahrungen verglichen und bildlich vorgestellt. Die Hirngebiete der primären Rinde, also der Zellen der Hirnrinde, die eine direkte Verbindung zu den Sinnesorganen unterhalten oder direkt die Motorik steuern, werden erst spät im Verlauf der Erkrankung betroffen oder sogar ausgespart. Zu dem Zeitpunkt, an dem die Patienten leichte Symptome zu zeigen beginnen, ändert sich die Verteilung der Atrophie im Temporallappen. Regionen des unteren Temporallappens zeigen jetzt die deutlichste Atrophie. Atrophien des medialen Parietallappens zeigen sich in allen Stadien, im Frontallappen treten Atrophien erst in späteren Stadien auf. Die regionalen Atrophien werden dabei im Bild bereits sichtbar, bevor darauf zurückzuführende Symptome bereits bei genauer Testung nachweisbar sind. Im Bild kann so der Verlauf auch vorausgesagt werden. Radiologische Untersuchungen können so in Studien bald die Wirksamkeit der Medikamente nachweisen (Scahill et al. 2002). Entsprechend des Gehalts an wichtigen Verbindungsbahnen nimmt auch frühzeitig und kontinuierlich die Substanz des Balkens ab (Teipel et al. 2002). Solche volumetrischen CT- oder MR-Messungen sind allerdings immer noch teuer, für ihren Einsatz in der klinischen Routine liegt bisher keine ausreichende Evidenz vor. Bisherige Studien sprechen für eine hohe Sensitivität bei niedriger Spezifität.

Der Glukosestoffwechsel im Gehirn ist ebenfalls sehr bedeutend bei der Alzheimer-Krankheit (Luchsinger et al. 2004). Während man früher annahm, dass das Gehirn von Insulin unabhängig sei, hat sich inzwischen herausgestellt, dass es im Gehirn nicht nur Insulintransporter und insulinabhängige Prozesse gibt, sondern dass das Gehirn auch selbst Insulin produziert. Insulin-mRNA und Insulinrezeptoren wurden besonders im limbischen System in den Pyramidenzellen des Hippokampus, im präfrontalen Kortex, im entorhinalen und perirhinalen Cortex, im Bulbus olfaktorius und im Thalamus gefunden.

Es gibt immer mehr Hinweise, dass Insulin die Denkleistung beeinflusst und möglicherweise zur Entwicklung der Alzheimerdemenz beiträgt. Der Glukosestoffwechsel im Gehirn nimmt in den Anfangsstadien einer Demenz schneller ab als die Durchblutung und der Sauerstoffverbrauch. Glukose ist der hauptsächliche Energielieferant des Gehirns. Im Alter nimmt die Insulinkonzentration im Gehirn ab, die Kortisonkonzentration nimmt allgemein im Alter zu. Mit dazu beiträgt, dass nach Stress (besonders im Alter) die Kortisonkonzentration im Gehirn langfristig erhöht ist. Die Verschiebung des Gleichgewichts von Kortison und Glukose soll einen wesentlichen Anteil an der Alterung des Gehirns haben. Neben der Bedeutung bei der Energiegewinnung ist Glukose der Grundbaustein für die Herstellung des Neurotransmitters Acetylcholin (Kihara et al. 2004). Eines der Insulin abbauenden Enzyme (Insulin Degrading Enzyme) ist gleichzeitig das Enzym, das am wirksamsten Amyloid abbaut. Hierfür ist allerdings ein optimales zelluläres Milieu erforderlich, das bei zunehmender Glukoseverarmung zunehmend gestört ist (Inestrosa et al. 2005). Die Funktion des Kortisons überwiegt die des Insulins, der neuronale Glukose- und Energiestoffwechsel wird dadurch beeinträchtigt, vermutlich hat dies erheblichen Anteil an der Entwicklung der Alzheimerdemenz. Das Altern des Gehirns führt zu einer intrazellulären Glukoseverwertungsstörung. Ein Überschuss an Insulin beim Altersdiabetes (Diabetes mellitus Typ 2) scheint ebenfalls für die Entstehung des M. Alzheimer eine Bedeutung zu haben. Die Forscher vermuten, dass Insulin entweder zu einer vermehrten Freisetzung von Amyloid aus den Zellen führt oder den Abtransport verhindert. Bei Verminderung der Anzahl der Patienten, die an Altersdiabetes erkranken (durch Gewichtsregulation und Bewegung) könnte auch die Anzahl der Alzheimerkranken abnehmen. In vitro kann Insulin die Feuerungsrate der Neurone im Hippokampus verändern und verstärkt dort auch die Aufnahme von Glukose. Wenn man Insulin bei Ratten in die Hirnventrikel injiziert, verbessert sich deren Gedächtnisfunktion. Im Gegensatz dazu haben erwachsene Menschen ohne Diabetes aber mit einer Hyperinsulinämie eine schlechtere Gedächtnisleistung und ein höheres Risiko, an Alzheimerdemenz zu erkranken. Hyperinsulinämie ist ein Ausdruck der Insulinresistenz, wenn sich diese Insulinresistenz auch im Gehirn findet, könnte die Lösung des Rätsels darin bestehen, dass die Hippokampusneurone einen funktionalen Insulinmangel haben. Hinweisend auf diese Hypothese ist, dass tatsächlich bei Alzheimerdemenz im Gehirn verminderte Insulinkonzentrationen gefunden wurden. In kleinen Studien fand sich bei Menschen mit Alzheimerdemenz ein erhöhter Insulinspiegel im Blutplasma und eine erniedrigte Insulinkonzentration im Liquor, bei erzeugter (Insulininfusion) normoglykämischer Hyperinsulinämie verbessert sich die Gedächtnisleistung bei Menschen, die an einer Alzheimer-

demenz leiden (Luchsinger et al. 2004). Unter der Infusion nahmen sowohl die Insulinkonzentration als auch die Langform des β -Amyloidproteins A-Beta-42 im Liquor zu. In einer anderen Studie stieg nach Insulingabe die Konzentration von A-Beta-42 im Liquor besonders bei alten Patienten an (Rasgon et al. 2004). Die Bedeutung des insulinabhängigen Anstiegs des β -Amyloidproteins A-Beta-42 im Liquor ist weiter unklar (Zhang et al. 2004). Ob eine Behandlung oder Vorbeugung des M. Alzheimer über die medikamentöse Verbesserung der Insulinsensitivität der Hirnzellen möglich ist, ist Gegenstand der Forschung (Craft et al. 2003).

Die Aufklärung der pathophysiologischen Kette zwischen chromosomalen und morphologischen ZNS-Veränderungen ist ebenfalls Gegenstand der aktuellen Forschung (Amyloid-Hypothese). Aus dem "Amyloid-Precursor-Protein" (APP, Chromosom 21) wird demnach das "Beta-Amyloid" herausgetrennt, das Hauptbestandteil der pathologisch veränderten Amyloide der Krankheit ist (Bauer und Berger 1993, Bauer et al. 1995, Morris et al. 1995). In diesen Prozeß greifen zwei Proteine ("Präsenilin 1" auf Chromosom 14 und "Präsenilin 2" auf Chromosom 1) ein. Geringe Ablagerungen sind physiologisch und treten im Alter immer auf. Nur eine pathologisch vermehrte Ablagerung von β -Amyloid führt zur Erkrankung.

Amyloidpeptide sind klebrige Peptide, die man in den Plaques im Gehirn von Alzheimerkranken findet. Sie wurden zuerst in Hirnhautgefäßen nachgewiesen, vor 20 Jahren dann erstmals im Hirngewebe von Patienten mit Down-Syndrom. Ein Jahr später wies man die Peptide dann erstmals als den Hauptbestandteil der senilen (neuritischen) Plaques im Gehirn von Alzheimerkranken nach. Später folgten dann die Nachweise der Gene, die das Amyloid-Präcursor-Protein (APP= Amyloidvorläuferprotein) kodieren, und deren Lokalisation auf dem Chromosom 21, mit dem Nachweis, dass die Trisomie 21 (Down- Syndrom) zur Alzheimerkrankheit bei den Betroffenen führt. Wenig später wurde eine Sonderform der Mutation des APP-Gens nachgewiesen, die eine erbliche cerebrale Amyloidose mit Neigung zu Blutungen bedingt (Selkoe et al. 2002).

Man geht derzeit davon aus, dass die Neurodegeneration bei der Alzheimerkrankheit durch Ablagerungen von Amyloidpeptiden in so genannten Plaques im Hirngewebe zustande kommt. Nach dieser Hypothese ist die Amyloid-Akkumulation der Ausgangspunkt, der zur Alzheimerkrankheit des Gehirns führt. Der übrige Krankheitsprozess einschließlich der Bildung neurofibrillärer Tangles, die Tauprotein enthalten, resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen Bildung und Abbau bzw. sonstiger Entfernung von Amyloid. Sicher nachgewiesen werden kann die Erkrankung erst vom Pathologen, er findet entzündliche

Plaques in bestimmten Hirngebieten, die sogenanntes Beta-Amyloid-Protein in charakteristischer Beta-Faltblattstruktur enthalten. Es gibt 2 verschiedene Sorten des Beta-A4-Proteins, die eine endet an der Aminosäure 40, die andere an der Aminosäure 42. Von beiden Formen gibt es noch zusätzliche Varianten: Peptide, die mit 42 Aminosäuren enden und eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der AD spielen. Das Beta-A4-Protein 1–40 ist ein krankhaftes Abbauprodukt des viel größeren Amyloid-Precursor-Proteins (APP) oder Amyloidvorläuferproteins. Ob Beta-A4-Protein 1–40 für sich alleine toxisch sind oder ihre Giftigkeit über die Stimulation von Mikroglia zum Ausstoß von freien Sauerstoffradikalen erlangen, ist strittig. Bei Patienten mit DAT findet sich gegenüber Kontrollen eine erhöhte Lipoproteinoxidation sowohl im Liquor als auch im Plasma. Die Konzentrationen der antioxidativen Vitamine sind dagegen erniedrigt, was auf erhöhten oxidativen Stress bei dieser Erkrankung hinweist (Arlt et al. 2001). Im extrazellulären Raum bilden abgelagerte Beta-A4-Proteine die so genannten Amyloid-Fibrillen (große faserförmige Eiweißverbindungen). Die sogenannten Amyloid-Plaques enthalten sowohl das normale Amyloidvorläuferprotein als auch das krankhafte Abbauprodukt Beta-A4-Protein. Amyloid-Beta-Peptide scheinen damit eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des M. Alzheimer zu spielen. Der Nachweis und die Klonierung von Präsenilin 1 und 2 (PS1 und PS2) und die Entdeckung, dass diese den APP-Metabolismus direkt beeinflussen, stützten die Amyloidhypothese der Entstehung des Morbus Alzheimer zusätzlich. PS1 und PS2 wirken auf die γ -Sekretase-Protease. Die γ -Sekretase-Protease ist ein Protein, das am Abbau des APP beteiligt ist. Die γ -Sekretase-Protease entscheidet, ob das Beta-A4-Protein an der Aminosäure 40 oder an der Aminosäure 42 geschnitten wird. Der Schnitt bei A-Beta-42 fördert in besonderem Maße die Krankheitsentstehung. Bei der erblichen Form scheint die Mutation der Präsenilin Gene die vermehrte Herstellung der längeren Form der Beta-A4-Proteine zu kodieren. Beta-A4-Proteine werden im Golgiapparat und im endoplasmatischen Retikulum produziert, sie können dabei schon am Ort der Produktion die Zellen schädigen und eventuell sogar bereits den Zelltod herbeiführen. Es ist möglich, dass das hoch amyloidogene Beta-A4-Protein 1–42 so die Zelle bereits zum Absterben bringt, bevor es seine schädigende Wirkung im extrazellulären Raum durch die Bildung der Grundlage für Amyloidplaques entfaltet (Kowalska et al. 2004). Inzwischen wurden auch intrazelluläre Amyloidfasern bei transgenen Mäusen nachgewiesen, die die typischen krankhaften Schädigungen im Gehirn entwickeln wie Alzheimerpatienten (Wild-Bode et al. 1997, Sun et al. 2005). Bei Alzheimerkranken findet man eine signifikante Verminderung des Liquor-spiegels an Beta-A4-Protein 1–42 bei gleichzeitiger Erhöhung des Liquorspiegels an Tauprotein.

Eine Lumbalpunktion wird in der AD-Diagnostik allerdings nur dann empfohlen, wenn sich Hinweise auf eine entzündliche Erkrankung ergeben oder wenn das Vorliegen eines Normaldruck-Hydrocephalus differentialdiagnostisch in Betracht gezogen wird. Bei dieser Gelegenheit kann dann eine zusätzliche Bestimmung des Tauproteins sinnvoll sein (Sunderland et al. 2003, Van Leeuwen et al. 2003). Es bestehen weiter Unklarheiten bezüglich der Amyloidhypothese, denn nicht alle Menschen mit Amyloidablagerung im Gehirn hatten zu Lebzeiten eine Demenz, das Ausmaß der Ablagerungen geht nicht strikt parallel zum Ausmaß der Demenz. In der 8. Lebensdekade haben immerhin 75% der Menschen Amyloidplaques im Gehirn. Eine Zeitlang galt die Impfung mit einem synthetischen Amyloid-1-42-Peptid bei transgenen Mäusen als erfolgreiche Behandlungsstrategie. Die Nebenwirkungen lassen bezüglich dieser ernsthaften Behandlungsalternative noch keine sichere Beurteilung zu. Ein Teil der geimpften Patienten hat eine Art vorübergehende Meningoenzephalitis entwickelt. Die Antikörper, die Menschen als Reaktion auf die Impfung gegen A-Beta-42 entwickeln, wurden im Gehirn von transgenen Mäusen und Menschen mit Beta-Amyloidpathologie untersucht. Die Antikörper erkannten Beta-Amyloidplaques, diffuse A-Beta-Ablagerungen und A-Beta-Amyloidablagerungen in den Hirngefäßen (Kontush et al. 2004). Die Antikörper zeigten keine Kreuzreaktion zu APP und auch nicht zum löslichen A-Beta-42. Eine Selektivität zu den vermutlich krankmachenden Strukturen scheint also vorhanden zu sein. In einer neuen Studie an 30 Patienten bewirkte die Impfung auch eine Verlangsamung der Alzheimerprogredienz. Die Geimpften entwickelten Antikörper, die speziell das Amyloid in den Plaques und den Blutgefäßen erkannten. Die Antikörper griffen auch nur die eine Form des Amyloids an, während sie Amyloidformen, die auch bei Gesunden vorhanden sind, unbehelligt ließen. Die Patienten zeigten bei verschiedenen Tests ein langsames Fortschreiten der Demenz, auch die beiden Patienten in der Studie, die eine Meningoenzephalitis entwickelt hatten, haben nach Angaben der Autoren profitiert (Hock 2003, Hock 2002, Winbald et al. 2003). Mit dem Impfstoff lässt sich verhindern, dass Amyloid-Plaques im Gehirn entstehen. Andere ähnliche Impfstoffe werden mit Sicherheit getestet werden. Falls überhaupt wird es allerdings noch Jahre dauern, bis ein wirksamer Impfstoff auf Rezept in der Apotheke zu haben ist. Natürlich vorkommende Antikörper gegen A-Beta-42-Amyloid werden in ihrer Bedeutung ebenfalls untersucht (Du et al. 2002).

Außerdem spielen Neurofibrillenveränderungen mit hyperphosphoryliertem Tau-Protein als Hauptbestandteil eine Rolle bei der Entstehung der Erkrankung. Tau-Protein ist wichtiger Bestandteil des Zellskeletts. Das Zellskelett der Nervenzellen besteht aus einem hochgradig vernetzten System von Mikrofilamenten, Neurofilamenten und Mikrotubuli sowie spezifischen damit assoziierten Eiweißen (Frölich et al. 2002). Das Tauprotein hat dabei als Teil der Mikrotubuli eine wichtige Funktion im Transport von Zellsubstanzen innerhalb der Zelle, wie auch bei der Ausbildung von Dendriten. Die neurofibrillären Bündel bestehen dabei aus paarigen helikalen Filamenten (PHF) aus abnorm hyperphosphoryliertem Tauprotein. Beeinträchtigte Mikrotubuli stören den Golgi-Apparat. Die neurofibrillären Bündel finden sich bei der AD hauptsächlich in den Assoziationsgebieten und den Kerngebieten, die am stärksten vom Krankheitsprozess bei Morbus Alzheimer betroffen sind. Tauprotein lässt sich bei den Erkrankten auch im Liquor nachweisen, was möglicherweise ein sicherer Nachweistest zu Lebzeiten werden wird. Die diagnostische Treffsicherheit der Liquoruntersuchungen kann durch eine Kombination der beiden Marker (Tau-Protein und Beta-42-Peptid) verbessert werden. Das Tau-Protein kann inzwischen mit kommerziell erhältlichen ELISAs nachgewiesen werden. Hohes Tau-Protein/erniedrigtes Beta-42-Peptid gelten heute als wertvolle Biomarker für die sporadische (nicht erbliche) Alzheimerkrankheit. Tauprotein spielt auch bei der frontotemporalen Demenz, der pallido-ponto-nigralen Degeneration und der progressiven supranukleären Lähmung und der primären progressiven Aphasie eine Rolle. Mutationen des Gens, das Tauprotein encodiert, verursachen eine frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus. Bei dieser Erkrankung findet sich eine schwerwiegende Ablagerung von Tau in den neurofibrillären Tangles im Gehirn, aber keine Ablagerung von Amyloid. Die Tauablagerung ist also eine Folge des Ungleichgewichts zwischen Bildung und Abbau bzw. sonstiger Entfernung von Amyloid. Die Bedeutung der überwiegend aus Tau-Protein bestehenden "Tangles" ist umstritten, dennoch sind sie ein prominentes neuropathologisches Merkmal der Erkrankung und ebenfalls in gedächtnisrelevanten Hirnstrukturen (z.B. Hippokampus) lokalisiert (Bauer und Berger 1993).

