

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Gedächtnis und Kognition
in Abhängigkeit von der
sonographisch bestimmten Weite
des zerebralen Ventrikelsystems
und des zerebralen
Flussvolumens**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von: Anita Müller
geb. am: 07.05.1975 in Marbach/Neckar

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung und Summary	3
2. Einleitung	5
Studienziel	12
3. Material und Methoden	15
1. Transkranielle Sonographie (TCS).....	15
2. Zerebrales Flussvolumen.....	16
3. CERAD-Testbatterie	18
4. Statistische Auswertung	19
4. Ergebnisse	20
Teilnehmer	20
Ventrikelweite	21
Flussvolumina	24
Vergleich zwischen Flussvolumina und den Ventrikelweiten	25
CERAD	27
Vergleich zwischen CERAD und den Ventrikelweiten	28
Vergleich zwischen CERAD und den Blutflussvolumina	29
5. Diskussion	30
Literaturverzeichnis.....	34
Danksagung.....	61
Lebenslauf	62

Anhang A

CERAD-Testbatterie im Einzelnen

1. Zusammenfassung und Summary

Die Erweiterung der inneren Liquorräume ist ein Maß für eine Hirnatrophie. Mit der transkraniellen Sonographie ist die Ventrikelweite messbar. Bei neurodegenerativen Erkrankungen kommt es zur Hirnatrophie, insbesondere bei verschiedenen Demenzen. Vaskuläre Demenzen zeigten ferner ein signifikant geringeres duplexsonographisch bestimmtes zerebrales Flussvolumen. Dies war bei Demenzen vom Alzheimer-Typ nicht der Fall.

Ziel dieser Studie war, bei gesunden Erwachsenen zu überprüfen, ob geringe kognitiv-mnestische Defizite mit einer sonographisch fassbaren Hirnatrophie und Änderungen der zerebralen Perfusion einhergehen.

Bei 500 neurologisch gesunden Probanden (50-65 Jahre; Median 56,87; 246 Männer, 254 Frauen) wurde mittels transkranieller Sonographie beidseits die Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel und des 3. Ventrikel bestimmt durch Ausmessung der orthogonalen Verbindungslinie zwischen den hyperechogenen Signalen des Ependyms. Durch extrakranielle Duplexsonographie wurde das globale Flussvolumen in beiden Arteriae carotides internae et vertebrales bestimmt und addiert. Kognitiv-mnestische Funktionen wurden durch die CERAD Testbatterie geprüft.

Bereits bei geringen Defiziten der höheren kortikalen Funktionen findet sich eine erhöhte Ventrikelweite als Maß für eine Atrophie des Hirnparenchyms, so dass dieser sonographische Befund als Frühzeichen für einen möglichen beginnenden oder leichten demenziellen Prozeß verwandt werden kann. Vor allem die Weite des 3. Ventrikel (Pearson Correlation $r = -,213$) und des linken Seitenventrikels ($r = -,170$) zeigen eine signifikante Korrelation z.B. zum Gesamtergebnis der CERAD Testbatterie (t-Test; $p < 0,01$)

Zudem zeigte sich eine deutliche Zunahme des Flussvolumens der Arteria carotis interna beidseits als auch des Gesamtblutflussvolumens bei zunehmender Erweiterung der beiden Vorderhörner der Seitenventrikel. Das erhöhte sonographisch bestimmte Flussvolumen könnte Hinweis sein für eine kompensatorische Hyperperfusion bei beginnender degenerativer Parenchyminvolution.

The enlargement of the cerebral ventricular width is an indicator for an atrophy of the brain. Sonographically the ventricular width is measurable. Neurodegenerative diseases are mostly combined with atrophy of the brain, especially in various kinds of dementias. Furthermore a significant lower cerebral blood flow volume can be seen at vascular dementias in contrast to Alzheimer's disease.

The aim of this study was to investigate in healthy adults if slightly cognitive deficits already are combined with sonographically educible atrophy of the brain and changes in the cerebral perfusion.

At 500 neurologically healthy people in the age of 50 up to 65 years (246 male, 254 female) measurements of the width of the anterior horns of the lateral ventricles as well as the width of the third ventricle were performed with transcranial sonography by measuring the distance between the hyperechogenic structures of the ependyma. By means of extracranial duplex sonography we determined the blood flow volume in the carotide and vertebral arteries of both sides and added them. Cognitive features were checked by the CERAD neuropsychological battery.

Already in people with mild cognitive impairment we found an enlargement of the ventricular width as a sign of atrophy of the brain. Therefore this sonographical finding could be an early sign for a beginning (resp. in mild form already existing) demential disorder. Especially the width of the third ventricle (Pearson Correlation $r = -.213$) and the left lateral ventricle ($r = -.170$) showed a significant correlation with e.g. the overall results of the CERAD battery (t-Test; $p < 0,01$).

Furthermore the cerebral blood flow volume of the internal carotid arteries and the global cerebral blood flow volume had a proportional increase with the expansion of the anterior horns of the lateral ventricles on both sides. The increased blood flow volume - performed by sonography - could be a sign of a compensating hyperperfusion in incipient degenerative involution of the parenchyma.

2. Einleitung

In den letzten hundert Jahren ist die Lebenserwartung in den industrialisierten Ländern beträchtlich gestiegen. Noch vor 100 Jahren konnte man damit rechnen, dass Männer das Alter von 44,8 Jahren erreichen, bzw. Frauen 48,3 Jahre alt werden. Bis 1998 dagegen haben sich diese Zahlen auf 74,4 bzw. 80,5 Jahre erhöht. Mit einer weiteren Zunahme um ca. 6 Jahre bis zum Jahr 2050 wird kalkuliert (Statistisches Bundesamt 2003). Dies ist vor allem auf die mit dem gestiegenen Lebensstandard verbundenen Verbesserungen in der Ernährung, der Hygiene und der medizinischen Versorgung zurückzuführen.

Ein Aspekt dieser Entwicklung ist das mit dem höheren Alter auch vermehrte Auftreten von sog. „Alterskrankheiten“, zu denen vor allem die Demenz zählt.

Demenz ist ein Überbegriff für eine Vielzahl von Erkrankungen. Allen Unterformen ist gemeinsam, dass sie zu einem über viele Jahre voranschreitenden Verlust der Geistes- und Verstandesfähigkeiten führen. Typisch ist eine Verschlechterung der Gedächtnisleistungen, des Denkvermögens, der Sprache und des praktischen Geschicks, ohne Trübung des Bewusstseins. Hinzu kommen nach längerer Erkrankungszeit auch Desorientiertheit und Persönlichkeitsveränderungen. Dieser geistige Abbau hat zur Folge, dass Menschen mit Demenz ihre alltäglichen Aufgaben nicht mehr ausführen können und so einer ständigen Betreuung bedürfen.

In Deutschland leiden unter einer Demenz etwa 1,2 Millionen Menschen. Die Tendenz ist steigend. Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, steigt mit dem Alter: zwischen 65 und 69 Jahren ist jeder Zwanzigste betroffen, zwischen 80 und 90 aber schon fast jeder Dritte. Es wird geschätzt, dass die Prävalenz sich alle 4 –5 Jahre verdoppelt. Jährlich treten mehr als 200.000 Neuerkrankungen auf.

Nach Vorausberechnungen der Bevölkerungsentwicklung wird die Zahl der Demenzkranken Jahr für Jahr zunehmen und sich bis zum Jahr 2050 auf mehr als zwei Millionen erhöhen, sofern kein Durchbruch in Prävention, Früherkennung und Therapie gelingt (Bickel 2000).

Von dem persönlichen Leid der Patienten und deren Angehörigen abgesehen, ist die steigende Zahl an Demenzpatienten auch mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden, bedingt durch die Ausgaben für die Pflege und medizinische Versorgung. Bereits jetzt entfallen etwa 60 % der Ausgaben aus der Pflegeversicherung auf die Versorgung von Demenzkranken. Insbesondere in den Pflegeheimen ist es in den letzten Jahren zu einem Anstieg der