Auch hohe Cholesterinspiegel scheinen bei der Entstehung der AD eine Rolle zu spielen, die Behandlung mit Statinen hilft, das Alzheimerisiko zu senken (Pedrini et al. 2005). Cholesterinreiche Ernährung fördert im Tierversuch dem Morbus Alzheimer ähnliche Krankheitserscheinungen im Gehirn, was sich wiederum durch Cholesterinspiegel senkende Medikamente rückgängig machen lässt. Wichtig ist dabei auch die räumliche Verteilung des Cholesterins in den Schichten der zellulären Membranen im Gehirn. Die Funktionen von Rezeptoren oder Ionenkanälen werden dadurch verändert. Für die Amyloid-Aggregation sind teilweise die Metall Ionen Cu^{2+} und Zn^{2+} erforderlich, hier wird geforscht, ob eine Behandlung mit Chelation dieser Ionen die Amyloidablagerungen verhindert. Auch an der Anwendung von Antioxidantien wird geforscht (Weksler et al. 2004). Metaanalysen zu Antioxidantien als Schutz vor Herz-Kreislaufkrankungen kommen dort zu negativen Ergebnissen. Beta-Carotin erhöht sogar das Risiko von Gefäßerkrankungen. Ergebnisse, die eine Behandlung der Ursache der Erkrankung möglich machen, gibt es bisher für keinen der Ansätze. Inwieweit die schädigende Wirkung von Homocystein oder Folsäure, Vitamin-B12-Mangel hier eine Rolle spielt und die Einnahme von Folsäure zumindest für manche Menschen hilfreich ist, ist weiter Gegenstand der Forschung (Ariogul et al. 2005). Gleiches gilt für die Nutzen- Risikoabwägung bezüglich des Rotwein- oder sonstigen Alkoholkonsums. Die Annahme, ob Aluminium bei der Entstehung von M. Alzheimer eine Rolle spielt, scheint weitgehend widerlegt zu sein (House et al. 2004). Alzheimerpatienten haben keine erhöhten Aluminiumkonzentrationen im Gehirn oder anderswo und Aluminiumschädigungen machen andere Symptome als die Alzheimerkrankheit (Derouesne et al. 2004).

Eine moderne Hypothese der Entstehung des Morbus Alzheimer ist, dass dieser auf eine krankhafte Gefäßneubildung zurückgeht (Engelberg et al. 2004). Diese soll Folge einer gestörten Hirndurchblutung (Oligoämie) und von Gefäßverletzungen (durch Entzündungen) sein. Grundlage dieser Hypothese ist der Nachweis einer erhöhten Gefäßdichte in den betroffenen Hirngebieten, die Bildung von Gefäßschlingen, die Bildung von Gefäßknäueln und der Nachweis des vermehrten Vorhandenseins von Gefäßwachstumsfaktoren, (vascular-endothelial-growth-factor VEGF), dem transforming growth factor (TGF) und dem tumor-necrosis-factor (TNF). Die Aktivierung des Gefäßwachstums soll im Gehirn des Alzheimerkranken zur vermehrten Ablagerung von Amyloidplaques und der Sekretion von neurotoxischen Peptiden führen, die Hirnzellen abtöten.

Mikrogefäße des Gehirns findet man vermehrt in der Nähe von Amyloidablagerungen. Bei Alzheimerkranken findet man in den Gefäßen vermehrt Vorstufen des Amyloids. Das Beta-Amyloid erzeugt reaktive negativ geladene Sauerstoffmoleküle, die die Hirngefäße schädigen. In der Gefäßwand entsteht dann eine thrombogene Region, die die Gefäßwand zur zusätzlichen Bildung von Präamyloid anregt. So kommt eine Art Teufelskreis in Gang, der zum Absterben von Hirnzellen beiträgt. Begünstigt wird dies durch die Tatsache, dass die Hemmfaktoren für die Gefäßneubildung in der Nähe der Amyloidplaques bei Alzheimerpatienten nur in geringem Ausmaß vorhanden sind (Vagnucci et al. 2003).

Auch "Nicht-Amyloid-Hypothesen" (z. B. die immunologische Hypothese) sind noch nicht belegt. Eine Hypothese schreibt den "advanced glycosylation endproducts" (AGE) eine ätiopathogenetische Bedeutung zu (Goate et al. 1997). AGE entstehen bei der Glykolisierung von Proteinen. Sie induzieren Proteinvernetzungen und können so die Funktion vieler Proteine hemmen. Sie sollen dazu beitragen, dass die lösliche Form des Beta-Amyloids in die unlösliche umgewandelt wird, und sollen den oxidativen Streß erhöhen. Diese Eigenschaften der AGE könnten ursächlich für die Alzheimer-Krankheit sein.

Andere Autoren favorisieren die cholinerge Hypothese als die Ursache für die Alzheimer-Krankheit. Nach mehreren Tieruntersuchungen bestätigte sich die Annahme, dass das cholinerge System eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisprozessen spielt. Das zentrale cholinerge System hat seinen Hauptursprung im basalen Vorderhirn und ist für die Innervation des gesamten Cortex, des Hippokampus, der Amygdala und des Bulbus olfactorius zuständig (Whitehouse et al. 1982, Mountjoy et al. 1986).

Viele Autoren konnten bei Patienten mit Morbus Alzheimer neben den klassischen neuropathologischen Befunden auch Veränderungen in den subkortikalen Kerngebieten mit entsprechenden Störungen der Neurotransmitter dokumentieren. Diese Veränderungen betreffen vor allem Acetylcholin im basalen Vorderhirn (Bartus et al. 1985).

Eine der neurochemischen Veränderungen im Alter und vor allem bei Morbus Alzheimer ist der Verlust cholinergischer Neurone in Neocortex und Hippokampus (Bartus et al. 1982). Dabei zeigt sich eine deutlich positive Korrelation zwischen dem Ausmaß histopathologischer Veränderungen (Plaques und Neurofibrillen) bei Patienten mit M. Alzheimer und dem cholinergen Defizit (Möller et al. 1996).

Hierbei ist vor allem die Abnahme der Cholinacetyltransferase- und Acetylcholinesteraseaktivität im Hippokampus, in der Amygdala und in dem gesamten Kortex zu nennen. Die seit 1997 zugelassenen Acetylcholinesterasehemmer Donepezil (Aricept®) und Rivastigmin (Exelon®) und das 2001 zugelassene Galantamin (Reminyl®) zeigen eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistung und der Bewältigung alltäglicher Anforderungen bei bestimmten Patienten (Rogers und Friedhoff 1996, Jackson et al. 2004), so dass, obwohl die Hypothese eines cholinergen Defizits weiterhin umstritten ist, durch die aufgrund dieser Hypothese entwickelte medikamentöse Therapie eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erreicht werden kann (Hampel et al. 1998, Bauer et al. 1994, Lang et al. 1994). Zuletzt wurden im August 2002 die Memantine (NMDA-Antagonisten) Axura® und Exiba® als neuere Wirkstoffe zur Behandlung der mittelschweren und schweren Alzheimer-Demenz zugelassen.

Auch äußere Faktoren können als Ursachen für Morbus Alzheimer von Bedeutung sein. Schädel-Hirn-Traumata z.B. erhöhen das Erkrankungsrisiko. Ein Beispiel ist die sogenannte Dementia pugilistica von Boxern. Eine höhere Schulbildung verringert das Risiko, wahrscheinlich weil ein trainiertes Gehirn größere Reserven hat.

Abschließend scheint Morbus Alzheimer eine komplexe Krankheit zu sein, die mit einem Zusammenspiel verschiedener genetischer und im Laufe des Lebens erworbener Risikofaktoren einhergeht, die sich bei Verlust einer kritischen Anzahl von Neuronen und ihrer Synapsen zu einem Demenzsyndrom verflechten.

1.5 Motorische Störungen bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ

Störungen der Handfunktion und Armbewegungen sind in der Neurologie und Psychiatrie seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt. Ihre genaue Aufzeichnung und Analyse sind seitdem Gegenstand verschiedener Untersuchungen. Bereits um 1900 präsentierte Kraepelin eine Schreibwaage, die Druck- und Kraftverlauf von Handbewegungen beim Schreiben dokumentierte (Kraepelin 1919). Andere Autoren konnten mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode zeigen, dass die Dokumentation und die Auswertung der motorischen Tätigkeit wichtige Zusatzinformationen für die Erstellung eines psychopathologischen Befundes der Patienten bieten (Bleuler et al. 1972, Jaspers et al. 1973). Vor allem seit dem Einsatz verschiedener Psychopharmaka, wie z. B. Neuroleptika und Antidepressiva, ist die Unterscheidung zwischen der morbogenen und der pharmakogenen Veränderung der Motorik von großer Bedeutung. Im Laufe der Jahre verbesserte sich die apparative Untersuchungsmethode zunächst durch Steinwachs (1952), der in den 80er Jahren eine computerisierte Version der Schreibwaage folgte. Dadurch konnten erstmals genaue und nicht invasive Untersuchungen zum Einfluss von Psychopharmaka auf Schreibbewegungen durchgeführt werden (Baier et al. 1980, Rogers et al. 1993, Steinwachs et al. 1995).

Es gibt eine Reihe manumotorischer Untersuchungen bei Patienten mit DAT. Hierbei werden verschiedene Symptome und Störungen festgestellt. Zu den charakteristischen Symptomen gehören unter anderem Agraphie, Akinesie bzw. Bradykinesie und Tremor. Schreibstörungen wie etwa Agraphie sind bei Patienten mit Demenz ein typisches Symptom (Henderson et al. 1992, Platel et al. 1993). Ein weiteres Symptom bei Patienten mit DAT ist das Auftreten extrapyramidalen Störungen in Form von Rigor, Haltungs- und Bewegungsstörungen. Dabei wurden Bradykinesien mit einer Häufigkeit von etwa 15% bei Patienten mit einer DAT beobachtet (Soininen et al. 1992).

Wie bei Morbus Alzheimer treten auch bei vielen anderen psychiatrischen Erkrankungen, wie M. Huntington, M. Parkinson oder Schizophrenie, erhebliche motorische, speziell psychomotorische Störungen auf. Viele Untersuchungen wurden vor allem bei Patienten mit Schizophrenie und Depression durchgeführt (Juckel et al. 1998). In mehreren Studien konnten durch die standardisierte Untersuchung bei Patienten mit Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis Bewegungsstörungen dokumentiert werden (Owens et al. 1982).

Außerdem finden sich bei Patienten mit Demenz von Alzheimer-Typ Störungen beim Finger-Tapping und Bradykinese (Almkvist et al. 1993, Friedland et al. 1993). Bei diesen Patienten kommt es nicht nur zu Störungen im Bereich der kognitiven Komponente des Schreibens, sondern auch zu einer Störung des Schreibablaufs (Platel et al. 1993). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bradykinesie und Tremor konnte in einer Untersuchung der Arbeitsgruppe von Kischka festgestellt werden (Kischka et al. 1993). In einer multizentrischen Studie („Predictor Study“) wurde der prognostische Aspekt von extrapyramidalen Störungen bei DAT gezeigt (Stern et al. 1987, Richards et al. 1991).

Es ergeben sich graphomotorisch deutliche Parallelen zwischen Patienten mit M. Alzheimer und Patienten mit M. Parkinson, denn die Patienten mit M. Parkinson zeigen wie die Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ abnorm geringe Geschwindigkeit (Margolin und Wing 1983, Phillips et al. 1989), Mikrographie (Siebner et al. 1999), normale Konsistenz der Geschwindigkeit (Phillips et al. 1991). Mit Hilfe computerunterstützter Untersuchungsverfahren konnten bei einer Reihe neurologischer und psychiatrischer Krankheiten immer wieder bestimmte manumotorische Störungen dokumentiert werden.

Phillips et al. (1994) untersuchten 12 Patienten mit Morbus Huntington hinsichtlich verschiedener Parameter der Handschrift und fanden eine erhöhte Variabilität der Bewegungsparameter sowie Störungen der glatten Bewegung. Eichhorn et al. (1995) haben die Effekte von Apomorphin bei 16 Patienten mit unbehandeltem Parkinson-Syndrom, bei sechs Patienten mit Parkinson-Syndrom sowie L-Dopa-assoziierten motorischen Fluktuationen und bei sieben Patienten mit nicht auf L-Dopa ansprechendem Parkinson-Syndrom untersucht. Hierbei stellte es sich heraus, dass Patienten mit unbehandeltem Parkinson-Syndrom eine signifikante Verbesserung aller untersuchten kinematischen Parameter zeigten.

Schröter et al. (2003) untersuchten mittels digitalisierter Feinanalyse der Manumotorik 45 Patienten mit DAT, 43 depressive Patienten und 22 gesunde Probanden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die dementen Patienten bei jeder Aufgabe einen deutlich geringeren Automatisationsgrad zeigten als die anderen Personen. In ihrer Maximalgeschwindigkeit unterschieden sich aber die drei Gruppen kaum.

Die folgende Tabelle zeigt eine kurze Zusammenfassung einschlägiger Befunde.

Tab. 1: Manumotorische Untersuchungen bei verschiedenen Patientenkollektiven

Erkrankungen	Literatur	Manumotorische Störungen
M. Parkinson unter Therapie mit L-Dopa	Eichhorn et al. 1995	Verbesserung aller untersuchten kinematischen Parameter
M. Huntington	Phillips et al. 1994	Störung der Glätte von Handbewegungen
Zwangsstörung	Mavrogiorgou et al. 2001	Signifikante Verlangsamung und Mikrographie
Schizophrenie	Jahn et al. 1995	Signifikante Verlangsamung, Störung der Automatisierung und Regelmäßigkeit
M. Alzheimer	Platel et al. 1993 Schröter et al. 2003	Einschränkungen der Graphomotorik
Depression	Juckel 1998	Verlangsamung bei geringem Automatisationsgrad

1.6 Fragestellungen und Hypothesen

In dieser Arbeit sollen mit Hilfe eines digitalisierenden Schreibtablets die Handbewegungen von Patienten mit DAT, Patienten mit LKS und gesunden Probanden untersucht werden. Ziel dieser Untersuchung soll es sein, die Ausprägung motorischer Störungen einerseits und begleitende kognitive Störungen andererseits zu evaluieren und zu quantifizieren.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Schröter et al. (2003) zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit DAT und gesunden Probanden beim Zeichnen konzentrischer Kreise hinsichtlich Regelmäßigkeit der Geschwindigkeit und Grad der Automatisierung. Ausgehend von diesen Befunden, die für feinmotorische Koordinationsstörungen bei Patienten mit M. Alzheimer sprechen, war es Ziel dieser Arbeit, herauszufinden, ob diese Ergebnisse auch für das Schreiben gelten.

In diesem Zusammenhang sollten folgende Hypothesen konfirmatorisch geprüft werden:

Hypothese 1a: Patienten mit DAT weisen beim Schreiben gegenüber gesunden Kontrollen einen abnorm geringen Grad der Automatisierung auf.

Hypothese 1b: Patienten mit LKS weisen beim Schreiben gegenüber gesunden Kontrollen einen abnorm geringen Grad der Automatisierung auf.

Hypothese 2a: Patienten mit DAT sind beim Schreiben gekennzeichnet durch eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen abnorm geringe Regelmäßigkeit der Geschwindigkeitsprofile.

Hypothese 2b: Patienten mit LKS unterscheiden sich beim Schreiben nicht signifikant von gesunden Kontrollen in der Regelmäßigkeit der Geschwindigkeitsprofile.

Hypothese 3a: In der Schreibgeschwindigkeit ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit DAT und gesunden Kontrollen.

Hypothese 3b: In der Schreibgeschwindigkeit ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit LKS und gesunden Kontrollen.

Zur Schreibamplitude ist keine spezifische Hypothese formuliert worden. Die Untersuchung diesbezüglicher Gruppenunterschiede ist explorativ.

2. Eine Dysfunktion der Basalganglien ist mit einer Störung der Isochronie verbunden. Die motorischen Störungen bei Patienten mit DAT und LKS könnten mit einer Dysfunktion der Basalganglien zusammenhängen. Die Überprüfung der Isochronie soll hier Aufschluss darüber geben.

Nachdem zur Isochronie bei Patienten mit DAT bzw. LKS keine Vorbefunde existieren, ist hierzu keine Hypothese formuliert worden. Diese Fragestellung hat demnach explorativen Charakter.

3. Treten bestimmte Varianten eines Handtremors (Aktions-, Halte- und Intentionstremor) bei Patienten mit DAT bzw. LKS abnorm häufig auf ?

Diese Frage hat explorativen Charakter und ist insofern von Interesse, als es zwar Hinweise auf die Existenz extrapyramidalmotorischer Symptome (einschließlich Ruhetremor) bei Patienten mit DAT gibt (Übersicht bei Ellis et al. 1996), zu der Frage nach einem abnorm häufigen Auftreten anderer Tremorformen in dieser Patientengruppe aber kaum Befunde existieren.

4. Inwieweit hängen manumotorische Störungen beim Schreiben bei Patienten mit DAT bzw. LKS mit deren kognitiven Störungen zusammen?

Auch diese Frage soll mangels einschlägiger Vorbefunde explorativ untersucht werden.

Da man bei Patienten mit DAT einerseits u.a. von einer Störung der Basalganglien, denen man neben ihren klassischen motorischen Funktionen auch eine Rolle in der Kognition zuspricht, andererseits von einer Störung des Hippokampus ausgeht, ist die Erfassung und Analyse der Motorik anhand manumotorischer Untersuchungen in Kombination mit Untersuchungen der kognitiven Leistungsfähigkeit von besonderem Interesse.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Probanden

Für diese Arbeit wurden zunächst je 27 Patienten, die nach ICD-10 unter M. Alzheimer und einer leichten kognitiven Störung litten, und 27 gesunde Probanden rekrutiert. Die Probanden wurden von Mitarbeitern der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) untersucht und rekrutiert. Die Diagnose bei Patienten mit DAT wurde nach der Richtlinien der NINCDS-ADRDA (McKhann et al. 1984), die Diagnose der LKS nach der Kriterien nach Petersen (Petersen et al. 1999) gestellt.

Alle Gruppen - Patienten und Probanden - waren bezüglich Alter, Geschlecht, Händigkeit und Schulbildung vergleichbar. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da sowohl Alter als auch Händigkeit und Schulbildung Einfluss auf manumotorische Leistungen nehmen (Mergl et al. 1999). Als gesund wurde bewertet, wer:

a: sich selbst als gesund bezeichnete und

b: zum Zeitpunkt der Untersuchung sich nicht in ärztlicher Behandlung befand.

Das Durchschnittsalter der M. Alzheimer-Patienten betrug 73 Jahre, das der Patienten mit einer leichten kognitiven Störung 69 Jahre. Die gesunde Kontrollgruppe hatte ein Durchschnittsalter von 71 Jahren. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder und zeigten im Durchschnitt etwa die gleiche Schulbildung (Tabelle 2).

Die Teilnahme der Patienten und gesunden Probanden erfolgte freiwillig und nach vorangegangener Aufklärung im Sinne der Prinzipien der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 1997). Die nicht einwilligungsfähigen Patienten waren ausgeschlossen.

Die Untersuchung der Probanden fand tagsüber statt. Die Probanden beantworteten zunächst bestimmte Fragen, u.a. hinsichtlich ihrer Händigkeit, Schulbildung, Fein- und Grobmotorik sowie Schreibtätigkeit, auf die noch ausführlich eingegangen wird. Anschließend wurde ihnen die Handhabung der technischen Geräte bestehend aus einem Grafiktablett und einen Kugelschreiber erklärt.

Tabelle 2 zeigt die wichtigsten Stichprobencharakteristika.

Tab. 2: Stichprobenbeschreibung

Variablen	Gesunde Probanden	DAT	LKS	p- Werte
Alter(M±SD)	71 (±5) Jahre	73 (±8) Jahre	69 (±7) Jahre	0.12 ¹
Geschlecht				
Männlich	14 (55%)	8 (33%)	13 (45%)	0.10 ²
Weiblich	13 (45%)	19 (67%)	14 (55%)	
Dominante Hand	Rechts (100 %)			
Schulabschluß				
Hauptschulabschluß	11 (40%)	11 (40%)	2 (7%)	0.06 ²
Mittlerer Reife	8 (30%)	12 (44%)	14 (51%)	
Abitur	4 (15%)	3 (12%)	7 (26%)	
Universität/FHS	4 (15%)	1 (4%)	4 (16%)	
Vormedikation				
Keine Medikation	27(100%)	3 (11%)	5 (19%)	
Psychopharmaka		14 (52%)	8 (30%)	
Antidepressiva		5 (19%)	5 (19%)	
Benzodiazepine		2 (8%)	-	
Nootropika		7 (26%)	3 (11%)	
Andere Medikamente		22 (80%)	24 (89%)	

¹ t-Test für unabhängige Stichproben

² χ^2 -Test für 3 unabhängige Stichproben, jeweils zweiseitige Testung.

2.2 Materialien, Geräte und Umgebungsbedingungen

In dieser Arbeit werden mittels einer relativ neuen Untersuchungsmethode manumotorische Störungen bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit leichter kognitiver Störung mit einem gesunden Patienten-Kollektiv verglichen. Hierbei werden mit Hilfe eines an einen PC angeschlossenen Digitalisierungstabletts die Handbewegungen aufgezeichnet und analysiert.

Zunächst soll die Methodik der computerunterstützten Manumotorikanalyse genauer vorgestellt werden. Für die Dokumentation der Bewegungen steht ein digitalisierendes graphisches Tablett der Firma WACOM (WACOM IV) zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um ein Graphiktablett mit einer Abtastrate von maximal 200 Hz, einer räumlichen Auflösung von 0.05 mm und einer Messgenauigkeit von 0.2 mm. Dieses graphische Tablett ist mit einem PC verbunden. Die Aufzeichnung der Schreibbewegungen erfolgt über eine signalgebende Spitze eines speziellen Kugelschreibers. Die Stiftspitze registriert alle Bewegungen bis zu einem Zentimeter über dem Tablett. Die Datenübertragung auf den Computer erfolgt in Echtzeit. Die Aufgaben werden auf einem weißen Blatt Papier auf dem Schreibtablett bearbeitet. Mit speziellen mathematischen Verfahren und einem speziellen Software-Programm (CS: Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben, Version 4.0; Marquardt und Mai 1994) können aus den registrierten Kurven Geschwindigkeits- und Beschleunigungsparameter errechnet werden

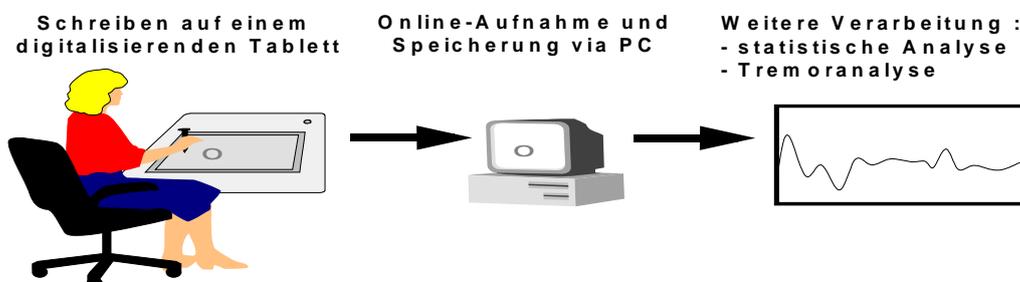


Abb. 1.

Versuchsablauf bei manumotorischen Untersuchungen (nach Mergl et al. 2000)

2.3 Versuchsablauf

Die Untersuchung der Patienten und Probanden fand tagsüber in der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München statt. Alle Probanden beantworteten zunächst einige Fragen, danach wurden ihnen die technischen Geräte und der Versuchsablauf genau erklärt. Der Versuchsleiter saß neben den Probanden und supervidierte die Probanden während der gesamten Versuchsdauer. Die Probanden wurden aufgefordert, der Reihe nach folgende Aufgaben durchzuführen:

1. **Schreiben eines Satzes:** Die Probanden wurden aufgefordert, den Satz „**Der Ball rollt ins Tor**“ mit ihrer dominanten Hand zu schreiben. Diese Aufgabe wird als **Satz** bezeichnet.
2. **Unterschrift:** Die Probanden sollten mit ihrer dominanten Hand unterschreiben.
3. **Nebeneinanderliegende „a“ verschiedener Größe:** Die Probanden sollten mit ihrer dominanten Hand jeweils drei zusammenhängende „a“s in Schreibschrift in verschiedener Größe (6, 12, 18 und 24 mm) schreiben. Die Größe der Buchstaben war jeweils durch zwei parallele Linien vorgegeben.
4. **Intentionstremor:** Verbinden zweier Punkte: Die Probanden sollten jeweils mit ihrer dominanten Hand und nicht dominanten Hand, ohne das Blatt zu berühren, zwei Punkte mit einer geraden Linie verbinden.
5. **Aktionstremor:** Archimedische Spirale: Die Probanden sollten jeweils mit ihrer dominanten und nicht dominanten Hand eine Archimedische Spirale von außen nach innen zwischen zwei vorgegebenen horizontalen Linien zeichnen.
6. **Haltetremor:** Die Probanden sollten 5 Sekunden lang den Stift ruhig etwa einige Millimeter oberhalb des Tablett halten.

Vor der eigentlichen Manumotorikuntersuchung mussten die Probanden folgende Fragebögen bzw. Tests erarbeiten:

- Fragebogen zur Schriftbildanalyse: Fragen zu Geburtsdatum, Schulausbildung, Beruf, fein- bzw. grobmotorischen Tätigkeiten. Die Zeit, die der Proband am Tag schreibend zubringt.
- Edinburgh-Handedness-Inventory-Test (Oldfield et al. 1971): Zur genauen Erfassung der Handpräferenz der Probanden. Dieses wird folgendermaßen ermittelt: Man subtrahiert einen Summenscore für die Tätigkeiten, die mit der linken Hand ausgeführt werden, von dem Summenscore für die Tätigkeiten, die mit der rechten Hand ausgeführt werden. Das Ergebnis wird durch die Gesamtzahl aus beiden Summenscores geteilt und mit 100 multipliziert. Dadurch erhält man Prozentwerte zwischen -100 und +100, die sog. Lateralitätsquotienten.
- Wortschatztest: WST (Schmidt und Metzler 1992): Der WST ermöglicht die schnelle Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses. Außerdem dient er der Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus bei leichter bis mittelschwerer hirnganisch bedingter Beeinträchtigung und der Wiedererkennung von Wörtern und ist als Einzel- und Gruppentest durchführbar. Eine Testaufgabe enthält je ein Zielwort und 5 Distraktoren. Die Aufgaben sind zeilenweise nach steigender Schwierigkeit angeordnet. Der Proband hat die Aufgabe, das Zielwort in jeder Zeile herauszufinden und durchzustreichen.
- Mini-Mental State Examination: MMST (Folstein et al. 1975, Romero 1997): Es handelt sich hierbei um einen gut standardisierten Kurztest zur Prüfung der Bereiche Orientierung, Konzentration, Erinnerungsfähigkeit und Sprachverständnis. Die Aufgaben des Tests sind so konzipiert, dass sie von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen normalerweise problemlos gelöst werden können. Die höchste erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte, weniger als 24 Punkte weisen auf eine dementielle Erkrankung hin.
- CERAD-Testbatterie (Thalman et al. 1998): Die Untertests der CERAD-Testbatterie (Wortflüssigkeit, konstruktive Praxis, Lernen, Wiedergeben und Wiedererkennen eine Wortliste) haben sich zum Standard für die schnelle, aber doch differenzierte Erfassung kognitiver Defizite bei Patienten mit Demenz entwickelt. Die Ergebnisse der CERAD-Batterietests werden traditionell nur als Rohwerte mitgeteilt, dabei wird wegen breiter Streuung auf eine Standardabweichung verzichtet.

2.4 Manumotorikanalyse

Zur Analyse der Schreibbewegungen steht im Programm CS eine große Zahl graphischer und statistischer Hilfsmittel zur Verfügung. Aus einer Schriftprobe können interessierende Abschnitte interaktiv durch Setzen von Markierungen für die weitere Analyse ausgewählt werden. Der ausgewählte Abschnitt kann als x/y-Schriftspur gemeinsam mit den zugehörigen Geschwindigkeits- und Beschleunigungskurven dargestellt werden. Mit Hilfe von Markern ist es möglich, den Schriftzug am Bildschirm im Detail zu verfolgen und zu speichern. Gleichzeitig stehen zur statistischen Auswertung zahlreiche Möglichkeiten, wie z.B. die kinematischen Extremwerte, Parameter der Zeitstruktur, der Bewegungswechsel zur Verfügung. Mit dieser Methode und entsprechenden Instruktionen können auch Grundkomponenten der Schreibbewegung, wie z.B. die Bewegung im Handgelenk, das Vor- und Zurückfahren der Finger und deren Kombination sowie der Tremor geprüft werden. In CS werden die Ortskoordinaten mit einer Kernschätzerfunktion der Ordnung 4 geglättet. Die Geschwindigkeit und die Beschleunigung lassen sich direkt aus den ungefilterten Originaldaten mit Kernschätzungen von etwa 1.5 bis 2.6 berechnen (Marquardt und Mai 1994). Die Schwerpunkte der Analysen sind zum einen die Beurteilung der Automatisierung einer Bewegung, zum anderen die Beurteilung des Tremors und der Isochronie. Diese Parameter werden im folgenden Abschnitt näher erklärt.

Tremor: Die digitalisierte Analyse der Handbewegungen ermöglicht uns die Erfassung eines Handtremors. Beim Zeichnen oder Halten des Stifts entsteht ein Beschleunigungssignal, das einer Spektralanalyse unterzogen wird. Aus dem Spektralwert wird für einen definierten Frequenzbereich die Tremoramplitude mittels einer trigonometrischen Formel bestimmt. Mittels dieser Untersuchung ist die Erfassung von Tremorvarianten in bereits subklinischer Ausprägung in einem Frequenzbereich von 1 bis 20 Hz und mit einer Amplitude von mindestens 0.2 mm sicher möglich (Tigges et al. 1998).

Automatisation: Der Grad der Automatisierung einer Bewegung wird über die Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Bewegungseinheit bestimmt. Zur Analyse werden die gezeichneten Kurven in Segmente, sogenannte Strokes unterteilt (Mergl et al. 2000). Ein Stroke ist definiert als die Distanz zwischen zwei Extremwerten (Minima und Maxima). Als Automatisationsmaß wird die mittlere Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke eingesetzt.

Die kinematischen Parameter werden pro Stroke bzw. über mehrere Strokes hinweg bestimmt. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, die Inversionsparameter zu bestimmen. Diese entsprechen der Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Segment oder Stroke (NIV: Number of Inversions of Velocity). Mit diesen Werten kann die Glattheit bzw. die Regelmäßigkeit der Bewegung und somit der Grad der Automatisierung beurteilt werden. Das Optimum für die Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke (NIV) wird als 1 angenommen. Ein Abweichen von diesem Wert (NIV größer 2) wird als eine Störung des Automatisierungsgrades von Handbewegungen interpretiert (Eichhorn et al. 1995). In analoger Weise ist die Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke (NIA: Number of Inversion of Acceleration) zu interpretieren. Der Idealwert liegt bei 1, abnorme Werte liegen ab NIA=3 vor.

Isochronie: Isochronie bedeutet, dass mit zunehmender Buchstabengröße die Dauer für das Schreiben der jeweiligen Buchstaben nur minimal steigt - zumindest bei gesunden Probanden (Viviani und Terzuolo 1980). Störungen der Isochronie sind für Patienten mit Chorea Huntington gut dokumentiert (Hömborg et al. 1989). In dieser Arbeit sollen zwei Patientengruppen und gesunde Probanden hinsichtlich der Isochronie verglichen werden.

Dabei werden folgende Variablen berechnet:

Dauer ("aaa"-12 mm) - Dauer("aaa"-6 mm) / Dauer("aaa"-6 mm);

Dauer ("aaa"-18 mm) - Dauer("aaa"-12mm) / Dauer("aaa"-12mm);

Dauer ("aaa"-24 mm) - Dauer("aaa"-18mm) / Dauer("aaa"-18mm).

Der Isochronieparameter wird als der arithmetische Mittelwert dieser drei Quotienten definiert. Je größer dieser Parameter, desto ausgeprägter sind Störungen der Isochronie.

Als weitere relevante kinematische Parameter sind unter anderem die Frequenz (die Anzahl der pro Sekunde produzierten Strokes; Einheit: Hertz), die Stokelänge (in mm) und der Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (ein statistisches Variationsmaß in Relation zu dem arithmetischen Mittelwert) zu nennen.

Eine ausführliche Beschreibung zu Programmfunktion, Datenregistrierung und Analyse der Daten findet sich im Bedienungshandbuch zu der CS-Software (Marquardt und Mai 1994).

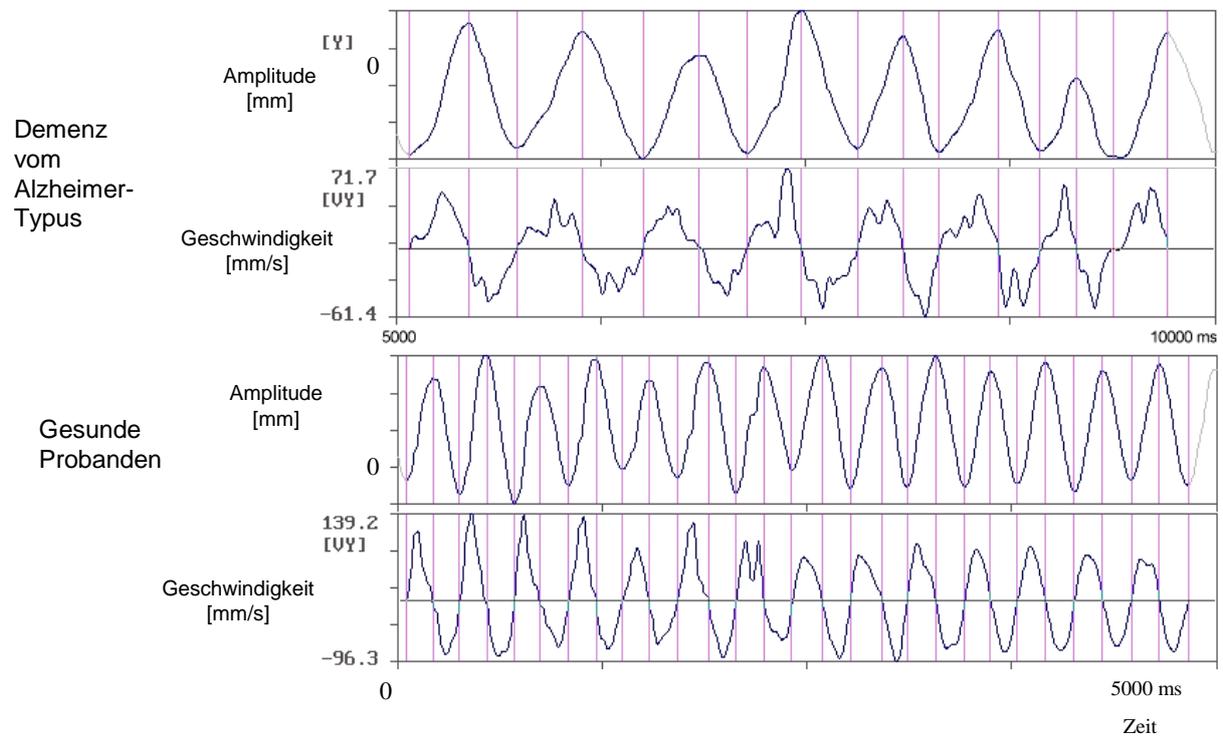


Abb. 2

Beispiel für einen CS-Bildschirmausdruck bei Berechnung der Zeitstruktur (Mergl et al. 2000).

2.5 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der CS-Analyse wurden in das statistische Programm SPSS (Version 8.0) importiert und ausgewertet. Die Gruppe der gesunden Probanden wurde der Gruppe der Patienten mit DAT und LKS in Bezug auf Alter, Geschlecht, Schulbildung und Händigkeit angepaßt, da diese Parameter - wie bereits erläutert - Einfluss auf die Manumotorik und somit auf die Ergebnisse haben (Mergl et al. 1999).

Für jede Auswertungsreihe wurde primär die Normalverteilung der abhängigen Variablen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Bei Normalverteilung der Variablen wurden dann mittels parametrischer Tests Gruppenunterschiede auf statistische Signifikanz geprüft. Bei Nichtvorhandensein einer Normalverteilung wurden verteilungsfreie Tests durchgeführt. Der Vergleich zwischen mehreren Gruppen erfolgte mit Hilfe von ANOVAs (Analysis of Variance). Hierfür stehen im SPSS Algorithmen für univariate Varianzanalysen (ANOVA) zur Verfügung. Der anschließende Vergleich zwischen je zwei Gruppen erfolgte mit Scheffé-Tests bei Varianzhomogenität (Levene-Test: $p > 0.05$) bzw. Tamhane-Tests bei Varianzheterogenität (Levene-Test: $p \leq 0.05$). Im Fall der Tremoranalyse wurden die Gruppenunterschiede mit dem Chi-Quadrat-Test für drei unabhängige Stichproben geprüft. Die genaueren Ausführungen der einzelnen Tests sind in dem Bedienungshandbuch zum statistischen Auswertungsprogramm SPSS (Version 8.0; Brosius und Brosius 1995) zu finden.