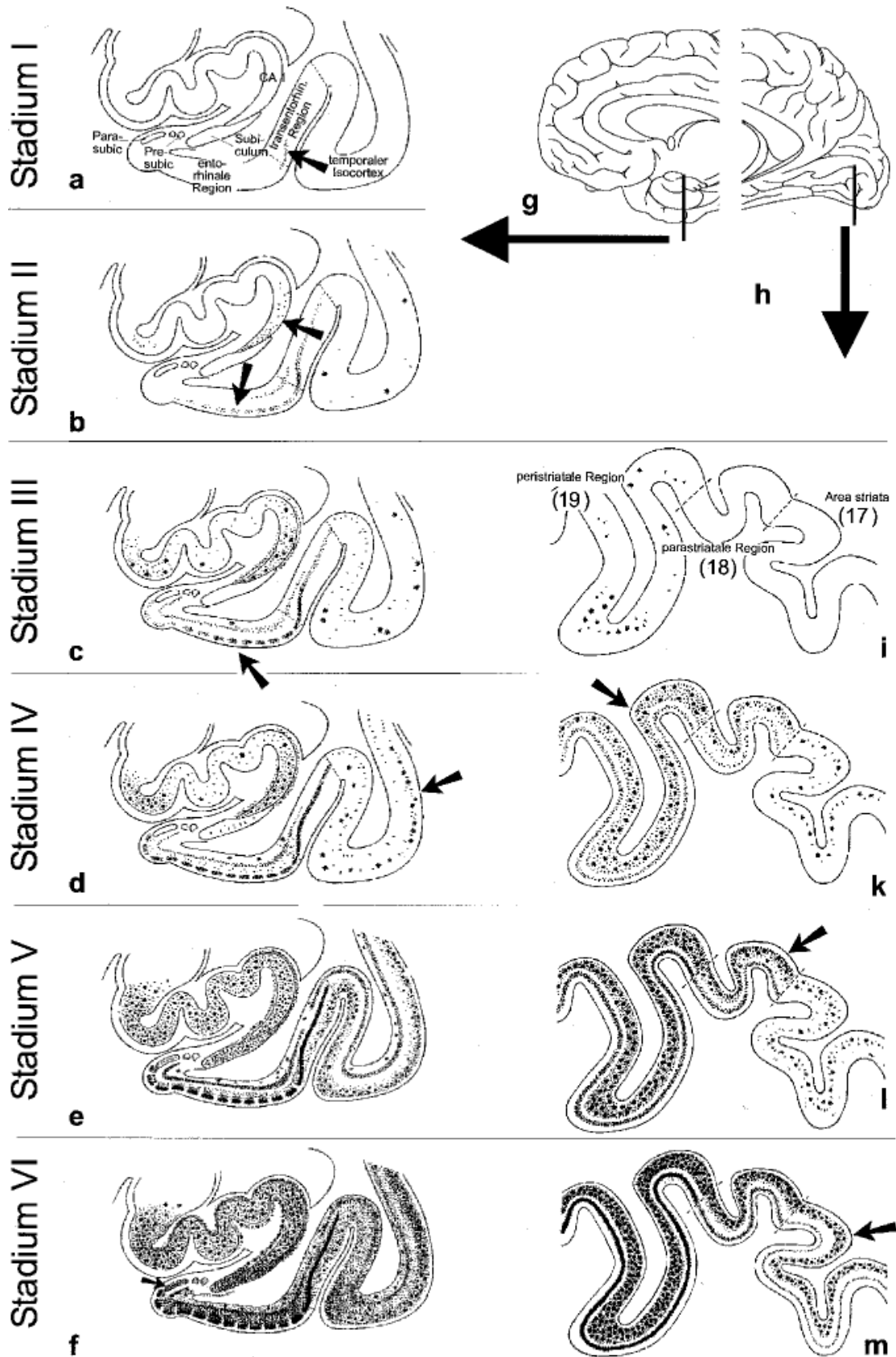
demenzerkrankten Bewohner gekommen mit einem Anteil von bis zu 70 % (Stoppe et al. 2003).

Häufigste Ursache einer Demenz ist in den westlichen Ländern die **Alzheimer-Krankheit** mit einem Anteil von ca. zwei Dritteln der Krankheitsfälle.

Klinisch sind die ersten Symptome, die der Patient zeigt oftmals Gedächtnisprobleme (Hopf et al. 2002), wobei der unmittelbare Abruf von neuen Informationen lange erhalten ist. Problematisch ist im Anfangsstadium das verzögerte Abrufen neu erworbener Gedächtnisinhalte. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können auch früher erworbene Gedächtnisinhalte nicht mehr abgerufen werden und das Allgemeinwissen geht zunehmend verloren. Die Sprache wird inhaltsarm bis die Patienten im späten Verlauf ihre Sprache vollends verlieren und mutistisch werden. Die Frontalhirnfunktionen bleiben anfangs relativ verschont. Über den gesamten Krankheitsverlauf gesehen können die Patienten jedoch auffällig werden durch Apathie und Erregtheit, gedrückte Stimmung, Reizbarkeit und Wahnvorstellungen, insbesondere Verfolgungswahn. Die Patienten werden zunehmend gangunsicher und es stellt sich eine Inkontinenz ein, bis sie letzten Endes in einen Zustand des akinetischen Mutismus kommen.

Pathologisch wird die Erkrankung nach Braak et. al (1999) in je zwei transentorhinale (I und II), limbische (III und IV) und neokortikale (V und VI) Stadien eingeteilt.

Transentorhinale Stadien	Stadium I	Erste neurofibrilläre Veränderungen innerhalb der Hirnrinde → hauptsächlich im anteromedialen Bereich des Temporallappens, und zwar in der Regio transentorhinalis. Subkortikal erste Veränderungen in den Kerngebieten des basalen Vorderhirns, in der Amygdala und in Teilen der Raphekerne.
	Stadium II	Ausdehnung auf die entorhinale Region. Teile des ersten Ammonshornsektors sind mitbetroffen.
Limbische Stadien	Stadium III	Neurofibrilläre Veränderungen auch in den tiefen Schichten der entorhinalen Region. Erste neuritische Plaques im basalen temporalen Neokortex
	Stadium IV	Deutliche Ausbreitung der neurofibrillären Veränderungen auf die Assoziationsfelder des Neokortex. Befall noch ungleichmäßig
Neokortikale Stadien	Stadium V	Neurofibrilläre Veränderungen in nahezu allen Teilbereichen des Neokortex, ausgespart sind noch die Primärgebiete. Der Hirnstamm zeigt erste intraneuronale Ablagerungen in der Substantia nigra
	Stadium VI	Auch die Primärgebiete des Neokortex weisen pathologische Ablagerungen auf.



Stadieneinteilung der Ausbreitung der Alzheimer-Neurofibrillenveränderungen und der Neuropilfäden nach Braak

a – g → Schnitt des medialen Temporallappens. Regio entorhinalis einschließlich der vorderen Anteile der Hippocampusregion

h – m → okzipitaler Kortex mit den Areae 17, 18 und 19

(Quelle: „Der Pathologe“ 3 – 2005)

Korrelat des dementiellen Prozesses sind im wesentlichen Atrophien der dendritischen Fortsätze in Folge apoptotischer und weiterer neurodegenerativer Prozesse. Eine besondere Rolle spielt die Ansammlung von Amyloid in Plaques in Folge der pathologischen Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) durch (vor allem β - und γ -)Sekretasen. Ein weiterer Pathomechanismus, der jedoch möglicherweise weniger spezifisch für die Alzheimer-Erkrankung ist, ist die Überphosphorylierung von Tau-Protein. Da pathologisches Tau seine Bindungsfähigkeit an die Mikrotubuli, den Stützen des Zytoskeletts und Funktionsträgern des axonalen Transportes, verliert, kommt es zur neuronalen Degeneration. Durch den fortschreitenden Verlust von Synapsen und Nervenzellen kommt es zu Unterbrechungen kortikokortikaler, limbischer und kortikosubkortikaler Verbindungen. Abhängige Neurotransmittersysteme verlieren ihre Funktionsfähigkeit, insbesondere das cholinerge Vorderhirnsystem, das eine wichtige Rolle für die Kognition hat, aber auch serotonerge, noradrenerge und Neuropeptidsysteme, die komplexe biochemische Störungen hervorrufen (Gsell et al. 1996).

Insgesamt deutet jedoch vieles auf ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen hin, an dem als weitere Pathomechanismen die Entstehung „freier Radikale“ und auch Störungen des Aminosäurestoffwechsels beteiligt sind.

Risikofaktoren für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz sind neben höherem Lebensalter eine familiäre Belastung (Lautenschlager et al. 1996). Wichtigster Vulnerabilitätsfaktor für die häufige sporadische Form ist der ApoE-Genotyp (Michikawa 2003). Die Anwesenheit eines ApoE- ϵ 4-Allels, welches auf dem Chromosom 19 lokalisiert ist, erhöht das relative Risiko für eine Alzheimer-Demenz auf das 3fache bei Hetero- bzw. 15fache bei Homozygoten. Weitere Risikofaktoren sind Schädel-Hirn-Traumen (Guo et al. 2000), erhöhte Homozysteinspiegel (Seshadri et al. 2002) und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Gorelick 2004).

Nach dem M. Alzheimer ist die **Lewy-Body-Demenz** die zweithäufigste Form einer neurodegenerativen Demenz (Stoppe et al. 2003). Als Lewy-Bodies werden pathologische Ablagerungen des veränderten und fehlgefalteten Hirnproteins α -Synuclein bezeichnet (Jellinger 2005). Die physiologische Funktion von α -Synuclein ist nicht eindeutig geklärt, es scheint jedoch in der Produktion präsynaptischer Vesikel eine wichtige Rolle zu spielen (Mosimann et al. 2003).

Klinisch äußert sich diese Erkrankung in kognitiven Fluktuationen, die ein frühzeitiges und markantes Symptom darstellen. Ebenfalls zu Beginn der Erkrankung setzen häufig

neuropsychiatrische Symptome wie z.B. Wahnvorstellungen, Depression, Angst oder Schlafstörungen ein, in > 70% werden bleibende visuelle Halluzinationen beschrieben (Ballard et al. 1999). Zusätzliche Kennzeichen, die in ca. 30 % d.F. auftreten, sind Fallneigung und Synkopen. Häufig wird auch ein Parkinson-Syndrom beobachtet, da beide „Erkrankungen“ dieselbe Pathologie - Lewy-Bodies - innehaben. (McKeith 2007)

Die **frontotemporale Demenz** stellt die dritthäufigste Demenzursache nach Alzheimer- und Lewy-Körper-Krankheit dar (Stoppe et al. 2003). Sie ist eine Form des fortschreitenden intellektuellen Abbaus, die bei umschriebenen atrophischen Prozessen des Frontallappens und/oder des Temporallappens entsteht, und bei der Veränderungen der Persönlichkeit, des Sozialverhaltens, des Antriebs und der Sprache im Vordergrund der Symptomatik stehen (Greck et al. 2000).