Zwischen klinischen Variablen (z. B. MMSE) und den untersuchten kinematischen Parametern bei Patienten mit DAT bzw. LKS wurden Spearman-Brown-Korrelationskoeffizienten berechnet, um Zusammenhänge zwischen der Erkrankung und den manumotorischen Störungen zu untersuchen. Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte stets zweiseitig. Im Falle explorativer Analysen wurde auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet und als Signifikanzniveau $p=0.05$ festgesetzt. Für die Prüfung der confirmatorischen Hypothesen zur Geschwindigkeit, Regelmäßigkeit der Geschwindigkeit und dem Automatisationsgrad der Schreibbewegungen war dagegen eine Bonferroni-Korrektur vorzunehmen, weil die Schreibleistung unter jeweils 3 Instruktionsbedingungen (Satz, Unterschrift, Buchstabenfolgen) getestet wurde. Das alpha-adjustierte Signifikanzniveau betrug daher $\alpha=0.017 (=0.05/3)$.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenvergleiche und Instruktionseffekte

3.1.1 Strokelänge:Satz, Unterschrift, Buchstabenfolge „aaa“

Im folgenden Abschnitt ist das alpha-adjustierte Signifikanzniveaus mit $\alpha=0.02$ gekennzeichnet.

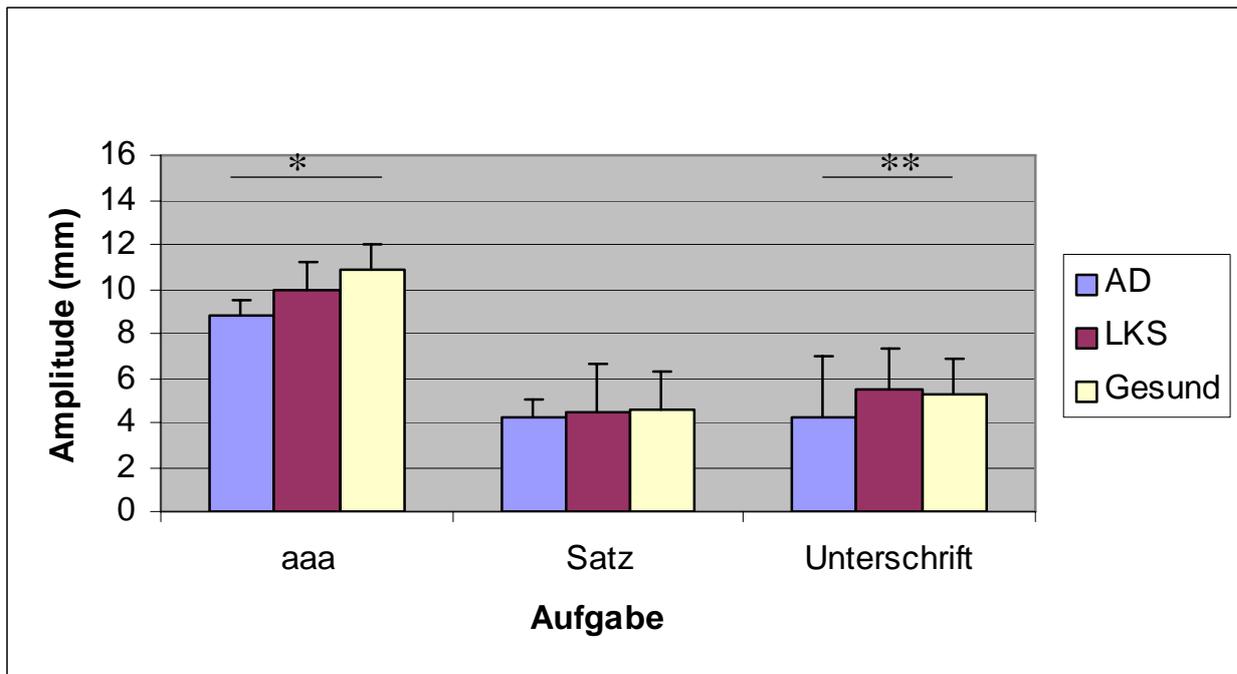


Abb. 3:

Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Probanden hinsichtlich der Amplitude der Handbewegungen beim Schreiben unter unterschiedlichen Instruktionsbedingungen

* $p \leq 0.02$; ** $p \leq 0.01$.

Aus den Ergebnissen univariater Varianzanalysen (ANOVA) geht hervor, dass signifikante Gruppenunterschiede in der Amplitude für die beiden Aufgaben „Unterschrift“ und „Niederschrift von Buchstabenfolgen“ bestanden (Unterschrift: $F(2,78) = 4.14$; $p = 0.02$; Buchstabenfolgen: $F(2,78) = 4.90$; $p = 0.01$), nicht aber für die Niederschrift eines vorgegebenen Satzes ($F(2,78) = .66$; $p = 0.52$).

Die Post-hoc-Vergleiche machen deutlich, dass nur Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ abnorme Amplituden aufweisen, nicht aber Patienten mit leichter kognitiver Störung.

Die Patienten mit AD weisen beim Unterschreiben und bei der Niederschrift von Buchstabenfolgen abnorm kleine Amplituden auf (Unterschrift: $p = .008$; Buchstabenfolgen: $p = .02$; Tamhane-Test; zweiseitig), nicht aber bei der Niederschrift eines Satzes ($p = 0.53$; Scheffé-Test; zweiseitig). Außerdem fällt auf, dass die Patienten mit AD beim Unterschreiben kleinere Amplituden erkennen lassen als Patienten mit leichter kognitiver Störung ($p = .051$; Tamhane-Test; zweiseitig), ohne sich in dieser Hinsicht in den beiden anderen Aufgaben von Patienten mit LKS signifikant zu unterscheiden.

3.1.2 Automatisierung der Handbewegungen: NIV, NIA

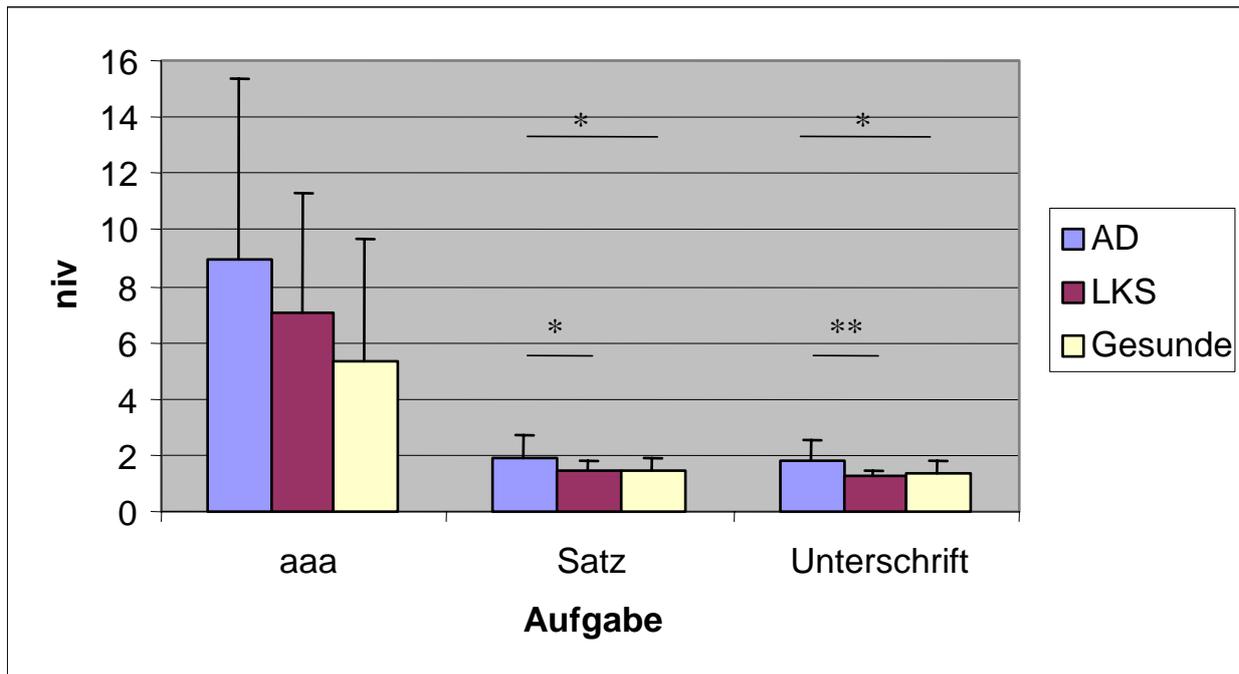


Abb. 4:

Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Probanden hinsichtlich der Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke (NIV) bei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen

*** $p \leq 0.02$; ** $p \leq 0.01$.**

Aus den Ergebnissen univariater Varianzanalysen (ANOVA) geht hervor, dass es signifikante Gruppenunterschiede in dem Automatisationsparameter NIV für zwei Aufgaben gibt (Satz: $F(2,78) = 7.02$; $p = 0.002$; Unterschrift: $F(2,78) = 8.73$; $p < 0.001$; nicht aber für Buchstabenfolgen: $F(2,78) = 3.42$; $p = 0.04$).

Beim Schreiben des Satzes haben die Patienten mit AD signifikant höhere Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke (im Sinne einer abnorm geringen Automatisierung) als gesunde Probanden ($p = 0.01$; Tamhane-Test; zweiseitig) und Patienten mit LKS ($p = 0.02$; Tamhane-Test; zweiseitig). Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Unterschrift: Auch hier sind die AD-Patienten durch abnorm hohe Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke gekennzeichnet (Unterschied gegenüber gesunden Probanden: $p = 0.02$; gegenüber Patienten mit LKS: $p = 0.002$; Tamhane-Test; zweiseitig). Was die Buchstabenfolgen anbelangt, so zeigt sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit AD und gesunden Kontrollen in dem Automatisationsparameter NIV ($p = 0.04$; Scheffé-Test; zweiseitig).

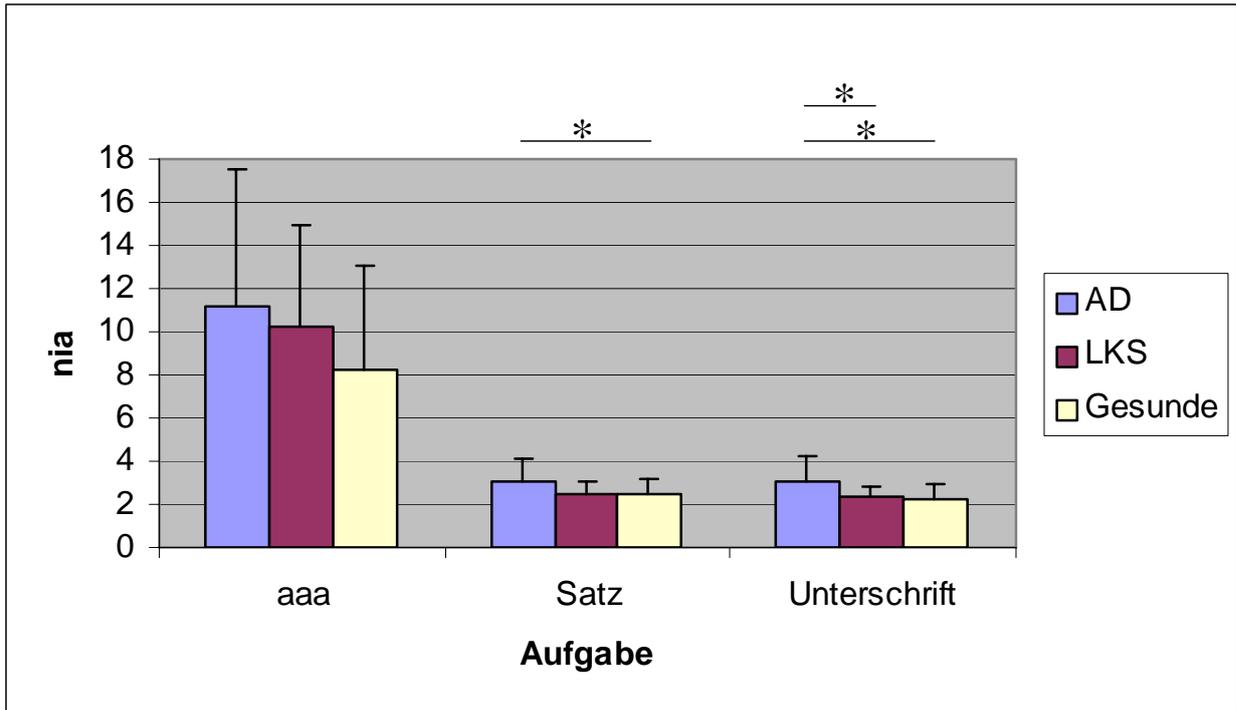


Abb. 5:

Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Probanden hinsichtlich der Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke (NIA) bei unterschiedlichen Instruktionsbedingungen

Betrachtet man den Automatisationsparameter NIA, lässt sich feststellen, dass signifikante Gruppenunterschiede auf zwei Aufgaben (Satz und Unterschrift) beschränkt sind (Satz: $F(2,78) = 4.20$; $p = 0.02$; Unterschrift: $F(2,78) = 7.78$; $p = 0.001$). Die Post-hoc-Vergleiche machen deutlich, dass Patienten mit DAT abnorm hohe NIA-Werte aufweisen (Satz: $p = 0.04$; Scheffé-Test; zweiseitig; Unterschrift: $p = 0.01$; Tamhane-Test; zweiseitig). Außerdem zeigen Patienten mit DAT beim Unterschreiben eine im Vergleich zu Patienten mit LKS abnorm hohe Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke ($p = 0.01$; Tamhane-Test; zweiseitig).

3.1.3 Regelmäßigkeit der Gipfelgeschwindigkeit: Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit

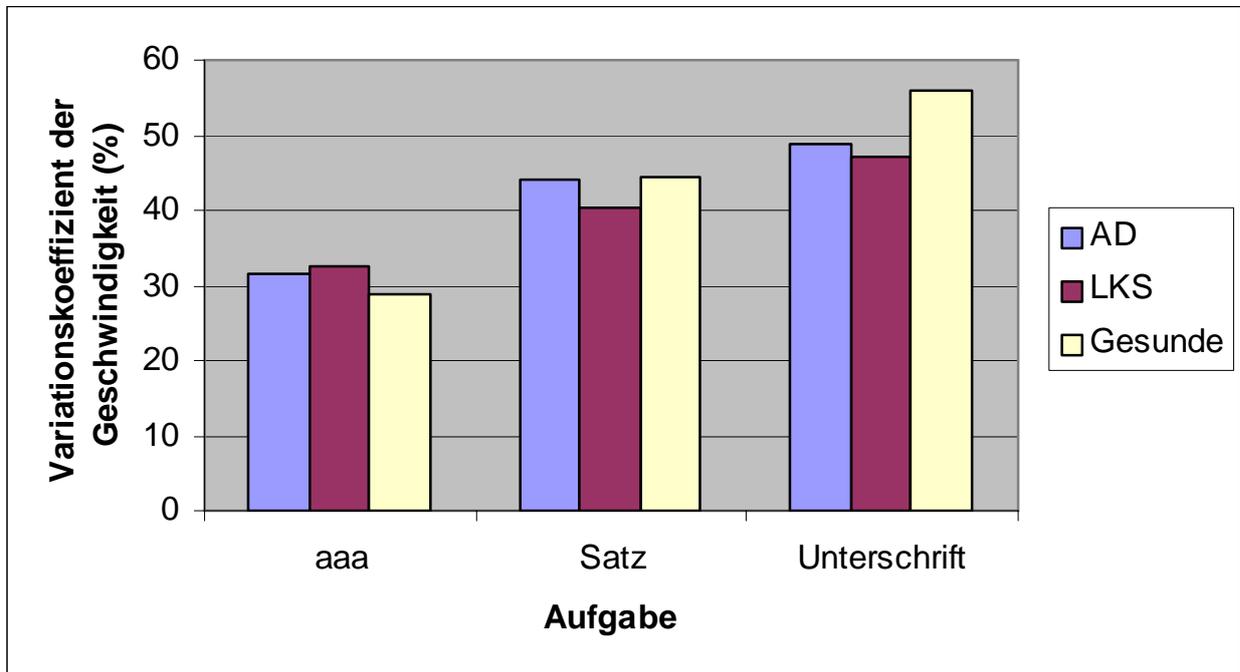


Abb. 6:

Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Probanden hinsichtlich des Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit (%) beim Schreiben unter unterschiedlichen Instruktionsbedingungen

In dem Variationskoeffizienten der Gipfelgeschwindigkeit unterscheiden sich die drei untersuchten Gruppen nicht signifikant (Satz: $F(2,78) = 2.76$; $p = 0.07$; Unterschrift: $F(2,78) = 2.57$; $p = 0.08$; Buchstabenfolgen: $F(2,78) = 1.42$; $p = 0.25$).

3.1.4 Geschwindigkeit, Maximalgeschwindigkeit und Frequenz

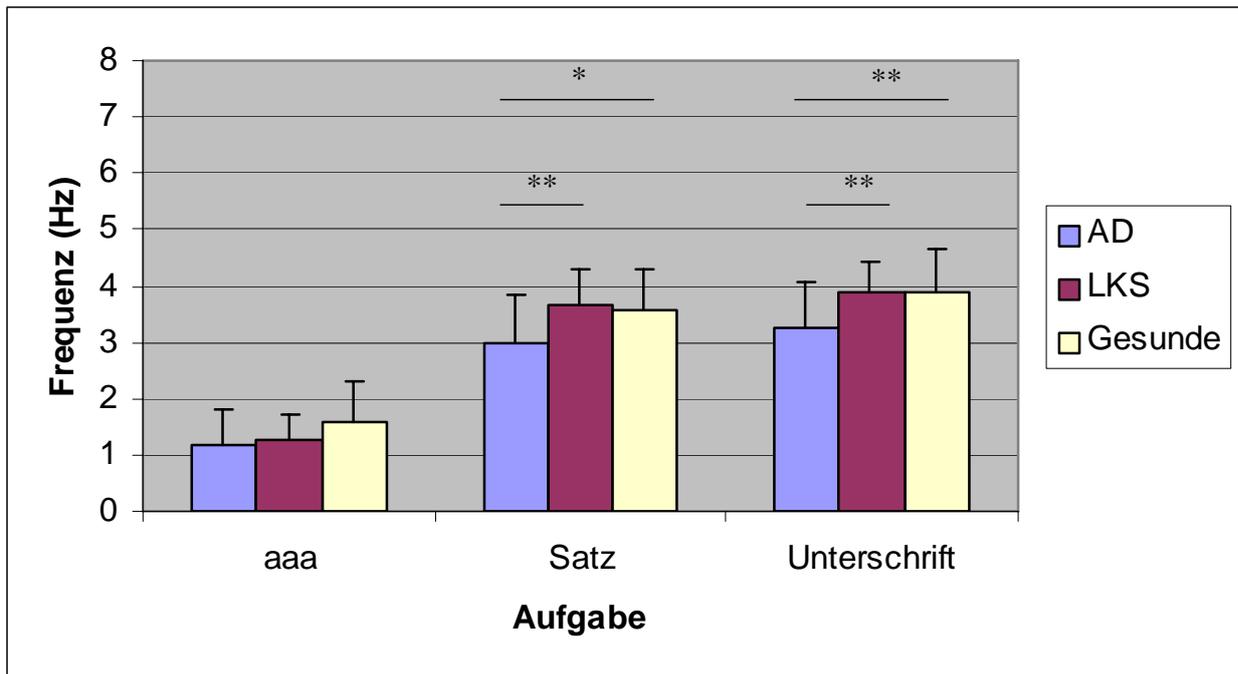


Abb. 7:

Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Probanden hinsichtlich der Anzahl der pro Sekunde geschriebenen Strokes (Frequenz in Hertz [Hz]) beim Schreiben unter unterschiedlichen Instruktionsbedingungen

*** p ≤ 0.02; ** p ≤ 0.01.**

Um Gruppenunterschiede in der Geschwindigkeit beim Schreiben zu untersuchen, wurde auf den kinematischen Parameter „Frequenz“ zurückgegriffen, der als die durchschnittliche Anzahl der Strokes definiert wird, die pro Sekunde produziert werden (vgl. Abb. 7).