Alzheimer-Demenz (AD), Demenz vom Lewy-Körper-Typ (LBD) und die frontotemporale Demenz (FTD) werden den neurodegenerativen Erkrankungen zugeordnet. Rein **vaskuläre Demenzen** machen unter allen Demenzformen maximal 10 % aus und sind in ihrer Häufigkeit tendenziell rückläufig. Diese Form der Demenz wird durch viele kleine, z.T. unbemerkte Schlaganfälle verursacht. Das Bild ist typischerweise geprägt durch einen plötzlichen Beginn, eine schubförmige Progredienz und fokalneurologische Defizite (Stoppe et al. 2003). Die Risikofaktoren entsprechen denen anderer Gefäßerkrankungen: erhöhte Blutfette (Cholesterin), Rauchen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus (Gorelick 1997).

Mischdemenzen zwischen Alzheimer-Typ und den vaskulären Demenzen sind häufig.

Neben den neurodegenerativen Erkrankungen entstehen Demenzen auch als **Symptom potentiell behandelbarer Erkrankungen**, wie bei viralen oder bakteriellen Enzephalitiden oder als Folge metabolischer oder endokrinologischer Ursachen. Hierzu gehören z.B. verschiedene Hypovitaminosen und Schilddrüsendysfunktionen. Kausal therapierbare Demenzen entstehen auch bei Hirntumoren, insbesondere solchen, die frontale und temporale Hirnabschnitte betreffen, und beim Normaldruckhydrozephalus, dessen Klinik klassischerweise gekennzeichnet ist durch Gangataxie, Demenz und Harninkontinenz. Toxische Ursachen umfassen Medikamente, hier besonders Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva oder Antikonvulsiva, sowie die alkoholische Demenz (= Wernicke-Kosakow-Syndrom), bei der die Patienten im klassischen Falle eine Trias mit Gangataxie, Augenmotilitätsstörungen und Verwirrtheit zeigen. Letztere wandelt sich im Verlauf zu einer Amnesie oder einer subkortikalen Demenz. Histologisch finden sich petechiale Blutungen, die vor allem dienzephal und Hirnstammstrukturen betreffen. Die eigentliche Ursache ist ein

Mangel an Vitamin B1. Dementsprechend kann man durch Substitution des entsprechenden Vitamins eine Besserung erreichen, wenn die Therapie frühzeitig beginnt.

Prionkrankheiten und die HIV-Enzephalopathie stellen Sonderformen der infektiös bedingten Demenzen dar, die jedoch nicht kausal behandelbar sind.

Die Diagnostik bei allen Formen von Demenzen umfasst eine Vielzahl von psychometrischen Tests, um die kognitiven Defizite zu qualifizieren und zu quantifizieren.

Daneben kommen bildgebende Verfahren zum Einsatz, die strukturelle Veränderungen bei sekundären Demenzen zeigen können. Hierzu zählt in erster Linie Computer- und Kernspintomographie (CCT und MRT). Funktionell bildgebende Verfahren sind Schnittbildverfahren, die es erlauben, am lebenden Menschen die Aktivität umschriebener Hirnareale darzustellen. Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Single-photon-emission-computed tomography (SPECT) und funktionelle MRT (fMRT) haben gemeinsam, dass sie indirekt aus der Messung der Durchblutung oder des Stoffwechsels auf die neuronale Aktivität schließen können. So wurde in PET-Studien ein Zusammenhang zwischen dem lokalen cerebralen Glukosemetabolismus und entsprechenden kognitiven Funktionen, wie z.B. der Sprache, gefunden. Da die graue Substanz eine hohe Glukoseutilisation aufweist, gehen hirnorganische Grunderkrankungen zumeist mit einem Glukosehypometabolismus einher. Durch die unterschiedlichen Atrophie-Lokalisationen bei den verschiedenen Demenzformen kann diese Untersuchung zur Differenzierung der Demenzen heranziehen. Nach einer Studie von Herholz et al. (2002) erreicht die PET eine Sensitivität und Spezifität von ca. 93 % in der Diagnose der beginnenden AD. Bei der SPECT handelt es sich wie bei der PET um ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren. Dabei erlaubt die SPECT eine qualitative und semiquantitative Aussage über Blutfluss sowie Stoffwechsel definierter Hirnregionen. Die Hypoperfusion spiegelt den Hypometabolismus in den durch die verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen beteiligten Gehirnarealen wider. Eine symmetrische bi-parieto-temporale Minderperfusion hat eine hohe diagnostische Relevanz bei der Alzheimer-Erkrankung, kann jedoch auch bei anderen Demenz-Formen auftreten (Postiglione et al 1993). Bei gleichem klinischem Einsatzbereich ist PET der SPECT im direkten Vergleich überlegen (Herholz et al 2002). Bei der fMRT wird der regionale Blutfluss (rCBF = regional cerebral blood flow) durch das andersartige magnetische Verhalten von desoxygeniertem Hämoglobin und oxygeniertem Hämoglobin (HbO₂) dargestellt. Im Gegensatz zu den anderen beiden Verfahren (PET, SPECT) wird der Patient hier keiner radioaktiven Substanz ausgesetzt.

Der cerebrale Blutfluss, bzw. das cerebrale Blutflussvolumen lässt sich auch duplexsonographisch messen bzw. berechnen. Eine Studie von Scheel et al. (2000), in der bei 78 gesunden Probanden im Alter zwischen 20 und 85 Jahren mittels transcranieller Sonographie (TCS) die Blutflussgeschwindigkeit in den extracraniellen hirnversorgenden Arterien [A.carotis interna (ACI), A. carotis externa (ACE), A. carotis communis (ACC) und A. vertebralis (AV)] bestimmt wurde, hat gezeigt, dass bereits im normalen Alterungsprozess die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit abnimmt; damit einhergehend nahm das cerebrale Blutflussvolumen durchschnittlich mit jedem Lebensjahr um ca. 3 ml/min ab.

Vergleicht man dagegen gesunde Probanden mit altersentsprechenden Probanden welche an einer Alzheimer- oder vasculären Demenz bereits erkrankt sind, so stellt man fest, dass bei den demenzerkrankten Personen die Blutflussgeschwindigkeit signifikant reduziert war, zwischen den beiden Demenzformen selbst jedoch kein wesentlicher Unterschied besteht (Schreiber et al. 2005).

Liquordiagnostisch sind reduzierte β -Amyloid- bei erhöhten Taukonzentrationen im Liquor charakteristisch. Das β -Amyloid und das Tau-Protein sind Hauptbestandteile der bei der AD histologisch nachweisbaren neuritischen Plaques (und der ebenfalls für die AD charakteristischen neurofibrillären Bündel). Neuritische Plaques sind charakterisiert durch einen zentralen Amyloidkern, der von zahlreichen aufgetriebenen neuritischen Fortsätzen umgeben ist. In der Umgebung dieser Plaques findet sich meist auch eine ausgeprägte Mikroglia proliferation und –aktivierung) Neuritische Plaques und neurofibrilläre Bündel sind bei der AD mit den atrophischen Veränderungen u.a. des Temporallappens korreliert. Eine Erhöhung des Phospho-Tau (Alzheimer-Tau, das übermäßig mit Phosphatgruppen beladen ist), findet sich bereits in Vorstadien der Alzheimer-Erkrankung. Menschen mit leichten kognitiven Defiziten und erhöhten Phospho-Tau-Konzentrationen im Liquor haben ein gesteigertes Risiko, im weiteren Verlauf an Alzheimer zu erkranken.

*Eine ursächlich wirksame Therapie steht zum jetzigen Zeitpunkt weder für die AD als auch für die anderen, häufigen Demenzformen zur Verfügung. **Pharmakotherapeutisch stehen mit dem Ziel der Hinauszögerung der Defizite Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) und der NMDA-Antagonist Memantine zur Verfügung, die bei leichter und mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ und bei vaskulären Demenzen eingesetzt werden.***

Begleiterscheinungen wie Depression, Schlafstörungen, Unruhe, Angst oder auch Aggressivität können gezielt symptomatisch behandelt werden. Nichtmedikamentöse

Therapieoptionen bestehen in speziellen Trainingsprogrammen, der individuellen Hilfsmittelversorgung und der Schulung und Betreuung von Angehörigen.

Viel versprechend sind auch aktuelle Studien zur Impfung gegen Alzheimer (Hock et al 2005): Eine Multicenter-Studie mit aktiver Immunisierung bereits an Alzheimer-Demenz erkrankter Personen musste im Jahre 2000 zwar aufgrund Nebenwirkungen im Sinne einer Meningoencephalitis bei 6 % der geimpften Probanden abgebrochen werden, es zeigte sich jedoch bei dem follow-up der bereits in die Studie einbezogenen Personen ein deutlich besseres Outcome bezüglich der Kognition bei Patienten mit hohem Antikörper-Titer verglichen mit Patienten, welche Placebo erhalten hatten. Bezüglich des Hippocampus-Volumens als frühzeitiger Marker einer beginnenden Demenz konnte mittels MRT ebenfalls eine interessante Beobachtung gemacht werden. Hat sich im ersten Jahr der Nachbeobachtung das Volumen noch wesentlich stärker reduziert als bei der nicht geimpften Kontrollgruppe, so konnte im zweiten Jahr eine Erholung bis hin zum Ausgangswert beobachtet werden, so dass diskutiert wird, ob durch die Antikörper gegen β -Amyloid-assoziierte Epitope primär die bereits bestehenden Amyloid-Plaques zerstört und damit das Volumen des Hippocampus noch stärker reduziert wird und als zweite Phase ein struktureller Wiederaufbau vonstatten geht.

Studienziel

Querschnittsuntersuchungen haben ergeben, dass sich bei Demenzpatienten die Volumina des Gehirns im Gesamten und des Hippocampus und Temporallappen im Einzelnen mit zunehmender Krankheitsschwere vermindern (Jack et al. 1997; Stout et al. 1996). Vor allem die Atrophie des Hippocampus scheint sich bei einer Alzheimer-Erkrankung schon in einem sehr frühen Stadium zu manifestieren. So konnten Lehericy et al. (1994) in einer MRT-Studie mit Probanden mit geringem kognitiven Defizit (MMS > 21), moderatem Defizit (MMS 10 – 21) und einer gesunden Kontrollgruppe zeigen, dass bereits bei der Gruppe mit geringen kognitiven Defiziten das Volumen der Hippocampusregion im Schnitt um 25 % geringer ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Der Abbau des Hirnparenchyms lässt sich über die konsekutive Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume verfolgen. Die Weite der Ventrikel lässt sich messen und quantifizieren und korreliert gut mit dem Maß der Hirnatrophie (Slansky et al. 1995).

Seit der Entwicklung neuer Technologien – z.B. kraniale Computertomographie (CCT) und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) – ist es möglich, diese unspezifischen Zeichen einer Demenz bildlich darzustellen.

Der eine Aspekt bei der bildgebenden Diagnostik ist die Darstellung des verminderten Hirnvolumen zum Zeitpunkt der Untersuchung, zum anderen aber auch der Nachweis einer Progredienz der Aufweitung der Ventrikel in Verlaufsuntersuchungen über einen längeren Zeitraum. Nach Fox et al. (1999) ist auch bei dem „normalen“ Alterungsprozess ein gewisses Ausmaß – jedoch wesentlich geringer – an Atrophie gegeben. Liegt die Atrophierate in Verlaufsuntersuchungen bei Alzheimer-Patienten im Schnitt bei 2,4 % pro Jahr, so ist sie bei physiologischem Abbau nur bei 0,4 % pro Jahr.

Auch wenn mittels CCT und MRT diese pathologischen cerebralen Veränderungen bereits in frühen Stadien der Erkrankung dargestellt werden können (Fox et al. 1996), sind dies keine optimalen Screeningverfahren, welche z.B. bei allen Personen ab einem bestimmten Alter durchgeführt werden könnten. Dies würde zum einen die vorhandene Kapazität sprengen, zum andern auch eine Kostenexplosion im Gesundheitswesen verursachen, ganz abgesehen von der Strahlenbelastung durch das CCT.

Eine sehr gute Korrelation in der Ausmessung der Ventrikelweite zeigte sich bereits früher zwischen MRT und transkranialer Sonographie (TCS) (Yaldizli et al. 2006). Mittels TCS gelingt die valide Darstellung von Teilen des Gehirnes; insbesondere die des Hirnstamms, des Ventrikelsystems, der Stammganglien und Teile des Marklagers und der Großhirnrinde, sowohl bei Gesunden als auch bei einer Reihe von Hirnerkrankungen. (Behnke et al. 2002; Berg et al. 2001; Mueller et al. 2008, Stolz et al. 1999).

Eine frühzeitige Diagnosestellung ist für den einzelnen Patienten entscheidend, um die Möglichkeit zu haben, seine Zukunft noch mitzugestalten, führt die Demenz doch im Großteil der Fälle zu einem progredienten Verlust der Unabhängigkeit und Persönlichkeit. Zudem hat sich gezeigt, dass die momentan verfügbaren Medikamente im Frühstadium der Erkrankung noch den größten Effekt zeigen.

Die Bedeutung einer sogar präklinischen Diagnosestellung konnte durch eine Studie belegt werden, in der sich zeigte, dass bereits 2 bis 5 Jahre vor der Manifestation einer Alzheimererkrankung bereits geringe kognitive Defizite vorhanden sind (Touchon et al. 1999). Ein Screeningverfahren, bei dem bereits in diesem Stadium Personen herausgefiltert werden könnten, könnte dazu dienen, diese Personen frühzeitig einer ausgiebigen neurologischen Untersuchung zuzuführen, um zum einen kausal therapierbare Ursachen, wie z.B. Stoffwechselveränderungen, herausfinden, behandeln und somit die Manifestation einer Demenz verhindern zu können. Zum anderen könnten die Patienten, bei denen sich tatsächlich die Entwicklung einer Demenz abzeichnet, frühzeitig medikamentös therapiert und damit ihr

Krankheitsverlauf hinausgezögert werden. Bei Etablierung der Impfung gegen Alzheimer könnte man einen Krankheitsausbruch evtl. sogar gänzlich verhindern.

Die Durchführung der TCS ist nicht invasiv, kostengünstig, benötigt keinen großen Zeitaufwand, ist mobil einsetzbar, beliebig wiederholbar und völlig unschädlich für den Patienten, somit würde diese Untersuchungsmethode die Voraussetzungen für ein Screening-Verfahren erfüllen.

Ziel dieser Studie war es, zu überprüfen, ob bereits bei gesunden Erwachsenen mit geringen kognitiv-mnestischen Defiziten sonographisch eine Hirnatrophie (gemessen sonographisch anhand der Ventrikelweite) und Änderung der zerebralen Perfusion darstellbar ist.

3. Material und Methoden

In die Studie eingeschlossen wurden 500 Probanden im Alter zwischen 50 und 65 Jahren ohne bekannte neurologische Vorerkrankungen. Das Kollektiv setzte sich aus Männern und Frauen zusammen, die v.a. durch die Kooperation mit 2 lokalen Großunternehmen gewonnen werden konnten. Zudem haben die bereits gewonnenen Probanden durch Verteilung von Handzetteln für eine Bekanntmachung der Studie gesorgt.

Bei jedem einzelnen Probanden wurden nach einer Aufklärung und Einverständniserklärung 2 Untersuchungen durchgeführt, die im Folgenden näher erläutert werden. Zusätzlich mussten sie einen Anamnesebogen ausfüllen.

1. Transkranielle Sonographie (TCS)

Mittels B-mode-Sonographie lässt sich durch das temporale Knochenfenster unter anderem die Ventrikel Ebene mit III. Ventrikel, den Vorderhörnern der Seitenventrikel und dem Septum pellucidum darstellen.

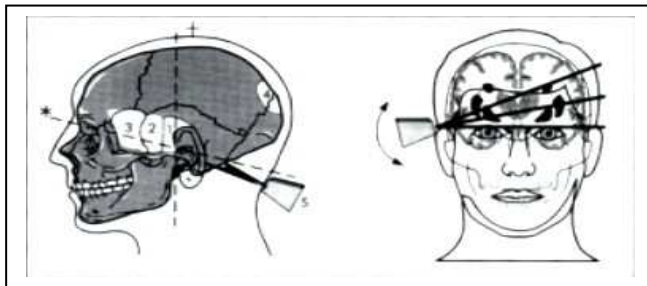


Abbildung 1 Schematische Darstellung des temporalen Knochenfensters (aus: Bogdahn, „Echosignalverstärker und transkranielle Farbduplex-Sonographie“ Blackwell Wiss.-Verlag 1998)

- 1 = hinteres temporales Knochenfenster
- 2 = mittleres temporales Knochenfenster
- 3 = vorderes temporales Knochenfenster
- 4 = okzipitales Schallfenster
- 5 = nuchales Schallfenster

Das temporale Knochenfenster liegt im Bereich der Temporalschuppe, oberhalb des Os zygomaticum und unterhalb der Linea temporalis inferior. Hier liegen die Kompaktknochenlamellen der Tabulae interna und externa ohne Spongiosa aneinander. Es resultiert eine Dicke von weniger als 2 mm (Berg et al. 2002).

Verwendet wurde das Duplexsonographiegerät Sonoline Elegra der Firma Siemens mit niedrigfrequenten 2,5 MHz-Sonden zur transkraniellen Beschallung. Es wurde eine Tiefeneinstellung von 16 cm und eine dynamic range von 45 – 50 dB gewählt.

Die TCS wurde am liegenden Patienten mit leicht erhöhtem Oberkörper durchgeführt. Die sonographische Darstellung durch das Knochenfenster wurde in der Axialebene, parallel zur Orbitomeatallinie mit der Darstellung des mesencephalen Hirnstamms begonnen. Der

Hirnstamm zeigt sich als schwach echogene, schmetterlingsförmige Struktur, welche durch die Hirnstammraphe, ein hyperechogenes Mittelliniensignal, geteilt wird. Am dorsalen Ende ist der Aquädukt hyperechogen erkennbar. Den Übergang in den III. Ventrikel kann man darstellen, indem man die Schallebene leicht nach kranial schwenkt. Die Messungen wurden in der Schallebene durchgeführt, in der beide Vorderhörner der Seitenventrikel und auch der dritte Ventrikel dargestellt waren. Somit konnte verhindert werden, dass die hyperechogenen Ependymstrukturen, die die Begrenzung der cella media bilden, als Frontalhörner fehlinterpretiert wurden (Behnke et al. 2002)

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die anatomischen Strukturen im Ultraschallbild und die verwendeten Messlinien.