Signifikante Gruppenunterschiede in der Schreibgeschwindigkeit finden sich nach den Ergebnissen der univariaten Varianzanalysen für zwei Schriftproben (Satz: $F(2,78) = 6.92$; $p = 0.002$; Unterschrift: $F(2,78) = 6.79$; $p = 0.002$; nicht aber für Buchstabenfolgen: $F(2,78) = 3.22$; $p = 0.05$). Nach den Ergebnissen der Post-hoc-Tests schreiben Patienten mit AD sowohl den vorgegebenen Satz als auch ihre Unterschrift abnorm langsam (Satz: $p = 0.02$; Unterschrift: $p = 0.01$; Scheffé-Test; zweiseitig). Hinzu kommt, dass sie den Satz und die Unterschrift signifikant langsamer schreiben als Patienten mit LKS (Satz: $p = 0.004$; Unterschrift: $p = 0.007$; Scheffé-Test; zweiseitig). Was die Buchstabenfolgen betrifft, so schreiben Patienten mit AD langsamer als gesunde Kontrollen ($p = 0.06$; Scheffé-Test; zweiseitig); signifikante Unterschiede gegenüber Patienten mit LKS ergaben sich nicht.

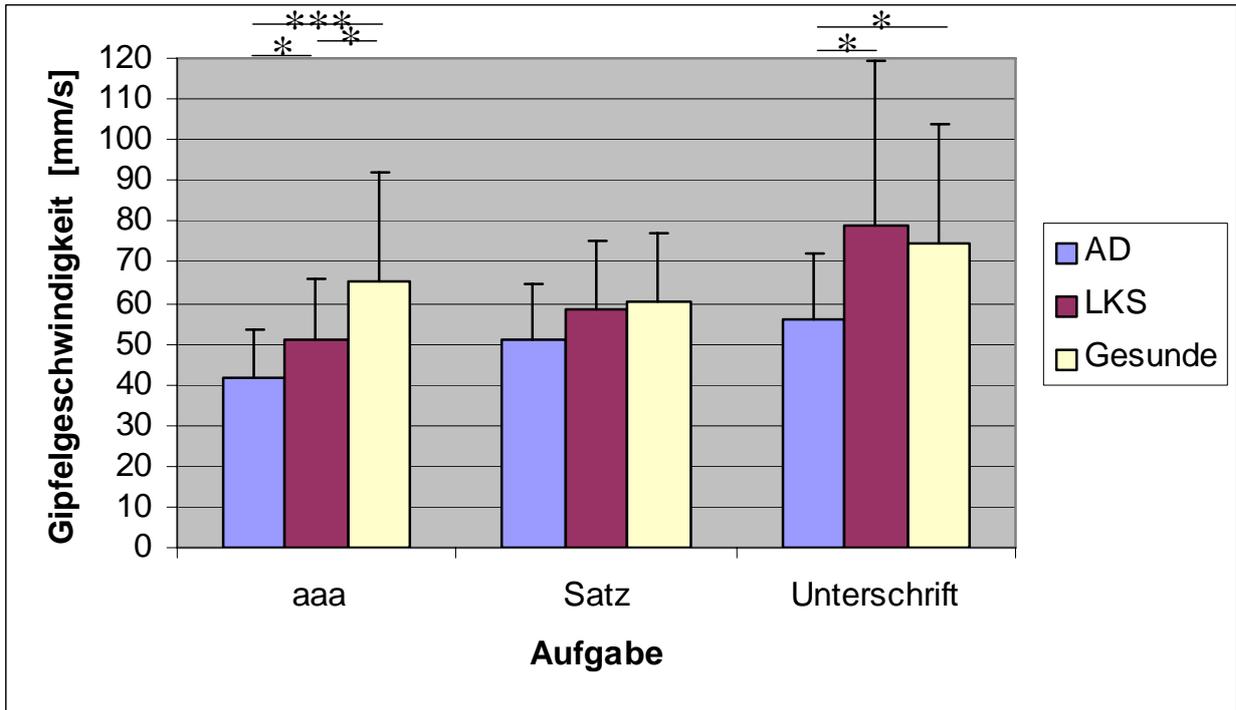


Abb. 8:

Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Probanden hinsichtlich der mittleren Gipfelgeschwindigkeit (mm pro Sekunde) beim Schreiben unter unterschiedlichen Instruktionsbedingungen

*** $p \leq 0.02$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$.**

Im Folgenden soll auf Gruppenunterschiede in der Gipfelgeschwindigkeit beim Schreiben näher eingegangen werden (vgl. Abb. 8).

Signifikante Gruppenunterschiede in der Gipfelgeschwindigkeit beim Schreiben sind nach den Ergebnissen der univariaten Varianzanalysen auf zwei Schriftproben beschränkt (Unterschrift: $F(2,78) = 4.58$; $p = 0.01$; Buchstabenfolgen: $F(2,78) = 11.18$; $p < 0.001$). Nach den Ergebnissen der Post-hoc-Test schreiben Patienten mit AD sowohl ihre Unterschrift als auch Buchstabenfolgen mit abnorm geringer Gipfelgeschwindigkeit (Unterschrift: $p = 0.01$; Buchstabenfolgen: $p < 0.001$; Tamhane-Test; zweiseitig). Außerdem fällt auf, dass sie Unterschrift und Buchstabenfolgen mit geringerer Gipfelgeschwindigkeit aber nicht Signifikant langsamer schreiben als Patienten mit LKS (Unterschrift: $p = 0.03$; Buchstabenfolgen: $p = 0.04$; Tamhane-Test; zweiseitig).

Patienten mit LKS erweisen sich als weitgehend unauffällig in ihrer Gipfelgeschwindigkeit beim Schreiben; nur bei der Niederschrift von Buchstabenfolgen waren sie durch eine deutliche geringere Gipfelgeschwindigkeit gekennzeichnet ($p = 0.05$; Tamhane-Test; zweiseitig).

Umso bemerkenswerter ist, dass sie beim Unterschreiben höhere Durchschnittswerte in der Gipfelgeschwindigkeit erzielten als gesunde Kontrollen. Dies ist – wie aus Abbildung 9 hervorgeht – auf einen Extremwert zurückzuführen, der den arithmetischen Mittelwert deutlich erhöht hat; daher auch die beachtliche Streuung der Werte in der Gruppe der Patienten mit LKS.

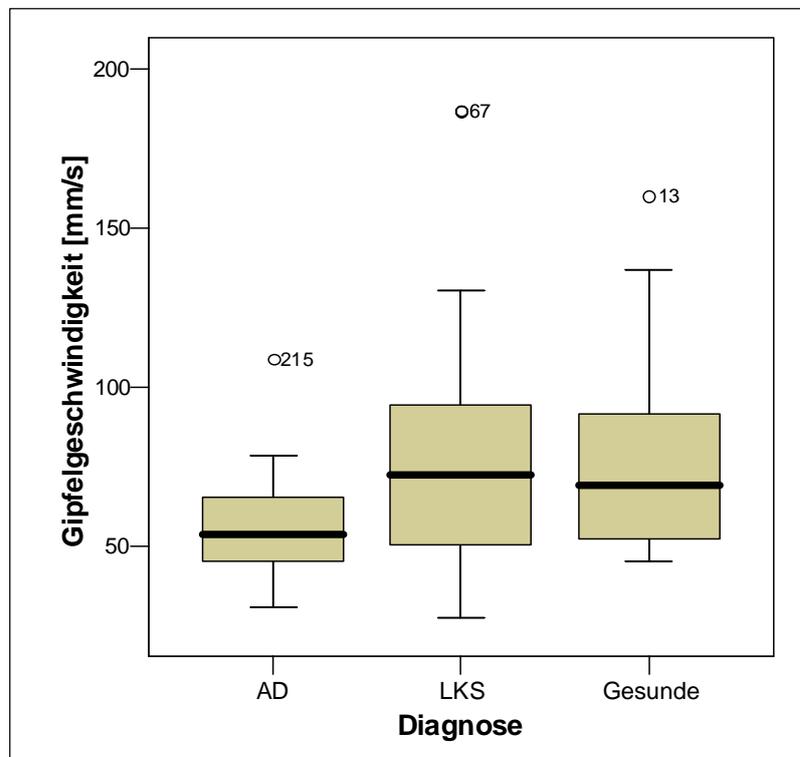


Abb. 9:

Boxplots zur Darstellung der Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Probanden hinsichtlich der mittleren Gipfelgeschwindigkeit (in mm pro Sekunde) beim Unterschreiben. Hervorzuheben ist die starke Streuung der Werte in der Gruppe der Patienten mit LKS.

3.1.5 Isochronie

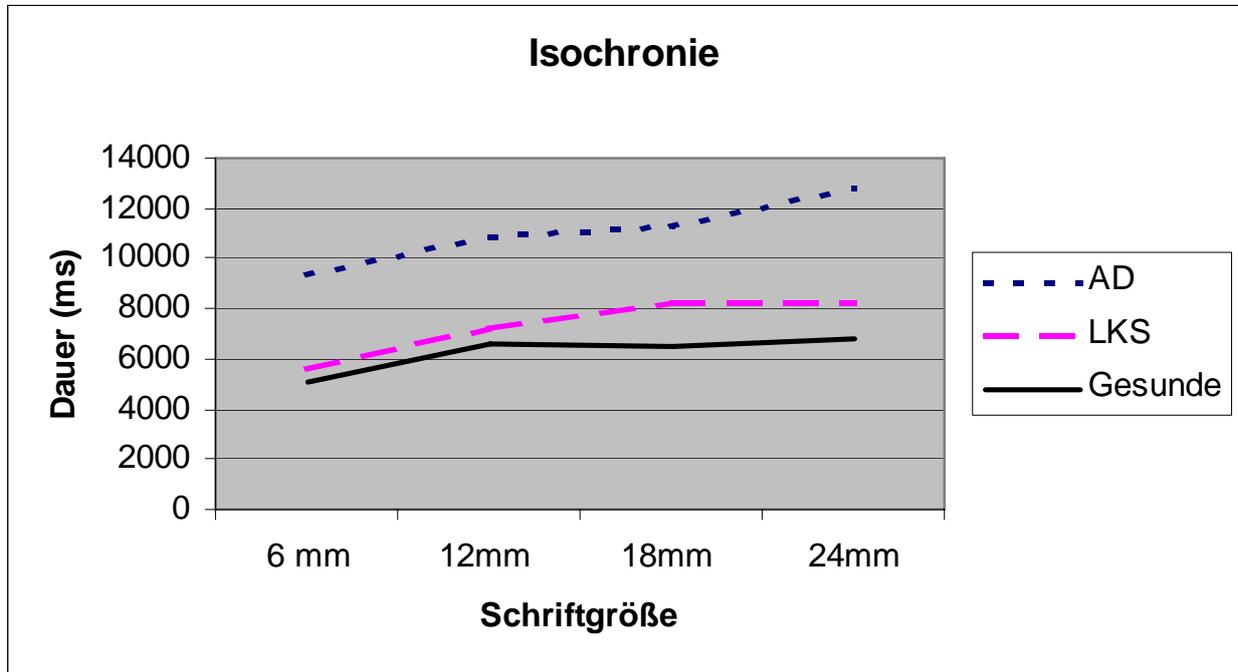


Abb. 10:

Unterschiede zwischen Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und gesunden Kontrollen in der Dauer für die Niederschrift von Buchstabenfolgen (ms) in vier unterschiedlichen Größen.

Die Unterschiede zwischen Patienten mit DAT, LKS und gesunden Probanden hinsichtlich des Isochronieparameters waren gering: Für die Patienten mit AD betrug er 0.21 ($s = 0.27$), für die Patienten mit LKS 0.16 ($s = 0.17$) und für die gesunde Probanden 0.15 ($s = 0.13$) (ANOVA: $F(2,78) = 0.71$; $p = 0.50$).

Mit zunehmender Buchstabengröße nahm gruppenunabhängig die Schreibzeit signifikant zu (MANOVA: $F(3,234) = 15.35$; $p < 0.001$). Es gab keine signifikante Wechselwirkung mit der Buchstabengröße ($F(6,234) = 0.98$; $p = 0.44$); hierzu passt, dass sich die drei Gruppen im Isochronieparameter nicht signifikant unterschieden (siehe Abb. 10).

In der Schreibdauer bestanden allerdings sehr wohl signifikante Gruppenunterschiede (MANOVA: $F(2,78) = 11,97$; $p < 0.001$): Die univariaten Varianzanalysen machen dies für die unterschiedlichen Buchstabengrößen deutlich ($7.45 \leq F(2,78) \leq 11.66$; $p \leq 0.001$). In allen vier Fällen (6, 12, 18, 24 mm Buchstabengröße) zeigten die Patienten mit AD eine abnorm hohe Schreibdauer ($p \leq 0.008$; Tamhane-Test; zweiseitig).

In drei Fällen (6, 12 und 24 mm Buchstabengröße) waren die Patienten mit AD auch durch eine abnorm hohe Schreibdauer im Vergleich zu Patienten mit LKS charakterisiert ($p \leq 0.03$; Tamhane-Test; zweiseitig). Patienten mit LKS und gesunde Probanden waren hingegen in der Dauer für die Niederschrift der Buchstabenfolgen vergleichbar ($p \geq 0.22$; Tamhane-Test; zweiseitig).

3.1.6 Tremor

Tab 3: Unterschiede zwischen 27 Patienten mit wahrscheinlicher Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), 27 Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und 27 gesunden Probanden im Hinblick auf den relativen Anteil von Personen, bei denen mit Sicherheit ein Handtremor vorhanden ist:

Tremor bei Patienten mit DAT, LKS und gesunden Probanden					
	Sicher vorhanden [N(%)] (mindestens 0.16 mm)			χ^2	p
	Patienten mit DAT (N=27)	Patienten mit LKS (N=27)	Gesunde Probanden (N=27)		
Frequenzband 4-7 Hz					
<i>Aktionstremor</i>					
Dom. Hand	20 (74.1%)	13 (48.1%)	13 (48.1%)	4.93	0.09
Non-dom. Hand	19 (70.4%)	19 (70.4%)	16 (59.3%)	1.00	0.60
<i>Haltetremor</i>					
Dom. Hand	7 (25.9%)	2 (7.4%)	4 (14.8%)	3.48	0.17
Non-dom. Hand	8 (29.6%)	6 (22.2%)	9 (33.3%)	0.85	0.65
<i>Intentionstremor</i>					
Dom. Hand	6 (22.2%)	3 (11.1%)	6 (22.2%)	1.47	0.50
Non-dom. Hand	9 (33.3%)	7 (25.9%)	9 (33.3%)	0.46	0.80
Frequenzband 7-12 Hz					
<i>Aktionstremor</i>					
Dom. Hand	9 (33.3%)	4 (14.8%)	6 (22.2%)	2.61	0.27
Non-dom. Hand	10 (37.0%)	7 (25.9%)	7 (25.9%)	1.06	0.60
<i>Haltetremor</i>					
Dom. Hand	5 (18,5%)	2 (7.4%)	1 (3.7%)	3.60	0.16
Non-dom. Hand	1 (3,7%)	5 (18.5%)	3 (11.1%)	3.00	0.22
<i>Intentionstremor</i>					
Dom. Hand	5 (18,5%)	4 (14.8%)	3 (11.1%)	0.58	0.75
Non-dom. Hand	2 (7,4%)	3 (11.1%)	4 (14.8%)	0.75	0.69

Anmerkungen: N: Stichprobenumfang . Dom. Hand : Dominante Hand;

Non-dom. Hand: Non-dominante Hand; n. s: nicht signifikant;

* $p \leq 0.05$ (Sechs-Felder- χ^2 -Test; keine Bonferroni-Korrektur; zweiseitige Testung).

Nur in einem Fall (beim Zeichnen einer Archimedischen Spirale mit der dominanten Hand) sind tendenziell signifikante Gruppenunterschiede im relativen Anteil von Personen mit einem sicher vorhandenen Tremor zu verzeichnen (vgl. Tabelle 3): 74.1% der Patienten mit AD weisen unter dieser Instruktionsbedingung einen niederfrequenten Aktionstremor (4-7 Hz) der dominanten Hand auf, dagegen nur jeweils 48.1 % der Patienten mit LKS und der gesunden Probanden. Stellt man den Patienten mit DAT gesunde Kontrollen in einem Vierfelder- χ^2 -Test gegenüber, ergibt sich für die Patienten mit DAT ein abnorm hoher Anteil von Patienten mit einem sicher vorhandenen niederfrequenten Aktionstremor der dominanten Hand ($\chi^2 = 3.82$; $df = 1$; $p = 0.05$; zweiseitige Testung).

3.2 Korrelation zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit DAT und LKS

Die Tabelle 4 zeigt die erhobenen Tests bei den Patienten mit DAT und LKS.

Tab. 4: Testleistungen bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) und Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS)

Test (M±SD)	DAT	LKS	p*
MMSE	20.1(5.5)	26.7(2.4)	<0.01
Wörterlernen	11.1(4.3)	17.1(4.1)	<0.01
Wörtererinnern	1.6(1.9)	4.8(2.4)	<0.01
Wiedererkennen	5.2(3.9)	8.3(1.8)	<0.05
Wortflüssigkeit	10.4(5.4)	17.0(4.8)	<0.01
Benennen	11.3(3.3)	14.1(1.0)	<0.01
Abzeichnen	7.9(2.9)	10.0(1.4)	<0.01
Zahlenverbindungen	86.86(9.7)	100.8(9.3)	<0.01
Wortschatztest	98.4(15.3)	110.8(15.6)	<0.07

Anmerkungen: MMSE: Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975)

DAT: Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ. LKS: Patienten mit leichten kognitiven Störungen

*: Mann-Whitney U- Test (zweiseitig)

Zusammengefasst zeigt diese Tabelle, dass die Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) durchwegs schlechtere Testleistungen aufweisen im Vergleich zu den Patienten mit leichten kognitiven Störungen (LKS). Nur im stark bildungsabhängigen Wortschatztest (Schmidt und Metzler 1992) erzielen beide Gruppen durchschnittliche Ergebnisse.

Die Tabellen 5-7 (siehe Anhang) fassen die Korrelationen zwischen manumotorischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit DAT zusammen, die Tabellen 8-10 (siehe ebenfalls Anhang) die entsprechenden Korrelationen bei den Patienten mit LKS. Für die Patienten mit DAT ergibt sich folgendes Bild:

Höhere MMSE-Gesamtwerte gehen in dieser Patientengruppe mit höherer Geschwindigkeit beim Schreiben eines Satzes (Frequenz: $r = 0.44$; $p = 0.02$), vor allem aber beim Unterschreiben (Frequenz: $r = 0.46$; $p = 0.02$; Gipfelgeschwindigkeit: $r = 0.47$; $p = 0.01$) einher. Je höher der MMSE-Score, desto automatisierter sind auch die Handbewegungen der Patienten mit DAT beim Unterschreiben (NIV: $r = -0.33$; $p = 0.09$; NIA: $r = -0.41$; $p = 0.04$). Die motorische Leistung bei der Niederschrift von Buchstabenfolgen zeigt dagegen keinen Zusammenhang mit der mittels MMSE gemessenen kognitiven Leistung der DAT-Patienten (Tab. 7). Störungen der Isochronie sind bei Patienten mit DAT mit niedrigeren MMSE-Scores assoziiert ($r = -0.41$; $p = 0.03$).

Ein komplexeres Bild bieten die Korrelationen zwischen Manumotorik und Subtests der CERAD-Testbatterie bei DAT:

Die Leistung beim Lernen einzelner Wörter scheint mit Geschwindigkeit und Automatisationsgrad beim Unterschreiben assoziiert zu sein (Frequenz: $r = 0.48$; $p = 0.02$; NIA: $r = -0.47$; $p = 0.02$). In ähnlicher Weise unterschreiben die Patienten mit DAT schneller, die Wörter besser erinnern können (Frequenz: $r = 0.40$; $p = 0.05$).

Rekognitionsleistungen (Subtest „Wiedererkennen“) sind hingegen bei Patienten mit DAT von der manumotorischen Leistung unabhängig.

Für Wortflüssigkeitsleistungen dagegen gilt, dass sie mit erhöhter Geschwindigkeit und besseren Automatisationswerten beim Schreiben verbunden sind, unabhängig davon, ob ein vorgegebener Satz niederschreiben oder die persönliche Unterschrift abzugeben ist (Frequenz: $0.57 \leq r \leq 0.62$; $p \leq 0.002$; Gipfelgeschwindigkeit: $0.54 \leq r \leq 0.57$; $p \leq 0.004$; NIV: $r = -0.52$; $p \leq 0.006$; NIA: $-0.56 \leq r \leq -0.53$; $p \leq 0.004$). Die Niederschrift der Buchstabenfolgen weist dagegen keinen systematischen Zusammenhang mit der Wortflüssigkeit auf. Die Leistung beim Benennen von Gegenständen scheint vor allem mit der Geschwindigkeit beim Schreiben (Geschwindigkeitsmaß ist hierbei die Frequenz) positiv zusammenzuhängen (Satz: $r = 0.40$; $p = 0.04$, Unterschrift: $r = 0.44$; $p = 0.02$). Hinzu kommt, dass höhere Benennensleistungen an höhere Automatisierung beim Unterschreiben gekoppelt sind (NIA: $r = -0.41$; $p = 0.03$). Was die Niederschrift von Buchstabenfolgen betrifft, so ist nur die Gipfelgeschwindigkeit mit höherer Leistung beim Benennen von Gegenständen bei Vorliegen einer DAT assoziiert ($r = 0.56$; $p = 0.002$).

Die Leistung beim Abzeichnen eines vorgegebenen Gegenstandes ist bei Patienten mit DAT interessanterweise nicht mit der Dynamik der Handbewegungen beim Schreiben verbunden; eine Ausnahme bildet die Unterschrift, für die sich eine erhöhte Variabilität der Geschwindigkeitsprofile verbunden mit besserer Leistung beim Abzeichnen eines Gegenstandes finden ließ ($r = 0.47$; $p = 0.01$).

Für den Zahlenverbindungstest lassen sich signifikante positive Korrelationen mit der Geschwindigkeit beim Schreiben dokumentieren (Frequenz (Satz): $r = 0.43$; $p = 0.05$; Gipfelgeschwindigkeit: Unterschrift: $r = 0.43$; $p = 0.04$; Buchstabenfolgen: $r = 0.47$; $p = 0.03$). Die Leistung im Wortschatztest ist dagegen nicht an gute manumotorische Leistungen beim Schreiben gebunden.

Für die Patienten mit LKS zeigt sich folgendes Bild bei den Korrelationen zwischen Manumotorik beim Schreiben und der Leistung in kognitiven Tests:

Der MMSE-Score hängt mit der Dynamik der Schreibleistung bei LKS nicht zusammen. Analoges gilt für die CERAD-Untertests „Wörter erinnern“, „Wiedererkennen“ und „Benennen“. Geringere Leistungen beim Wörterlernen gingen dagegen bei Patienten mit LKS mit ausgeprägteren Störungen der Isochronie einher ($r = -0.46$; $p = 0.02$).

Wortflüssigkeit war bei Patienten mit LKS lediglich mit erhöhter Gipfelgeschwindigkeit beim Schreiben verbunden (Satz und Unterschrift: $r = 0.41$; $p = 0.04$). Eine höhere Leistung beim Abzeichnen war nur mit einem kinematischen Parameter signifikant assoziiert: mit der Gipfelgeschwindigkeit beim Unterschreiben ($r = 0.45$; $p = 0.02$). Bessere Leistungen beim Verbinden von Zahlen waren bei LKS an höhere Geschwindigkeit (Frequenz) beim Schreiben eines Satzes ($r = 0.43$; $p = 0.03$) und der Buchstabenfolgen ($r = 0.39$; $p = 0.05$) gekoppelt sowie an höhere diesbezügliche Automatisierungsscores (NIV Satz: $r = -0.42$; $p = 0.03$; NIV Buchstabenfolgen: $r = -0.44$; $p = 0.02$; NIA Satz: $r = -0.33$; $p = 0.10$; NIA Buchstabenfolgen: $r = -0.44$; $p = 0.03$).

Wie bei den Patienten mit DAT, so war auch bei den Patienten mit LKS kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leistung im Wortschatztest und Manumotorik beim Schreiben erkennbar.

4. Diskussion

4.1 Gruppenunterschiede

4.1.1 Störung der Handbewegung beim Schreiben

Patienten mit DAT zeigen eine Unfähigkeit, neue Informationen zu speichern, sich mit neuen Situationen zurecht zu finden, und können sich schließlich auch in vertrauten Situationen nicht mehr zurecht finden (Kurz et al. 1991, Haupt et al. 1992).

Zu den wichtigsten neuropsychologischen Störungen bei DAT gehören neben Wortfindungsstörungen und Wortverwechslungen auch motorische Beeinträchtigungen. Hierzu gehören sowohl Störungen grobmotorischer Fähigkeiten als auch feinmotorischer Fähigkeiten wie Schreiben oder Betätigen eines Computers. In der Literatur sind Einschränkungen in der Graphomotorik von Patienten mit DAT genau untersucht und beschrieben worden (Platel et al. 1993, Schröter et al. 2003). Für diese Störungen wird eine Beteiligung der Basalganglien diskutiert (Rapoport 1991, Hock et al. 1994).

Die Meßergebnisse einer computerunterstützten Manumotorikanalyse bieten der psychiatrischen Forschung die Möglichkeit, objektive und reproduzierbare Daten zu erfassen (Günther und Gruber 1983, Rogers 1993). Die dieser Arbeit zugrunde liegende Methode der Manumotorikanalyse bietet reproduzierbare, motorische Meßdaten, die schnell und einfach erhoben und ausgewertet werden können.

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass sich die Feinmotorik von Patienten mit DAT und Patienten mit LKS deutlich von der Feinmotorik gesunder Probanden unterscheidet. Damit kann auch dargelegt werden, dass manumotorische Untersuchungen für die Diagnostik der Demenz hilfreich sein können. Die Grundlage dieser Untersuchungen waren hierbei die Aufgaben „Unterschrift“, „Schreiben eines Satzes“ und „Schreiben der Buchstabenfolge „aaa““, Isochronie und Tremor. Die feinmotorischen Veränderungen äußern sich bei Patienten mit DAT in abnorm geringer Maximalgeschwindigkeit beim Schreiben im Vergleich zu Patienten mit LKS und gesunden Probanden. Dies gilt vor allem für die Niederschrift der Buchstabenfolge „aaa“ und die persönliche Unterschrift, nicht aber für die Niederschrift eines vorgegebenen Satzes; in diesen beiden Aufgaben erzielen die Patienten mit DAT auch eine signifikant niedrigere Maximalgeschwindigkeit als die Patienten mit LKS.

Bei der Betrachtung der Amplitude zeigt sich eine positive Korrelation zu der Geschwindigkeit. Das bedeutet, je langsamer die Patienten schreiben, desto niedriger ist auch die Amplitude der Schriftproben. Bei den abnorm niedrigen Schreibamplituden der Patienten mit DAT handelt es sich wohl um einen Kompensationsmechanismus, wie er auch bei Patienten mit Morbus Parkinson (Siebner et al. 1999) zu sehen ist. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der Untersuchung der Frequenz (Anzahl der Strokes pro Sekunde) eher eine negative Korrelation mit NIA und NIV. Dies bedeutet, dass, je höher bei den Patienten Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke sind, desto langsamer ihre Handbewegungen sind. Nachdem aber bei Patienten mit DAT abnorme Geschwindigkeitsmaße vorhanden sind, ergibt sich hier kein Hinweis auf eine Automatisationsstörung, die normale Geschwindigkeit voraussetzt. Nachdem zwischen Patienten mit DAT und gesunden Probanden erhebliche Geschwindigkeitsunterschiede bestehen, kann bei den Patienten mit DAT auf eine spezifische Störung in der Bewegungsautomatisierung beim Schreiben anhand einer abnorm erhöhten Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit bzw. Beschleunigung pro Stroke nicht geschlossen werden (Vgl. Jahn 1999). Die abnorm hohe NIV bzw. NIA-Werte sind stattdessen als Hinweis auf eine abnorm geringe Geschwindigkeit beim Schreiben zu interpretieren.

Die Geschwindigkeitseinbußen sprechen nach Hömberg et al. (1989) für eine Dysfunktion der Basalganglien, wie man sie auch z. B. bei M. Parkinson oder Chorea Huntington findet. Auch bei diesen Krankheiten zeigt sich eine Verlangsamung der motorischen Leistungen (Hömberg et al. 1989, Eichhorn et al. 1996). Diese Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass bei allen angeführten Erkrankungen eine Störung der kortiko-subkortikalen Regelschleife (Alexander et al. 1986) vorliegen kann.

Schröter et al. (2003) zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit DAT und gesunden Kontrollen hinsichtlich Regelmäßigkeit und Automatisierung beim Zeichnen konzentrischer Kreise. Das Maß für die Regelmäßigkeit beim Schreiben - der Variationskoeffizient der Geschwindigkeit - bleibt in unseren Untersuchungen dagegen von der Erkrankung völlig unbeeinflusst. Dies macht deutlich, dass die Schreibstörungen bei Patienten mit DAT in ihrem Erscheinungsbild (Verlangsamung und Mikrographie ohne Störungen der Automatisierung) anders zu bewerten sind als die von Schröter et al. (2003) dokumentierten Störungen bei der möglichst schnellen Ausführung einfacher repetitiver Handbewegungen.

Bei der Betrachtung der Patienten mit LKS, die als früh auftretende Form kognitiver Beeinträchtigungen mit beschleunigter Progression zu DAT diskutiert wird (Petersen 2004), fällt auf, dass die manumotorischen Störungen weitgehend unauffällig sind und dass die Patienten mit LKS in der Schreibgeschwindigkeit, Patienten mit DAT sogar eindeutig überlegen sind. Die Graphomotorik von Patienten mit LKS erscheint demnach noch relativ intakt.

4.1.2 Störung der Isochronie

Isochronie bedeutet, dass mit zunehmender Buchstabengröße die Dauer für das Schreiben der jeweiligen Buchstaben nur minimal steigt - zumindest bei gesunden Probanden (Viviani und Terzuolo 1980). Hömberg et al. (1989) beschreiben einen Anstieg der Schreibzeiten für größere Buchstaben (Buchstabengröße 1cm - Dauer 420 ms; 4 cm - 600 ms) bei Patienten mit Chorea Huntington. Sie beschreiben somit einen Verlust der Isochronie bei Erkrankungen der Basalganglien. Ähnliche Beobachtungen können auch bei Patienten mit M. Parkinson gemacht werden (Hömberg et al. 1989). In unseren Ergebnissen waren die Unterschiede zwischen Patienten mit DAT, LKS und gesunden Probanden hinsichtlich des Isochronieparameters aber gering. Mit zunehmender Buchstabengröße nahm gruppenunabhängig die Schreibzeit signifikant zu. Wie die MANOVA bestätigte, gab es keine signifikante Wechselwirkung mit der Buchstabengröße. Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant im Isochronieparameter. In der Schreibdauer bestanden allerdings sehr wohl signifikante Unterschiede.

In allen Fällen zeigten die Patienten mit DAT eine abnorm lange Schreibdauer. Bei drei Aufgaben (6, 12 und 24 mm Buchstabengröße) waren die Patienten mit DAT auch durch eine abnorm hohe Schreibdauer im Vergleich zu Patienten mit LKS charakterisiert. Patienten mit LKS und gesunde Probanden waren hingegen in der Dauer für die Niederschrift der Buchstabenfolgen vergleichbar. Dies würde bedeuten, dass die Patienten mit DAT bzw. LKS keine Störung der Isochronie aufweisen, im Gegensatz zu Patienten mit Chorea Huntington und M. Parkinson (vgl. Hömberg et al. 1985).

4.1.3 Tremor

Zu Beginn unserer Untersuchungen stellten wir die Frage, ob ein Handtremor bei Patienten mit DAT bzw. mit LKS abnorm häufig auftritt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bradykinesie und Tremor konnte in einer Untersuchung aus der Arbeitsgruppe von Kischka festgestellt werden (Kischka et al. 1993). In einer multizentrischen Studie („Predictor Study“) wurde der prognostische Aspekt von extrapyramidalen Störungen bei DAT gezeigt (Stern et al. 1987, Richards et al. 1991).

Bei unseren Untersuchungen waren nur beim Zeichnen einer Archimedischen Spirale mit der dominanten Hand signifikante Gruppenunterschiede im relativen Anteil von Personen mit einem sicher vorhandenen Tremor zu verzeichnen. 74.1% der Patienten mit DAT weisen unter dieser Instruktionsbedingung einen niederfrequenten Aktionstremor (4-7 Hz) der dominanten Hand auf, dagegen nur jeweils 48.1 % der Patienten mit LKS und der gesunden Probanden.

4.2 Klinische und testpsychologische Korrelate manumotorischer Störungen bei Patienten mit DAT bzw. LKS

Bei der Betrachtung der Korrelation zwischen klinischen und testpsychologischen Variablen einerseits und manumotorischen Störungen andererseits kann gezeigt werden, dass für Patienten mit DAT deutlichere diesbezügliche Zusammenhänge erkennbar sind als für Patienten mit LKS, was mit der geringeren Störung testpsychologischer Leistungen bei Patienten mit LKS zusammenhängen mag.

Zusammenfassend lassen sich bezüglich der manumotorischen Untersuchungen und der testpsychologischen Leistungen bei Patienten mit DAT und LKS im Vergleich zu gesunden Probanden folgende Ergebnisse festhalten:

- Wie zu erwarten waren schlechtere kognitive und testpsychologische Leistungen bei Patienten mit DAT im Vergleich zu Patienten mit LKS zu dokumentieren.
- Positive Korrelation zwischen Verlangsamung beim Schreiben, Störung der Isochronie und Schweregrad des demenziellen Syndroms bei Patienten mit DAT.

Aufgrund dieser Ergebnisse können die manumotorischen Leistungen von Patienten mit DAT im Kontext anderer Erkrankungen gesehen und bewertet werden. Hierdurch ergeben sich graphomotorisch deutliche Parallelen zwischen Patienten mit M. Alzheimer und Patienten mit M. Parkinson, die - ähnlich wie die Patienten mit DAT in der vorliegenden Arbeit - durch abnorm geringe Geschwindigkeit (Margolin und Wing 1983, Phillips et al. 1989), Mikrographie (Siebner et al. 1999), normale Variabilität der Geschwindigkeit (Phillips et al. 1991) gekennzeichnet sind.

Diese Befunde könnten als ein Hinweis auf Basalganglienstörungen, insbesondere Störungen der dopaminergen Neurotransmission im nigro-striatalen System gewertet werden. Um diese Hypothese weiter zu untersuchen und zu untermauern, wären weitere SPECT-Studien zur Charakterisierung der Dopaminrezeptoren in diesem neurofunktionalen System weiterführend und hilfreich (vgl. Pizzolato et al. 1996).