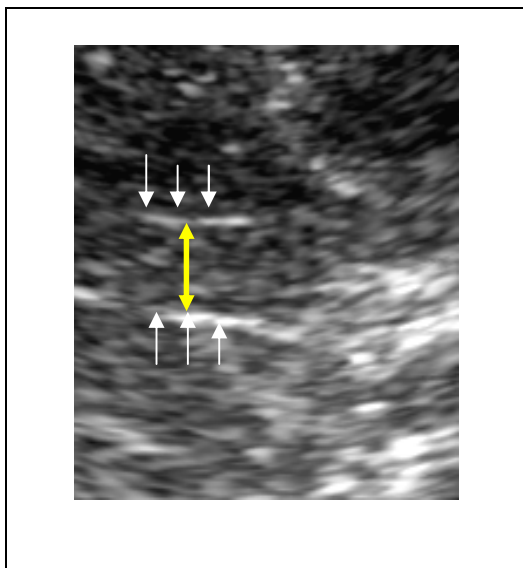


Abbildung 2 – Orthogonal getroffener 3. Ventrikel

Die Begrenzungslinien (f) des 3. Ventrikels stellen sich als hyperechogene Bänder/Zonen dar, zwischen denen der Liquor hypoechogen erscheint.

Die mit (g) gekennzeichnete Weite entspricht der Ventrikelweite.

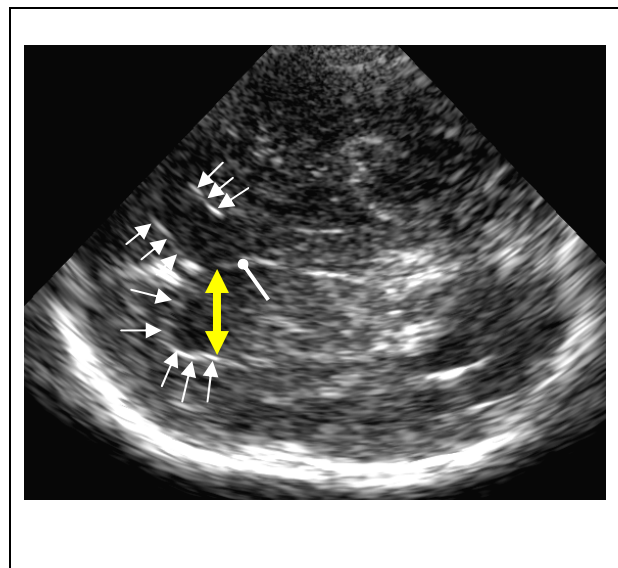


Abbildung 3 – Darstellung der Seitenventrikel

Die Seitenventrikel sind begrenzt durch (h); die Ventrikelweite (i) wurde als Distanz zwischen Septum pellucidum (j) und Ventrikelwand gemessen.

2. Zerebrales Flussvolumen

Außer der sonographischen Ausmessung der Ventrikelräume wurde auch das zerebrale Flussvolumen mittels farbkodierter Duplex-Sonographie bestimmt. Die notwendigen Messungen der Flussgeschwindigkeiten erfolgten mit einer Sendefrequenz von 5 MHz.

Beidseitig wurde sowohl die Arteria cerebri interna (ACI) als auch die Arteria vertebralis (AV) am Hals im Längsschnitt über einen mindestens 2 cm langen geraden Abschnitt dargestellt und vermessen. Für die Ausmessung des Flussvolumens der ACI wählten wir einen Gefäßabschnitt 1 – 2 cm distal der Carotisbifurkation bei einer Kopfdrehung von ca. 10° zur kontralateralen Seite. Das

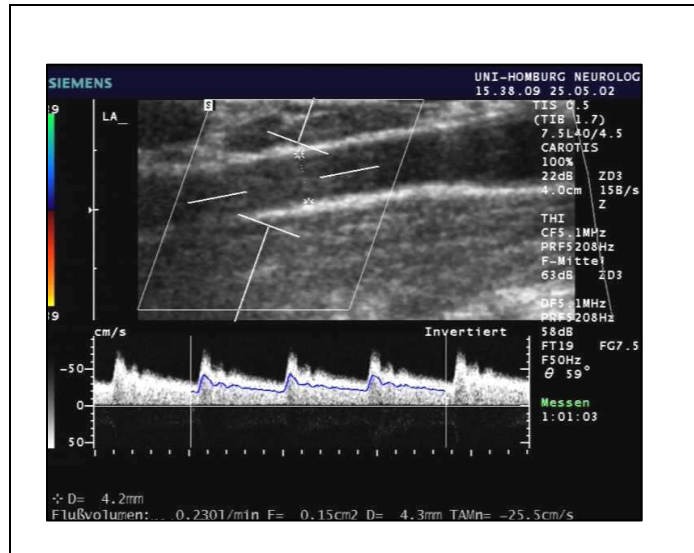


Abbildung 4 – Messung der A. carotis interna

Oberer Anteil des Bildes: Sample volume in der A. carotis interna, zudem die Messpunkte zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers.

Unterer Anteil: Profil der Blutflussgeschwindigkeit

Das Flussvolumen der AV wurde zentral in dem Gefäßabschnitt zwischen den Querfortsätzen des 4. und 5. HWK bei einer Kopfdrehung von 25 – 40° gemessen. Das Blutflussvolumen (FV) der einzelnen Gefäße errechnet sich jeweils aus dem Produkt der mittleren Flussgeschwindigkeit (V mean) und dem Gefäßquerschnitt (A).

$$FV = V \text{ mean} * A$$

$$FV = V \text{ mean} * [(d/2)^2 * \pi]$$

Alle 4 Gefäße zusammengerechnet ergibt das Gesamtflussvolumen. Um eine genauestmögliche Messung der Gefäßquerschnitte zu erhalten wurde diese in einem vergrößerten B-Mode-Bild gemessen, indem eine zum Lumen senkrecht stehende „Linie“ zwischen die beiden Gefäßintimaschichten gelegt wurde. Die mittlere Flussgeschwindigkeit wurde im selben Gefäßabschnitt zentral im Gefäß dopplersonographisch gemittelt über 3 Herzzyklen bestimmt.

Von einer Messung der Flussvolumina haben wir abgesehen, wenn aufgrund arteriosklerotischer Plauebildung das Gefäßlumen eingengt wurde.

3. CERAD-Testbatterie

Die CERAD-Testbatterie (**C**onsortium to **E**stablish a **R**egistry for **A**lzheimer's **D**isease) besteht aus 8 Untertests, und erfasst Hirnleistungen aus denjenigen Bereichen, in denen bei der Demenz vom Alzheimer-Typ spezifische kognitive Defizite beobachtet werden können, nämlich Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung. Die Tests werden im Folgenden einzeln dargestellt.

1. VERBALE FLÜSSIGKEIT

Der Proband ist aufgefordert, im Zeitraum von einer Minute so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Tiere.

2. BOSTON NAMING TEST

Dem Probanden werden 15 Objekte in Form von Strichzeichnungen vorgelegt, welche er bezeichnen soll. Je nach der Häufigkeit ihres Auftretens im täglichen Gebrauch sind aus der Kategorie „Häufig“, „Mittel“ und „Selten“ jeweils 5 Objekte dargestellt. Gezählt wird die Anzahl der spontan richtig bezeichneten Objekte

3. MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Der MMSE ist ein häufig praktizierter Test zur Erfassung des kognitiven Niveaus (Folstein et al. 1975). Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Prüfung der Orientierung, der Konzentrationsfähigkeit, der Merkfähigkeit, der Sprache und der konstruktiven Praxis. Im Gegensatz zu der original-MMSE ist in der CERAD-Testbatterie die Subtraktionsaufgabe „100 – 7“ durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „Preis“ ersetzt. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden.

4. WORTLISTE GEDÄCHTNIS

Dem Probanden werden nacheinander 10 gedruckte Begriffe vorgelegt, die er laut vorlesen und im Anschluss aus dem Gedächtnis frei wiederholen soll. Nach dem gleichen Schema folgen 2 weitere Durchgänge, in denen die Begriffe in anderer Reihenfolge vorgelegt werden. Es werden die Anzahl der aus dem Gedächtnis reproduzierten Begriffe gezählt. So können maximal in allen 3 Durchgängen zusammen 30 Punkte erzielt werden.

5. KONSTRUKTIVE PRAXIS

Es werden 4 gezeichnete Figuren steigender Komplexität (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) vorgelegt, die von dem Probanden möglichst genau

abgezeichnet werden sollen. Die Punktzahl wird nach Schwierigkeitsgrad der Figur verteilt (z.B. Kreis 2 Punkte, Würfel 4 Punkte) und ergibt in der Summe maximal 11.

6. WORTLISTE ABRUFEN

Es sollen die in Aufgabe 4 gelernten Begriffe erneut aus dem Gedächtnis frei abgerufen werden, ohne dass sie dem Probanden noch einmal vorliegen. Hierdurch wird geprüft, ob neu gelernte verbale Informationen über einen Zeitraum von einigen Minuten behalten werden können.

7. WIEDERERKENNEN

Erneut wird der Proband mit den 10 Begriffen aus Aufgabe 4 konfrontiert. Jedoch jetzt gemischt mit 10 neuen Begriffen. Er muss für jeden einzelnen Begriff entscheiden, ob es sich um einen schon bekannten (Aufgabe 4) oder neuen Begriff handelt. Gewertet werden die richtigen Zuordnungen. Es können maximal 20 Punkte erreicht werden.

8. KONSTRUKTIVE PRAXIS ABRUFEN

Zum Abschluss der CERAD-Testbatterie müssen noch einmal die gezeichneten Figuren von Aufgabe 5 aus dem Gedächtnis heraus reproduziert werden.

Die Gesamtpunktzahl der CERAD-Testbatterie ergibt sich aus der Summe der einzelnen Untertests.

Die in der CERAD-Testbatterie erzielten Punkte wurden mit den Ergebnissen der jeweiligen Ventrikelweite und des Blutflussvolumens in Korrelation gesetzt. Ebenfalls wurde überprüft, wie sich das Blutflussvolumen der Ventrikelweite gegenüber verhält. Der Untersucher der Ventrikelweite und des Blutflussvolumens war im Voraus nicht über das Abschneiden des Probanden bei der CERAD-Testbatterie informiert.

4. Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten waren normal verteilt und in Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Zur statistischen Auswertung wurden der T-Test und der Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen. Bei multiplen Gruppenvergleichen wurde eine Korrektur nach Bonferroni vorgenommen.

4. Ergebnisse

Teilnehmer

Die Studie wurde in der Zeit von Oktober 2001 bis April 2003 durchgeführt. Es nahmen 500 Probanden im Alter zwischen 50 und 65 Jahren (mittleres Alter $56,87 \pm 4,4$ Jahre) teil. Die Anzahl der Probanden teilte sich in 254 Frauen (mittleres Alter $57,20 \pm 4,4$ Jahre) und 246 Männer (mittleres Alter $56,5 \pm 4,4$ Jahre). Das Alter unterschied sich also in beiden Geschlechtsgruppen nicht wesentlich. Die anamnestischen Angaben aus dem Fragebogen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Keine Angaben (%)		Absolut	%
<u>Geschlecht</u>		<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich 	246 254	49,2 50,8
<u>Schulbildung</u>	2,2	<ul style="list-style-type: none"> • Schulabschluss • Berufsausbildung • Studium 	29 420 40	5,8 48 8
<u>Aktive Raucher</u>	3,6		81	16,2
<u>Alkoholkonsum</u>	21,2	<ul style="list-style-type: none"> • Kein • <20g/d • 20 – 49 g/d • ≥ 50 g/d 	255 53 69 17	51 10,6 13,8 3,4
<u>Familienanamnese</u>	4,2	<ul style="list-style-type: none"> • negativ • Demenz • Parkinson-Syndrom • Parkinsonsyndrom + Demenz • Depression 	443 20 12 2 2	88,6 4,0 2,4 0,4 0,4
<u>Händigkeit</u>	0,6	<ul style="list-style-type: none"> • Rechtshänder • Linkshänder • Beidhändig 	455 28 14	91 5,6 2,8
<u>Subjektive Gedächtnisstörungen</u>	5,2	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	349 125	69,8 25,0

Tabelle 1: Anamnestische Angaben

Ventrikelweite

Der 3. Ventrikel konnte bei 94 % der Probanden (n = 470) ausreichend dargestellt werden. Zur Darstellung der Vorderhörner der Seitenventrikel hatten links 88 % (n = 439) und rechts 81 % (n = 406) ein suffizientes transtemporales Knochenfenster.

Der Mittelwert lag bei dem 3. Ventrikel bei 3,99 mm mit einer Standardabweichung von 1,82. Die gemessenen Werte lagen zwischen 0,5 mm und 10,6 mm. Die Weite des linken Seitenventrikels reichte von 9,1 mm bis 29,1 mm bei einem Mittelwert von $17,5 \pm 2,92$ mm. Der rechte Seitenventrikel unterschied sich bei Werten von 8,9 mm bis 29,9 mm nur unwesentlich von dem linken Seitenventrikel. Hierbei betrug der Mittelwert $17,55 \pm 2,81$ mm.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
3. Ventrikel [mm]	470	0,50	10,60	3,99	1,81
Seitenventrikel links [mm]	439	9,10	29,10	17,51	2,92
Seitenventrikel rechts [mm]	406	8,90	29,90	17,55	2,81

Tabelle 2: Ventrikelweiten der Gesamtpopulation; SD = Standardabweichung

Unterteilt man die Gesamtpopulation nach Geschlechtern, so zeigt sich, dass Frauen im Vergleich zu den Männern signifikant kleinere Liquorräume haben.

	3. Ventrikel [mm]	SV links [mm]	SV rechts [mm]
Männer	4,47 \pm 2,00 n = 232	18,05 \pm 3,01 n = 224	18,05 \pm 2,93 n = 216
Frauen	3,53 \pm 1,49 n = 238	16,95 \pm 2,62 n = 215	16,88 \pm 2,52 n = 190
Signifikanz des Unterschiedes	p < .000	p < .000	p < .000

Tabelle 3: Ventrikelweiten im Geschlechtsvergleich (Mittelwert \pm SD), SV = Seitenventrikel

Um eine genauere Einteilung zu erzielen, wurden die Probanden ihrem Alter entsprechend in weitere Subgruppen eingeteilt. Es wurden die Altersgruppen 1.) unter 55 Jahren, 2.) 56 – 60 Jahre, 3.) > 60 Jahre gebildet. Schaut man sich die einzelnen Ventrikelweiten bei den verschiedenen Altersstufen an, so ist festzustellen, dass die Ventrikelweiten mit dem Alter korrelieren ($p < 0,01$)

	3. Ventrikel [mm] (Min. – Max.)	SV links [mm]	SV rechts [mm]
50 – 55 Jahre	$3,57 \pm 1,62$ (0,5 – 10,3) n = 211	$16,92 \pm 2,84$ (9,2 – 23,9) n = 205	$17,09 \pm 2,84$ (8,9 – 24,3) n = 201
56 – 60 Jahre	$4,27 \pm 1,85$ (1,3 – 10,6) n = 141	$17,78 \pm 3,04$ (9,7 – 27,5) n = 132	$17,81 \pm 3,05$ (9,6 – 29,9) n = 119
61 – 65 Jahre	$4,41 \pm 1,95$ (1,4 – 9,7) n = 118	$18,28 \pm 2,62$ (9,6 – 29,2) n = 86	$18,35 \pm 2,68$ (9,1 – 29,1) n = 102

Tabelle 4: Ventrikelweiten [Mittelwerte \pm SD; Spannweite in ()] verschiedener Altersgruppen

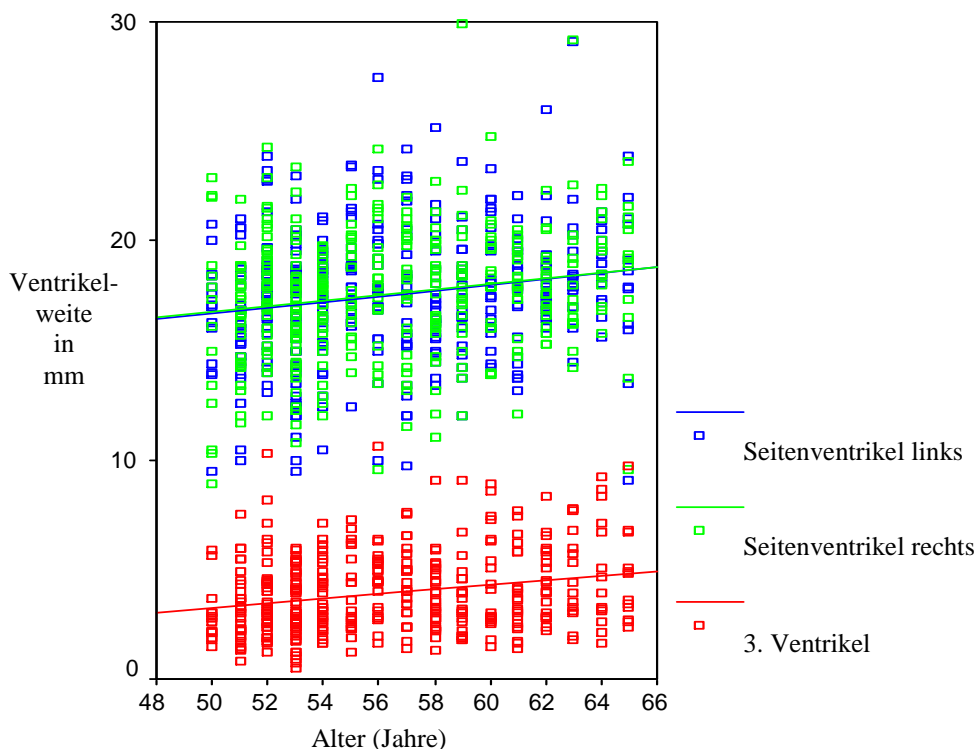


Abbildung 5: Mit steigendem Alter zunehmende Ventrikelweiten

Neben dem Alter nimmt auch der Alkoholkonsum Einfluss auf die Ventrikelweiten ($p < 0,01$). Diese Beobachtung konnte nicht nur bei dem 3. Ventrikel, sondern auch bei beiden Vorderhörnern der Seitenventrikel getroffen werden. Wobei berücksichtigt werden muss, dass 21,2 % der Gesamtpopulation keine Angaben zu ihrem Alkoholkonsum gemacht haben.