Auffallend sind die Unterschiede zwischen Patienten mit DAT und Patienten mit Chorea Huntington hinsichtlich ihrer Motorik beim Schreiben. Patienten mit Chorea Huntington sind zwar ebenfalls verlangsamt, zeigen aber weder abnorme Strokelänge noch normale Konsistenz der Maximalgeschwindigkeit (Phillips et al. 1994). Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass den in der vorliegenden Arbeit dokumentierten Störungen der Manumotorik bei Patienten mit DAT Störungen des Corpus Striatum - das neuropathologische Substrat der Chorea Huntington - zugrunde liegen. Abschließende Klärung ist auch hier nur von Untersuchungen unter Verwendung bildgebender Verfahren zu erwarten.

Die angesprochenen Erklärungsmodelle für motorische Störungen bei DAT sind noch confirmatorisch zu prüfen. Die Manumotorikanalyse bietet aufgrund ihrer einfachen Handhabung eine mögliche Methodik zur diagnostischen Ergänzung und Therapiekontrolle in der Psychiatrie. Eine interessante Zukunftsperspektive stellen prospektive Untersuchungen zur Verlaufsbeobachtung und Risikoabschätzung für Demenz dar. In diesem Kontext wären prospektive Studien zur Manumotorik bei Patienten mit LKS von besonderem Interesse. Auch in der Therapieforschung und Verlaufskontrolle kann die Manumotorikanalyse nutzbringend eingesetzt werden. Aktuelle Ergebnisse (Hegerl et al. 2003) weisen darauf hin, dass es bei Patienten mit DAT unter Therapie mit dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil zu glatteren Geschwindigkeitsprofilen bei der Niederschrift von Buchstabensequenzen kommen kann.

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren werden Ärzte aller Fachrichtungen vermehrt mit Demenz oder besser dementiellen Syndromen konfrontiert. Unter Anwendung gängiger Klassifikationsschemata (z.B. ICD-10) ist die Diagnose primär klinisch zu stellen und stützt sich zunächst auf eine demenzspezifische Psychopathologie, die Anamnese, Fremdanamnese mit insbesondere dem Krankheitsverlauf. Erst in weiteren Schritten werden zur klinischen und ätiologischen Einordnung Testverfahren und apparative Zusatzuntersuchungen eingesetzt.

Die Alzheimer-Krankheit ist Hauptursache altersabhängiger Demenz und liegt nach amerikanischen Daten an vierter Stelle der Todesursachen-Statistik. Es handelt sich dabei um eine primär neurodegenerative Erkrankung mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen.

In der Literatur sind vielfältige Beispiele für die motorische Beeinträchtigung von Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) zu finden. Dabei kommt es nicht nur zu Einbußen der kognitiven Komponente des Schreibens, sondern auch zu Einschränkungen im graphomotorischen Bereich und damit zu einem gestörten Schreibablauf (Platel et al. 1993, Henderson et al. 1992). Hier wird unter anderem auch eine Beteiligung der Basalganglien diskutiert (Hock et al. 1994).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit manumotorischen Störungen bei Patienten mit DAT und Patienten mit LKS im Vergleich zu gesunden Probanden. Dabei wurden 27 Patienten, die nach ICD-10 unter DAT litten, 27 Patienten mit LKS und 27 gesunde Probanden rekrutiert. Die gesunde Kontrollgruppe war der Patientengruppe bezüglich Alter, Geschlecht, Händigkeit und Schulausbildung vergleichbar. Mergl et al. (1999) weisen ausdrücklich darauf hin, dass genannte Faktoren Einfluss auf die manumotorischen Leistungen nehmen. Bei der Manumotorikanalyse werden mit Hilfe eines an einen PC angeschlossenen Digitalisierungstabletts Handbewegungen beim Schreiben und Zeichnen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung aufgezeichnet und analysiert.

Die Probanden waren aufgefordert, der Reihe nach folgende Aufgaben durchzuführen: Schreiben eines Satzes: „Der Ball rollt ins Tor“ mit ihrer dominanten Hand, die persönliche Unterschrift und nebeneinanderliegende „a“s verschiedener Größe. Zusätzlich wurden dazu eine Reihe kognitiver Testleistungen wie MMSE und CERAD-Untertests zwecks Korrelation mit manumotorischen Parametern durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Annahme, dass sich die Motorik von Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) von der gesunder Probanden unterscheidet. Es kann nachgewiesen werden, dass die Patienten mit DAT signifikant langsamer schreiben als gesunde Probanden. Bei der Untersuchung der Amplitude zeigt sich eine positive Korrelation zu der Geschwindigkeit und daher Mikrographie bei Patienten mit DAT. Es finden sich keine Hinweise auf eine spezifische Automatisationsstörung, da die Geschwindigkeit sich abnorm verhält. Die Regelmäßigkeit der Schrift ist bei Patienten mit DAT und LKS nicht beeinflusst. Patienten mit LKS erscheinen in ihrer Graphomotorik weitgehend unauffällig. Störungen der Isochronie finden sich weder bei Patienten mit DAT noch bei Patienten mit LKS. Bei der Untersuchung des Tremors ergibt sich für die Patienten mit DAT ein abnorm hoher Anteil von Patienten mit einem sicher vorhandenem niederfrequenten Aktionstremor der dominanten Hand.

Patienten mit DAT wiesen durchweg schlechtere kognitive Testleistungen auf im Vergleich zu Patienten mit LKS. Im stark bildungsabhängigen Wortschatztest (Schmidt und Metzler 1992) erzielten beide Gruppen durchschnittliche Ergebnisse; signifikante Unterschiede bestanden in neuropsychopathologischen Tests wie MMSE und CERAD-Testbatterie. Während bei Patienten mit DAT ein klarer Zusammenhang zwischen Schweregrad des demenziellen Syndroms (gemessen mit MMSE) und manumotorischen Störungen beim Schreiben existierte, gingen bei Patienten mit LKS nur Wortflüssigkeit und höhere Leistungen beim Zahlenverbinden mit besserer manumotorischer Schreibleistung signifikant einher.

Zusammengefasst kann nachgewiesen werden, dass Patienten mit DAT, nicht aber Patienten mit LKS in ihren feinmotorischen Funktionen beeinträchtigt sind. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit sind vertiefende Forschungsarbeiten notwendig, um die Alzheimer-Krankheit weiter zu erforschen und in einer prospektiven Längsschnittuntersuchung der Frage nachzugehen, ob Störungen der Manumotorik für die Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit nutzbringend eingesetzt werden können.

6. Literaturverzeichnis:

- Alexander GE., De Long M.R., Strick P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-381
- Almkvist O., Bäckmann L., Basun H., Wahlund L.O. (1993). Patterns of neuropsychological performance in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex* 29: 661-673
- Alzheimer A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* 64: 146-148
- Ariogul S., Kankurtaran M., Dagli N., Khalil M., Yavuz B. (2005). Vitamin B 12, folate homocysteine and dementia: are they really related? *Arch Gerontol Geriatrie* 40: 139-146
- Arlt S. (2001). Die Konzentrationen der antioxidativen Vitamine im Liquor. *Gerontol* 34: 461-465
- Baier P.E. (1980). Schreibdruckmessungen in Schriftpsychologie und Schriftvergleich. Mannhold. Berlin
- Bartus R.T., Dean R.L., Beer B. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217: 408-417
- Bartus R.T., Dean R.L., Pontecorvo M.J. (1985). The cholinergic hypothesis. A historical review, current perspective and future directions. *Ann NY Acad Sci* 444: 332-358
- Bauer J. (1994). Klinische Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Fortschr Neurol Psychiat* 62: 417-432
- Bauer J., Berger M. (1993). Neuropathologische, immunologische und psychobiologische Aspekte der Alzheimer-Demenz. *Fortschr Neurol Psychiat* 61: 225-240
- Bauer J., Berger M., Hüll M. (1995). Pathogenetische Faktoren der Alzheimer-Krankheit. *Z Gerontol Geriatr* 28: 155-162
- Bleuler E. (1972). *Lehrbuch der Psychiatrie*. 12. Auflage, Springer. Berlin. Heidelberg. New York
- Braak H., Braak E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239-259
- Brosius G., Brosius F. (1995). *SPSS- Base System und Professional Statistic* 1.Auflage, International Thomson Publishing. Bonn
- Craft B., Mark W.J., Strachan J. (2003). Insulin and cognitive function. *Neurology* 60:1899-1903
- Cumming J.L., Benson D.F. (1986). Dementia of the Alzheimer Type. An inventory of diagnostic clinical features. *Am J Geriatr* 34: 12-19

Del Ser T., Hachinski V., Merskey H., Munoz D. G. (2001). Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: Effect of coexisting Alzheimer-Type lesions load. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 15: 31-44

Derouesne C. (2003). The relation between Lewy body dementia and Alzheimer's disease are limited, but conflicting. *Psychol Neuropsychiat* 1: 215-216

Derouesne C. (2003). The presence of cortical Lewy bodies in the principal cause of dementia in patients with Alzheimer's disease. *Psychol Neuropsychiat* 1: 58-59

Derouesne C. (2004). The role of aluminium in the genesis of Alzheimer's disease. *Psychol Neuropsychiat* 2: 76-79

Dierks T., Ihl R., Frölich L., Maurer K. (1993). Dementia of the Alzheimer-type: Effects on the spontaneous EEG described by dipole sources. *Psychiatry Res* 50: 151-162

Dilling H., Mombour W., Schmidt M.H. (Hrsg.)(1993). Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10). Huber, Bern. Göttingen. Toronto

Du Y., Dodel R., Hampel H., Bürger K., Lin S., Eastwood B., Bales K., Möller H. J., Oertel W., Farlow M., Paul S. (2002). Reduced levels of amyloid beta-peptide antibody in Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 801-805

van Duijn C.M., Clayton D., Chandra V. (1991). Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders. A collaborative reanalysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 20:13-19

Eichhorn T., Gasser T., Mai N., Marquardt L., Arnold G., Schwarz J., Oertel W.H. (1995). Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopaminergic effects. *Mov Disord* 11: 289-297

Ellis R.J., Caligiuri M., Galasko D., Thal L.J. (1996). Extrapyrmidal motor signs in clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 10: 103-114

Engelberg H. (2004). Pathogenesis factor in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriat Cogn Disord* 18: 278-298

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975). Mini-Mental-state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinical. *J Psych Res* 12: 189-198

Fratiglioni L., Ahlboom A., Viitanen M., Winbold B. (1993). Risk factors for late-onset Alzheimer's Disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol* 33: 258-266

Friedland R.P. (1993). Alzheimer's disease: clinical features and differential diagnosis. *Neurology* 43: 45-51

Frölich. M. (2002). Molekulare Pathologie des Alzheimer. Lehrbuch Demenz. Einhäupl G. (Hrsg.). Thieme Verlag. Berlin

Giacobini E. (1995). The hot summer of Alzheimer genes. *Alzheimer Insights* 1: 1-6

Gilleard C.J., Kellet J.M., Coles J.A., Millard P.M., Honavar M., Lantos P.L. (1993). The St. Georgs dementia bed investigation study: Neurological and neuropsychological correlates. *Acta Psychiat Scand* 87: 273-278

Goate A.M. (1997). The role of Presenilin 1 gene in Alzheimer's disease. Wisniewski H. M.(Hrsg.) *Alzheimer's disease: Biology, diagnosis and therapeutics*. John Wiley and Sons. New York

Grabowski T.J., Damasio A.R. (1997). *Definition, clinical features and neuroanatomical basis of dementia*. Cambridge University Press. Cambridge

Günther W., Gruber H. (1983). Psychomotorische Störungen bei psychiatrischen Patienten als mögliche Grundlage neuer Ansätze in Differenzialdiagnose und Therapie. Ergebnisse erster Untersuchungen an depressiven und schizophrenen Kranken. *Arch Psychiat Nervenkr* 233: 187-209

Hampel H., Padberg F., Möller H.-J. (1998). Donepezil in der Pharmakotherapie der Alzheimer-Krankheit. *Psychopharmokotherapie* 2: 54-60

Hansen L.A., Terry R.D. (1997). Position paper on diagnostic for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 18: 71-73

Haupt M., Kurz A., Pollmann S., Romero B. (1992). Psychopathologische Störungen bei beginnender Alzheimerscher Krankheit. *Fortschr Neurol Psychiat* 60: 3-7

Hegerl U. (1998). Der Stellenwert des EEG in der Demenzdiagnostik. *Psycho* 25: 19-23

Hegerl U., Mergl R., Henkel V., Gallinat J., Kotter G., Müller-Siecheneder F., Pogarell O., Juckel G., Schröter A., Bahra R., Emir B., Laux G., Möller H.-J. (2003). Kinematic analysis of the effects of donepezil hydrochloride on hand motor function in patients with Alzheimers dementia. *J Clin Psychopharmacol* 23: 214-216

Henderson V.W., Buckwalter J.G., Sobel E., Freed D.M., Diz M.M. (1992). The agraphia of Alzheimer's disease. *Neurology* 42 : 777-784

Hock C., Hoffmann R., Engel F., Müller-Spahn F. (1994). Diagnostik und Therapie bei Alzheimer - Demenz. *MMW* 136: 25-31

Hock C., Konietzko U., Streffer J.R., Tracey J., Signorell A., Muller-Tilln B., Lemke U., Kenke K., Moritz E., Gracia E., Wollmer M.A., Hoffmann M. (2003). Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 38: 547-554

Hock C., Konietzko U., Papassotiropoulos A., Wollmer A., Streffer J., Rotz R.C., Davey G., Moritz E., Nitsch R.M. (2002). Generation of antibodies for beta-amyloid by vaccina of patients with Alzheimer's disease. *Nat Med* 8: 1270-1275

Hömberg V., Hefter H., Freund H.-J. (1989). Pathophysiologie von extrapyramidalen Syndromen mit Hyperkinesien. In: Hippus H., Rütther E., Schmauß M. (Hrsg.). *Katatone und dyskinetische Syndrome*. Springer Berlin. Heidelberg. New York

- Houce E., Cillingwood J., Khan A., Korchaskina O., Berthon G. (2004). Aluminium, iron, zinc and copper influence the in vitro form of amyloid fibrils of Abeta 42 in a manner which may have consequences for metal chelation therapy in Alzheimer's disease. *J Alzheimer* 6: 291-301
- Inestrosa N.C., Sagal J.P., Colombres M. (2005). Acetylcholinesterase interaction with Alzheimer amyloid beta. *Subcell Biochem* 38: 299-317
- Jackson S., Ham R. J., Wilkinson D. (2004). The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 58: 1-8
- Jahn T. (1999). *Diskrete motorische Störungen bei Schizophrenie*. Beltz. Weinheim
- Jahn T., Cohen R., Mai N., Ehrensperger M., Marquardt C., Nitsche N., Schrader S. (1995). Untersuchung der fein- und grobmotorischen Dysdiadochokinese schizophrener Patienten: Methodenentwicklung und erste Ergebnisse einer computergestützten Mikroanalyse. *Z Klin Psychol* 24: 300-315
- Jaspers K. (1973). *Allgemeine Psychopathologie*. Springer. Berlin. Heidelberg. New York
- Juckel G. (1998). Motorik. In Hegerl U. (Hrsg.). *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie*. Springer. Berlin. Heidelberg. New York
- Juottonen K., Lehtovirta S., Helisalmi S., Riekkinen P.J., Soininen H. (1998). Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein EA4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 65: 322-327
- Khachaturian Z.S. (1985). Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42: 1097-1105
- Kihara T., Shimohama S. (2004). Alzheimer's disease and acetylcholine receptors. *Acta Neurobiol Exp* 64: 99-105
- Kischka U., Mandir A.S., Ghika J., Growdon J.H. (1993). Electrophysiologic detection of extrapyramidal motor signs in Alzheimer's disease. *Neurology* 43: 500-505
- Kontush A. (2004). Apolipoprotein Abeta: black sheep in a good family. *Brain Pathol* 14: 433-447
- Kowalska A. (2004). Genetic aspects of amyloid beta-protein fibrillogenesis in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 42: 235-237
- Kreapelin E. (1919). *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Livingston. Edinburgh
- Kurz A., Haupt M., Hofmeister E.M., Pollmann S., Romero B., Ulm K., Zimmer R. (1991). Das Erscheinungsbild der Alzheimer-Krankheit im täglichen Leben. *Nervenarzt* 62: 277-282
- Lang C. (1994). *Demenz: Diagnose und Differentialdiagnose*. Chapman and Hall. London

- van Leeuwen F.W., de Kleijn D.P., van der Hurk H., Neubauer A., Sonnemans M.A., Sluijs J.A. (2003). Frameshift mutants of beta amyloid precursor protein and ubiquitin-B in Alzheimer's disease. *Science* 279: 242-247
- Luchsinger J.A., Tang M.X., Shea S., Mayeux R. (2004). Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 63: 1187-1192
- Margolin D.I., Wing A.M. (1983). Agraphia and micrographia: clinical manifestations of motor programming and performance disorders. *Acta Psychol* 54: 263-283
- Marquardt C., Mai N. (1994). CS - Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. *Bedienungshandbuch Version 4.3. Medcom. München*
- Marquardt C., Mai N. (1994). A computational procedure for movement analysis in handwriting. *J Neurosci Meth* 52: 39-45
- Mavrogiorgou P., Mergl R., Tigges P., El Hussein J., Schröter A., Juckel G., Zaudig M., Hegerl U. (2001). Kinematic analysis of handwriting movements in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 605-612
- Maurer M., Ihl R., Fröhlich L. (1993). *Alzheimer Buch. Grundlage, Diagnostik und Therapie* Springer. Berlin. Heidelberg. New York
- McKhann G., Drachman D., Folstein M.J., Katzman R., Price D., Stadlan E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group. *Neurology* 34: 939-944
- Mergl R., Tigges P., Schröter A., Möller H.- J., Hegerl U. (1999). Digitized analysis of handwriting and drawing movements in healthy subjects. Methods, results and perspectives. *J Neurosci Meth* 90: 157-169
- Mergl R., Tigges P., Schröter A., Hegerl U. (2000). Digitalisierte Analyse der Handbewegungen im Kontext der Psychiatrie. *Fortschr Neurol Psychiat* 68: 1-11
- Mielke R., Kessler J., Herholz K., Heiss W.D. (1996). Positronen-Emissions-Tomographie in Diagnose, Differentialdiagnose und Verlauf der Alzheimer-Erkrankung. *Neuropsychiatry* 10: 75-78
- Möller H.-J. (1996). Acetylcholinmangelhypothese der Demenz und ihre klinisch-therapeutische Überprüfung In: Möller H.-J., Müller-Spahn F., Kurtz G. (Hrsg.). *Aktuelle Perspektiven der biologischen Psychiatrie*. Springer. Berlin. Heidelberg. New York
- Morris M. (1995). Dementia and cognitive changes in Huntingtons disease: Advances in neurology. In: Weiner und Lang (Eds.). *Behavioral neurology on movement disorders*. Raven. New York
- Mountjoy C.Q. (1986). Alzheimer's disease. In: Esiri M.M. and Morris J.H. (Eds). *Cambridge University Press. Cambridge*
- Oldfield R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113