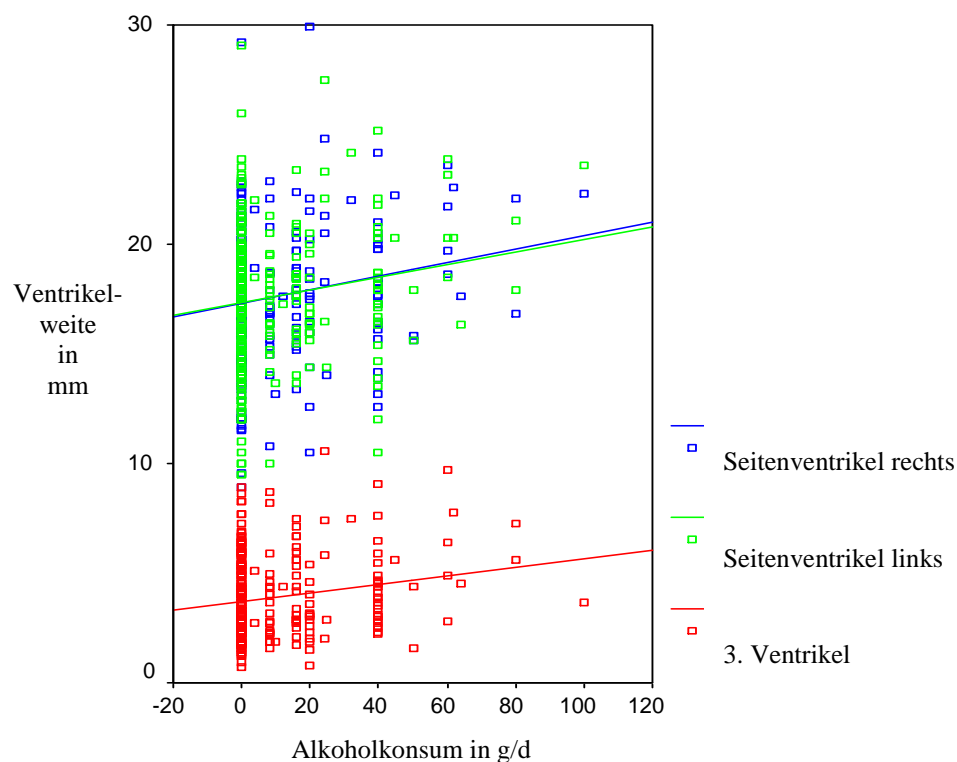


Abbildung 6: Korrelation zwischen absolutem Alkoholkonsum [g/d] und den Ventrikelweiten

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Ventrikelweiten und dem Zigarettenrauchen, Bildung, subjektiven Gedächtnisstörungen, Depressionen oder positiver Familienanamnese gefunden werden. Auch mit der neurologischen Untersuchung, die im Vorfeld der sonografischen Ausmessung stattgefunden hat, konnte keine Korrelation festgestellt werden, ebenso wenig mit der Händigkeit der Probanden.

Flussvolumina

Für die Darstellung der einzelnen Gefäße zur Berechnung der Flussvolumina zeigte sich, dass bei den einzelnen Probanden nicht alle Gefäße gleich gut darstellbar sind. Alle vier extrakranielle hirnversorgenden Arterien waren in 73 % d.F. (n = 367) suffizient untersuchbar, um das Flussvolumen zu bestimmen. Für die Gefäße einzeln gesehen lag die ausreichende Darstellbarkeit bei 83 % für die Carotiden und bei 85 % für die Vertebralarterien. Die Ergebnisse für die einzelnen Gefäße sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
ACI rechts [ml/min]	419	102	410	235,80	47,792
ACI links [ml/min]	417	79	410	228,94	47,277
A. vertebralis rechts [ml/min]	426	5	201	82,24	35,692
A. vertebralis links [ml/min]	427	7	256	94,32	41,214
Summe FV rechts [ml/min]	392	160	728	319,91	63,717
Summe FV links [ml/ min]	394	156	577	323,48	61,899
Summe FV [ml/min]	367	431	1005	644,71	92,748

Tabelle 5: Ergebnisse der Flussvolumina-Bestimmung; SD = Standardabweichung

Das Gesamtflussvolumen war bei Frauen signifikant geringer als bei Männern (T-test, $p = 0,015$). Dieser Gesamtunterschied liess sich bei Betrachtung hinsichtlich der einzelnen Gefäße auf die Unterschiede in den Aa. carotides zurückführen, da aufgrund der Korrektur für multiple Gruppenvergleiche (Korrektur nach Bonferroni) nur diese Signifikanzen ihren Signifikanzwert behielten.

	Männer	Frauen	Signifikanz
ACI re [ml/min]	243,89 ± 50,04 n = 200	228,42 ± 44,49 n = 219	0,001
ACI links [ml/min]	236,89 ± 48,2 n = 198	221,75 ± 45,34 n = 219	0,001
A.vert.re [ml/min]	79,74 ± 37 n = 203	84,51 ± 34,38 n = 223	0,169
A.vert.li [ml/min]	92,5 ± 39,97 n = 204	95,98 ± 42,35 n = 223	0,385
Σ re [ml/min]	324 ± 64,31 n = 184	316,19 ± 63,11 n = 208	0,087
Σ li [ml/min]	330,07 ± 62,3 n = 183	317,77 ± 61,12 n = 211	0,049
Σ ges [ml/min]	656,09 ± 97,22 n = 166	635,3 ± 88,02 n = 210	0,015

Tabelle 6: Geschlechtsunterschiede der Flussvolumina

Bezüglich des Alters konnte keine Korrelation gefunden werden zwischen dem Alter des Probanden und dem Blutflussvolumen, weder zu den einzelnen Gefäßen noch zu dem Gesamtflussvolumen. Auch zwischen Blutflussvolumen und Bildungsgrad, dem täglichen Alkoholkonsum, subjektiven Gedächtnisstörungen, Depressionen oder positiver Familienanamnese konnte keine Korrelation gefunden werden.

Vergleich zwischen Flussvolumina und den Ventrikelweiten

Vergleicht man die gemessenen Blutflussvolumina mit den Ventrikelweiten, so stellt man fest, dass eine signifikante ($p < 0,01$) Korrelation der Weite der Vorderhörner der Seitenventrikel zu den Flussvolumina der jeweils ipsilateralen ACI als auch zu dem Gesamtflussvolumen (beide ACI + beide AV) besteht. Zwischen der Weite des 3. Ventrikels und den einzelnen Flussvolumina als auch dem Gesamtflussvolumen besteht keine Korrelation.

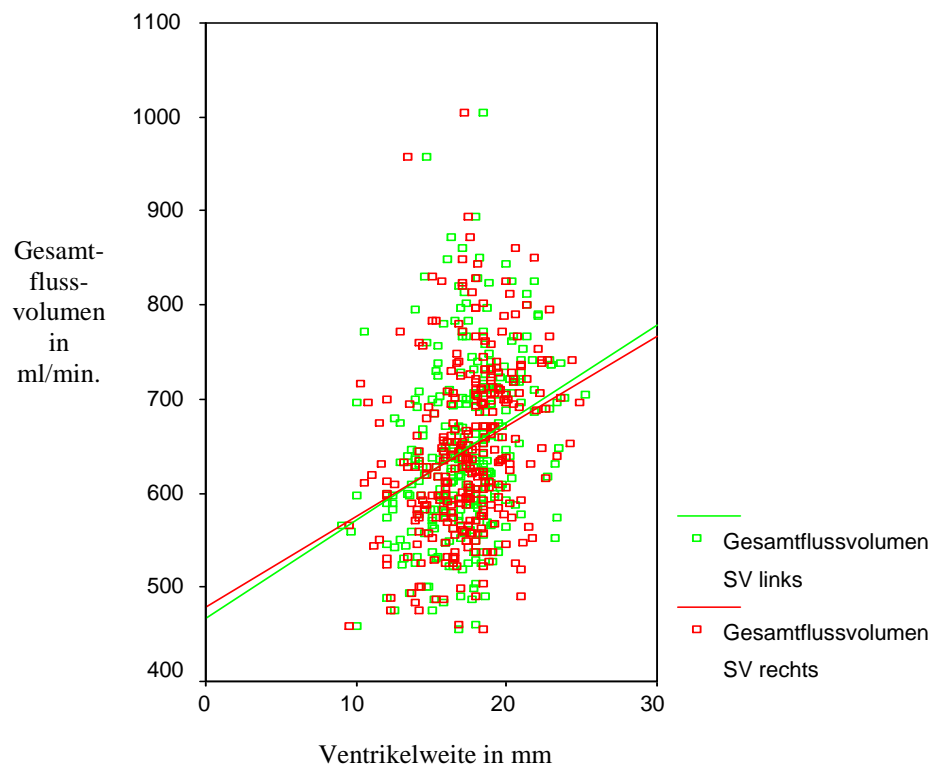


Abbildung 7: Korrelation zwischen Gesamtflussvolumen und Seitenventrikel links bzw. rechts

CERAD

Wie schon beschrieben besteht der CERAD aus einzelnen Untertests. Die jeweiligen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	N	Minimum	Maximum	Max. erreichbar	Mittelwert	SD
Verbale Flüssigkeit [Anzahl Tiernamen]	491	6	46	X	24,14	7,170
Boston Naming Test [Anzahl richtig erkannte Bilder]	491	8	15	15	14,14	1,181
MMSE [Punktzahl]	493	17	30	30	27,88	1,982
Wortliste Gedächtnis [Anzahl gemerkte Wörter]	489	9	29	30	20,48	3,762
Konstruktive Praxis [Punktzahl]	493	6	11	11	10,40	1,235
Wortliste Abrufen [Anzahl abgerufener Wörter]	489	0	10	10	7,20	1,664
Wiedererkennen richtig positiv [Anzahl der Wörter]	489	6	10	10	9,71	0,642
Wiedererkennen richtig negativ [Anzahl der Wörter]	489	7	10	10	9,92	0,329
Konstruktive Praxis Abrufen [Punktzahl]	491	2	14	14	9,80	2,872
CERAD Gesamtpunktzahl	482	96	168	146 + X	133,84	13,174

Tabelle 7: Ergebnisse der CERAD-Testbatterie

Überprüft man die CERAD – Ergebnisse auf Geschlechtsunterschiede oder Altersabhängigkeit, so findet man keine signifikanten Differenzen bei beiden Geschlechtern, jedoch zeigt sich mit zunehmendem Alter eine signifikante Abnahme ($p < 0,01$) der Leistungen im CERAD – Gesamtergebnis. Von den Untertesten zeigten nur der Boston Naming Test, das verspätete Abrufen der Wortliste und der konstruktiven Praxis eine signifikante Altersabnahme ($p < 0,01$). Hier wird deutlich, dass mit zunehmendem Alter vor allem das Kurzzeitgedächtnis mit dem Abrufen von kurz zuvor gegebenen Information beeinträchtigt ist.