- Ott A., Breteler M.M.B., van Harskamp F., Grobbee D.E., Hoffman A. (1997). The incidence of dementia in the Rotterdam study. In: Goal K., Winbald B., Nishimura T., Takeda M., Wisniewski H.M. (Hrsg.). *Alzheimer's disease: Biology, diagnosis and therapeutics*. John Wiley and Sons. Chichester
- Owens D.G.C., Johnstone E.C., Frith C.D. (1982). Spontaneous involuntary disorders of movements. *Arch Gen Psychiatry* 39: 452-461
- Pedrini S., Carter T.L., Prendergast G., Petanceska S., Ehrlich M.E. (2005). Modulation of statin activated shedding of Alzheimer's disease. *PLoS med* 2: 18-24
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring C.S., Ivnik R.J., Tangalos E.G., Kokmen E. (1999). Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56: 303-308
- Petersen R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256: 183-194
- Phillips J.G., Bradshaw J.L., Chiu E., Bradshaw J.A. (1994). Characteristics of handwriting of patients with Huntingtons Disease. *Mov Disord* 9: 521-530
- Phillips J.G., Stelmach G., Teasdale N. (1989). Preliminary assessment of spatiotemporal control of handwriting in parkinsonismus. In: Plamdon R., Suen, C.Y. Simmer M.L. (Hrsg.). *Computer recognition and human production of handwriting*. World Sci 11: 317-331
- Phillips J.G., Stelmach G., Teasdale N. (1991). What can indices of handwriting quality tell us about Parkinsonian handwriting? *Human Mov Sci* 10: 301-314
- Pizzolato G., Chierichetti F., Fabbri M., Gagnin A., Dam M., Ferlin G., Battistin L. (1996). Reduced striatal dopamine receptors in Alzheimer's disease: Single photon tomography study with the D2 tracer IBZM. *Neurology* 47: 1065-1068
- Platel H., Lambert J., Eustasche F., Cardet B., Dary M., Viader F., Lechevalier B. (1993). Characteristics and evolution of writing impairment in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 31: 1147-1158
- Rapoport J.L. (1991). Positron Emission Tomography in Alzheimer's disease in relation to disease pathogenesis. A critical review . *Cerebrovas Brain Metabol Rev* 3: 297-335
- Rasgon N., Jarvik L. (2004). Insulin resistance affective disorders and Alzheimer's disease, review and hypothesis. *J Gerontol A Biol Med Sci* 59: 139-142
- Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J., Crook T. (1982). The Global Deterioration Scale (GDS): an instrument for the assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139: 1135-1139
- Richards M., Marder K., Bell K., Dooneief G., Mayeux R., Stern Y. (1991). Interrater reliability of extrapyramidal signs in a group assessed for dementia. *Arch Neurol* 48: 1147-1149
- Rogers D. (1993). *Motor disorders in psychiatry; towards a neurological psychiatry*. John Wiley and Sons. Chichester

- Rogers D., Friedhoff L.T. (1996). The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: result of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 7: 293-303
- Romero B. (1997). Sprachverhaltensstörungen bei M. Alzheimer. In: Weis S. Weber G. (Hrsg.): *Handbuch Morbus Alzheimer*. Beltz. Weinheim
- Scahill R.I., Schott J.M., Stewens J.M., Rosser M.N., Fox N.C. (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 4703-4707
- Schmidt K.H., Metzler P. (1992). *WST - Wortschatztest*. Testmappe. Weinheim. Beltz
- Schreiter-Gasser U., Gasser T., Ziegler P. (1993). Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: a controlled study. *Electroencephal clin Neurophysiol* 86: 15-22
- Schröter A., Mergl R., Bürger K., Hampel H., Möller H.-J., Hegerl U. (2003). Kinematic analysis of handwriting movements in patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, depression and healthy subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15: 132-142
- Selkoe D.J. (2002). Deciphering the genesis and fate of amyloid-Beta-Protein yield novel therapies for Alzheimer's disease. *Clin Invest* 110: 1375-1381
- Siebner H.R., Ceballos-Baumann A., Standhardt H., Auer C., Conrad B., Alesch F. (1999). Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 14: 964-971
- Skoog I., Nilsson C., Palmertz B., Andreasson L.A., Svanborg A. (1993). A population based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 328: 153-158
- Soininen H., Laulumaa V., Helkala E., Hartikainen P., Reikinen P. J. (1992). Extraparamidal signs in Alzheimer's disease: A 3-year follow-up study. *J Neural Transm Park Dis Dement* 4: 107-119
- Steinwachs F. (1952). Die verfeinerte mechanische Schreibwaage. *Arch Psychiatrie Nervenkr* 187: 521-536
- Steinwachs K.C. (1995). Die Schreibdruckkurvenregistrierung. Ein Zugangsweg zur feinmotorischen Diagnostik. *Nervenheilkunde* 14: 372-378
- Stern Y., Mayeux R., Sano M., Hauser W.A., Bush T. (1987). Predictors of disease course in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 37: 1649-1653
- Sun S.W., Song S.K., Harms M., Lin S., Holtzmann D., Merchant K., Kotyk J. (2005). Detection of age-dependent brain injury in a mouse model of brain amyloidosis associated with Alzheimer's disease using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Exp Neurology* 191: 77-85
- Sunderland T., Linker G., Nadeem M., Karen T., David L., Friedman D., Lida H., Bergesson J., Zimmermann M., Tang B., Cohen R. (2003). Decreased Amyloid 1-42 and increased Tau Levels in cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 289: 2094-2103

Teipel S.J., Bayer W., Alexander G.E., Zebuhr Y., Teichberg D., Kulic L., Schapiro M.B., Möller H.-J., Rapoport S. I., Hampel H. (2002). Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 59: 243-248

Thalmann B., Monsch A.U., Schneitter M., Ermoni- Fünfschilling D., Spiegel R., Stählein H.B. (1998). Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie. Ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. Memory Clinic Basel, Hebelstrasse 10. CH-4031 Basel. Internet [http:// www. Healthandage.com/physi/f2.html](http://www.Healthandage.com/physi/f2.html)

The Canadian Study of Health and aging (1994). Risk faktors for Alzheimer's Disease in Canada. *Neurology* 44: 2073-2080

Tigges P.K., Schröter A., Hegerl U. (1998). Digitized handwriting analysis. A new method for evaluation and quantification of tremor. *Mov Disord* 13: 136-137

Tomlinson B.E., Blessed G., Roth M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 11: 205-242

Vagnucci H.A., Li W. (2003). Alzheimers disease and angiogenesis. *Lancet* 361: 605-608

Viviani P., Terzuolo C.A. (1980). Space- time invariance in learned motor skills. In: Stelmach G.E., Requin C.J. (eds.). *Tutorials in Motor behaviour*. North Holland. Amsterdam

Weyer G., Ihl R., Schambach M. (1992). Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). *Protokolle und Auswertungsbogen*. Beltz.Weinheim

Weksler M.E. (2004). The immunotherapy of Alzheimer's disease. *Immun Aging* 12: 2-5

Whitehouse P.J., Price D.L., Struble R.G., Clark A.W., Coyle J.T., De Long M.R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215: 1237-1239

Wild-Bode C., Yamazaki T., Capell A., Leimer U., Steiner H., Ihara Y. (1997). Intracellular generation and accumulation of amyloid beta-peptid terminating of amino acid 42. *J Biol Chem* 272: 16085-16088

Winbald B., Blum K. L. (2003). Hints of therapeutics vaccine for Alzheimer's disease? *Neuron* 38: 517-518

World Medical Association declaration of Helsinki (1997). Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 277: 925-926

Zaudig M., Mittelhammer J., Hiller W., Pauls C., Thora C., Morigno A., Mombour W., (1991). SIDAM - a structured interview for the diagnosis of the Alzheimer-type, multiinfarct dementia and dementias of other aethiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med* 21: 225-236

Zhang X. (2004). Cholinergic activity and amyloidosis precursor protein processing aging and Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3:137-152

7. Anhang

Tab. 5:

Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit DAT für die Aufgabe „Satz“

Test	S-mi	niv	nia	P-vs	Frq	V-mi
MMSE	-0.02	-0.38	-0.31	-0.26	0.44*	0.32
Wörterlernen	-0.16	-0.37	-0.23	-0.18	0.38	0.23
Wörter erinnern	-0.14	-0.26	-0.20	0.39	0.31	0.24
Wiedererkennen	-0.16	-0.24	-0.16	-0.25	0.29	0.12
Wortflüssigkeit	-0.07	-0.52**	0.56**	-0.15	0.62***	0.54**
Benennen	-0.38	-0.23	-0.31	0.01	0.40*	0.01
Abzeichnen	-0.10	0.07	0.03	0.07	0.05	-0.01
Zahlenverbinden	0.18	-0.39	-0.25	-0.21	0.43*	0.37
Wortschatztest	0.14	0.04	0.14	-0.04	-0.01	0.05

Anmerkungen: MMSE: Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975). S-mi: Stokelänge. niv: Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke. nia: Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke. P- vs: Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (%). Frq: Frequenz (Hz). V-mi: Mittlere Gipfelgeschwindigkeit (mm/s)
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$, * ** $p \leq 0.001$ (zweiseitig)

Tab. 6 :

Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit DAT für die Aufgabe „Unterschrift“

Test	S-mi	niv	nia	P-vs	Frq	V-mi
MMSE	0.22	-0.33	-0.41*	0.15	0.47*	0.47*
Wörterlernen	-0.03	-0.37	-0.47*	0.22	0.48*	0.35
Wörter erinnern	0.02	-0.26	-0.29	-0.05	0.40*	0.27
Wiedererkennen	0.06	-0.26	-0.31	-0.02	0.39	0.31
Wortflüssigkeit	0.21	-0.52**	-0.53**	-0.06	0.57**	0.57**
Benennen	-0.07	-0.31	-0.41*	0.29	0.44*	0.34
Abzeichnen	-0.10	0.11	-0.04	0.47*	0.04	0.01
Zahlenverbinden	0.13	-0.25	-0.29	0.04	0.41	0.43*
Wortschatztest	0.05	-0.09	-0.16	0.11	0.18	0.22

Anmerkungen: MMSE: Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975). S-mi: Stokelänge. niv: Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke. nia: Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke. P- vs: Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (%). Frq: Frequenz (Hz). V-mi: Mittlere Gipfelgeschwindigkeit (mm/s)
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$ (zweiseitig)

Tab. 7:

Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit DAT für die Aufgabe „aaa“

Test	S-mi	niv	nia	P-vs	Frq	V-mi	Iso
MMSE	-0.08	0.15	0.21	-0.09	-0.07	0.24	-0.41*
Wörterlernen	0.11	0.15	0.22	-0.03	-0.09	0.20	-0.36
Wörter erinnern	0.24	0.15	0.21	-0.26	-0.14	-0.02	-0.22
Wiedererkennen	-0.03	0.22	0.28	0.01	-0.18	0.14	-0.38
Wortflüssigkeit	0.07	0.01	0.05	-0.18	0.04	0.35	-0.26
Benennen	0.12	-0.15	-0.15	-0.24	0.27	0.56**	-0.01
Abzeichnen	-0.34	0.02	-0.01	-0.02	0.05	0.23	-0.001
Zahlenverbinden	-0.10	-0.15	-0.16	-0.18	0.32	0.47*	-0.05
Wortschatztest	-0.09	0.16	0.19	-0.01	-0.20	0.11	-0.26

Anmerkungen: MMSE: Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975). S-mi: Stokelänge. niv: Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke. nia: Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke. P- vs: Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (%) Frq: Frequenz (Hz). V-mi: Mittlere Gipfelgeschwindigkeit (mm/s) Iso: Isochronieparameter

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$, * ** $p \leq 0.001$ (zweiseitig)

Tab. 8:

Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit LKS für die Aufgabe „Satz“

Test	S-mi	Niv	nia	P-vs	Frq	V-mi
MMSE	0.19	0.05	0.04	0.38	-0.02	0.11
Wörterlernen	0.11	-0.03	0.03	0.31	-0.02	0.09
Wörter erinnern	0.02	0.17	0.11	0.11	-0.16	-0.03
Wiedererkennen	0.23	0.07	-0.07	-0.10	-0.08	0.24
Wortflüssigkeit	0.31	-0.21	-0.14	0.04	0.18	0.41*
Benennen	0.24	-0.16	-0.32	0.22	0.19	0.28
Abzeichnen	0.01	-0.28	-0.31	0.07	0.34	0.20
Zahlenverbinden	0.03	-0.42*	0.33	-0.37	0.43*	0.30
Wortschatztest	0.09	-0.16	-0.20	0.06	0.20	0.14

Anmerkungen: MMSE: Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975). S-mi: Strokelänge. niv: Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke. nia: Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke. P- vs: Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (%). Frq: Frequenz (Hz). V-mi: Mittlere Gipfelgeschwindigkeit (mm/s)
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$, * ** $p \leq 0.001$ (zweiseitig)

Tab. 9 :

Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit LKS für die Aufgabe „Unterschrift“

Test	S-mi	niv	nia	P-vs	Frq	V-mi
MMSE	0.36	-0.13	-0.12	0.22	-0.05	0.38
Wörterlernen	0.10	0.10	0.08	0.21	-0.12	0.08
Wörter erinnern	-0.02	0.09	0.23	0.16	-0.26	-0.09
Wiedererkennen	0.10	-0.03	0.01	0.15	-0.03	0.11
Wortflüssigkeit	0.28	-0.32	-0.23	0.04	0.31	0.41*
Benennen	0.24	-0.09	-0.17	-0.19	0.26	0.35
Abzeichnen	0.30	-0.35	-0.32	-0.11	0.28	0.45*
Zahlenverbinden	0.08	-0.12	-0.12	-0.26	0.32	0.22
Wortschatztest	0.25	-0.27	-0.27	-0.25	0.12	0.30

Anmerkungen: MMSE: Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975). S-mi: Strokellänge. niv: Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke. nia: Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke. P- vs: Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (%). Frq: Frequenz (Hz). V-mi: Mittlere Gipfelgeschwindigkeit (mm/s)
* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$, * ** $p \leq 0.001$ (zweiseitig)

Tab. 10 :

Spearman-Brown-Korrelationen zwischen kinematischen Parametern und kognitiven Testleistungen bei Patienten mit LKS für die Aufgabe „aaa“

Test	S-mi	niv	nia	P-vs	Frq	V-mi	Iso
MMSE	-0.002	-0.23	-0.22	0.10	0.24	-0.05	-0.23
Wörterlernen	0.16	-0.35	-0.32	-0.08	0.34	0.26	-0.46*
Wörter erinnern	0.13	-0.31	-0.31	0.11	0.33	0.19	-0.36
Wiedererkennen	-0.09	-0.17	-0.16	-0.06	0.14	0.23	-0.02
Wortflüssigkeit	0.06	-0.28	-0.26	-0.18	0.30	0.33	0.28
Benennen	0.08	-0.07	-0.07	-0.13	0.05	0.23	0.22
Abzeichnen	0.35	-0.21	-0.16	0.05	0.22	0.02	0.18
Zahlenverbinden	0.37	-0.44*	-0.44*	0.04	0.39*	0.38	-0.35
Wortschatztest	-0.27	-0.16	-0.10	0.07	0.14	-0.01	0.31

Anmerkungen: MMSE: Mini-Mental-State Examination (MMSE; Folstein et al. 1975). S-mi: Stokelänge. niv: Anzahl der Richtungswechsel der Geschwindigkeit pro Stroke. nia: Anzahl der Richtungswechsel der Beschleunigung pro Stroke. P- vs: Variationskoeffizient der Gipfelgeschwindigkeit (%). Frq: Frequenz (Hz). V-mi: Mittlere Gipfelgeschwindigkeit (mm/s). Iso: Isochronieparameter.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$, * ** $p \leq 0.001$ (zweiseitig)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Hegerl, Leiter der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der LMU München, für die Überlassung des Themas, seine Betreuung und Unterstützung danken.

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Direktor der Psychiatrischen Klinik der LMU München, danke ich dafür, dass er mir die Benützung von Arbeitsmöglichkeiten in der Psychiatrischen Klinik ermöglichte.

Herrn Dr. Dipl- Psych. R. Mergl danke ich besonders für seine kompetente und zuverlässige Hilfsbereitschaft, seine wertvolle fachlichen Ratschläge und Betreuung, die maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Mein Dank gilt an diese Stelle auch den psychiatrischen Patienten und gesunden Probanden, die sich für die manumotorischen Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie in der Psychiatrischen Klinik der LMU München freundlicherweise zur Verfügung gestellt haben.

Den Mitarbeitern der Psychiatrischen Klinik der LMU München danke ich für die Rekrutierung und Untersuchung der Patienten und Probanden, vor allem namentlich: Herrn PD Dr. med. Harald Hampel, PD Dr. med. Frank Padberg, Frau Dr. med. Katharina Bürger, Frau Dr. med. Susanne Stübner, Dr. med. Stefan Teipel, Herrn. Dipl- Psych. Thomas Nolde (Gedächtnissprechstunde der Psychiatrischen Klinik der LMU München). Herrn PD Dr. med. Georg Juckel, Herrn Dr. med. Oliver Pogarell, Dipl.- Psych. Andreas Schröter, Dr. Dipl-Math. Peter Tigges, Frau Dipl- Biol. Ursula Doniat (EEG – Abteilung).

Jan Feimer

Lebenslauf

Adresse: Jan Feimer
 Am Blütenanger 83
 80995 München
 e-Mail: Jfeimer@gmx.de

Persönliche Daten : Geburtsort : Hamadan, Iran
 Geburtstag: 28.02.1968
 Nationalität: deutsch
 Familienstand: ledig

Schulausbildung: 1974-1986 Grundschole und Gymnasium Abu Sina
 01/ 1986 Einreise nach Deutschland
 1988-1989 Studiumkolleg München

Studium: 06/ 1989 Immatrikulation an der LMU München
 07/ 1991 Physikum
 10 / 1995 Drittes Staatsexamen

Beruf: 11/1995- 05 /1997 AiP. Klinik Dr. Schindelbeck, Herrsching
 07/ 1997- 11/2002 Assistenzarzt Innere Medizin, Augsburg
 12 /2002 Facharztprüfung als Internist
 01.2003-09/2005 Lungenfachklinik Zusmarshausen
 28.06.05 Facharztprüfung als Pneumologe