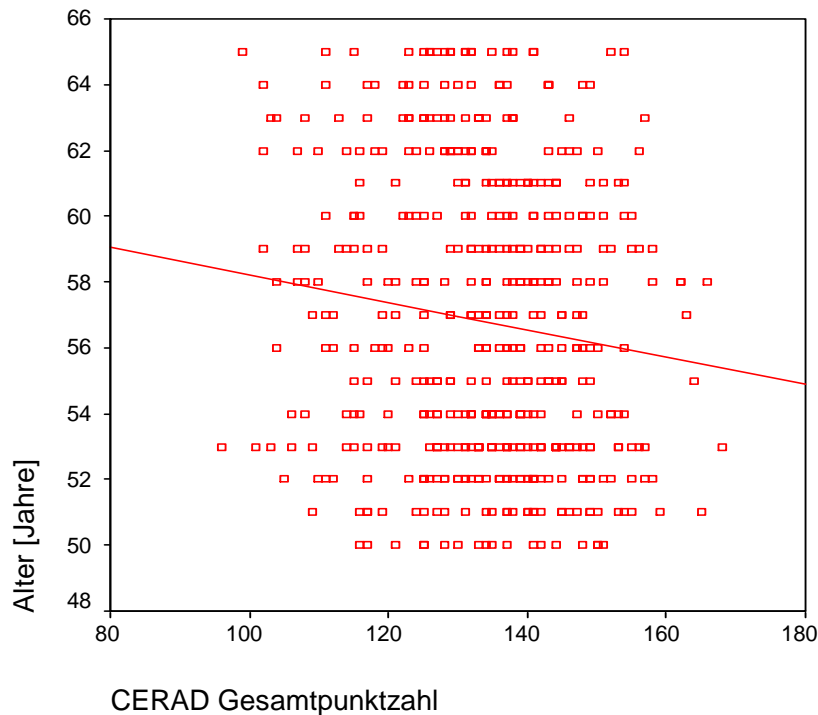


Abbildung 8: CERAD-Gesamtpunktzahl in Abhängigkeit vom Alter

Eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0,01$) der CERAD-Ergebnisse von dem Bildungsgrad konnte bei nahezu allen Untertest mit Ausnahme von „Wiedererkennen richtig positiv“ und „Wiedererkennen richtig negativ“ gefunden werden.

Von den Probanden im Voraus geäußerte Gedächtnisstörungen zeigen nur eine Signifikanz ($p < 0,01$) zu dem Boston Naming Test. Die anderen Untertests sind davon unbeeinflusst.

Der Zigarettenkonsum hat nur einen schwachen ($p < 0,05$) Einfluss auf das Abrufen der konstruktiven Praxis, wobei sich hier auch ein Einfluss des Alkoholkonsums zeigt.

Vergleich zwischen CERAD und den Ventrikelweiten

Für diese Studie v.a. wichtig ist der Vergleich zwischen den kognitiven Leistungen (CERAD) und den Ventrikelweiten. Eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) findet sich hierbei zwischen der Ventrikelweite des 3. Ventrikels und dem CERAD-Gesamtergebnis, sowie im Einzelnen zu den Untertests „Naming Test“, „MMSE“, „Wortliste Gedächtnis“, „Wortliste abrufen“, „Wiedererkennen richtig positiv“ und „Konstruktive Praxis abrufen“. Keine Korrelationen hingegen konnte bei „verbale Flüssigkeit“, „Konstruktive Praxis“ und dem „Wiedererkennen richtig negativ“ gefunden werden.

Auch zu den Vorderhörnern der Seitenventrikel finden sich - wenn teilweise auch geringere - signifikante Korrelationen der einzelnen CERAD-Ergebnisse.

Mit dem linken Seitenventrikel verglichen korrelieren mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ CERAD-Gesamtpunktzahl, sowie die Untertests „Wortliste Gedächtnis“ und „Wortliste abrufen“ und „Wiedererkennen richtig positiv“. Geringer signifikant ($p < 0,05$) sind „Verbale Flüssigkeit“, „MMSE“ und „konstruktive Praxis abrufen“.

Mit der Weite des Vorderhorns des rechten Ventrikels hat nur Abrufen der Wortliste ($p < 0,01$) eine Korrelation.

Setzt man bei dem CERAD-Gesamtergebnis willkürlich einen Grenzwert bei der 25. Perzentile (hier bei einer Punktzahl von 126), so findet man bei den Probanden mit einem geringeren Wert eine signifikant grössere Weite des 3. Ventrikels. Ein geringer bzw. kein Zusammenhang besteht zu den Ventrikelweiten der linken bzw. rechten Seitenventrikel.

	CERAD Gesamtpunktzahl		Signifikanz
	< 126	>= 126	
3. Ventrikel [mm]	4,59 ± 2	3,78 ± 1,73	0,000
SV links [mm]	18,29 ± 3,03	17,3 ± 2,88	0,003
SV rechts [mm]	17,97 ± 2,95	17,44 ± 2,76	0,107

Tabelle 8: Ventrikelweiten in der 25. Perzentile der CERAD-Gesamtpunktzahl

Vergleich zwischen CERAD und den Blutflussvolumina

Die Gesamtpunktzahl im CERAD blieb von den Flussvolumina unbeeinflusst. Bei Betrachtung der einzelnen Gefässen fielen schwache Korrelationen auf zwischen den Flussvolumina der ACI rechts und dem Untertest „Richtig positiv“ sowie zwischen der Summe aus ACI und AV rechts und dem Untertest „Konstruktive Praxis“.

5. Diskussion

Die Schwierigkeit bei der frühzeitigen Diagnosestellung einer Demenz besteht in der Abgrenzung zum normalen Alterungsprozess. Es ist bekannt, dass mit dem biologischen Altern ein gewisser kognitiver Abbau einhergeht. Während man diesen Abbau als gegeben akzeptieren muss, ist im Falle einer Demenzerkrankung eine frühzeitige Intervention seitens der Medizin notwendig, um dem Patienten auch längerfristig eine Lebensqualität zu erhalten, ihm ein soweit wie möglich selbstbestimmtes Leben zu ermöglichen und den totalen intellektuellen Abbau möglicherweise medikamentös zu verhindern oder zu verzögern.

Der Beweis für eine neurodegenerative Demenz – z.B. Ablagerungen von Amyloid-Plaques und neurofibrillären Bündel bei einer Alzheimererkrankung, bzw. Lewy-Körperchen bei der Lewy-Body-Demenz – kann nach wie vor nur durch histologische Feingewebeuntersuchung von Gehirnschubstanz geführt werden. Aufgrund der sich weiterentwickelnden therapeutischen Möglichkeiten ist es jedoch dringend erforderlich, eine nichtinvasive Methode zu etablieren, um bereits die Erkrankung im Frühstadium oder deren Fortschreiten diagnostizieren zu können.

Es ist inzwischen bekannt, dass das Nachlassen kognitiver Fähigkeiten bei Demenzen sehr eng mit der cerebralen Atrophie korreliert (Slansky et al. 1995).

Ein guter Marker für das Ausmaß der Atrophie ist die Weite der Ventrikelräume. Kodama et al. (2002) konnten mittels MRT zeigen, dass bei Patienten mit Demenz vom Alzheimerstyp die Ventrikelweite in Bezug auf die Gehirnschubstanz signifikant vergrößert ist. Auch der Schweregrad der Erkrankung korrelierte mit der MRT - Ventrikelweite.

Wir haben in unserer Studie die Ventrikelräume mittels TCS ausgemessen. Die Vorteile sind eine breite Verfügbarkeit, geringer Zeit- und Kostenaufwand und ein für den Patienten nicht belastendes oder schädigendes Verfahren. Desweiteren lässt sich dieses Verfahren durch die Mobilität des Gerätes auch für Bedside-Untersuchungen nutzen und ist auch in engen Zeitabschnitten zur Verlaufskontrolle nutzbar. Bereits frühere Untersuchungen zeigten, dass die Ergebnisse des MRT oder CT durchaus mit den sonografisch erfassten Ergebnissen übereinstimmen (Stolz et al. 1999).

Die sonografisch gemessenen Weiten des Ventrikelsystems zeigten eine altersunabhängige direkte Beziehung zu kognitiven Leistungseinbußen der Studienpopulation. D.h. je weiter die Ventrikelweite, desto schlechter die kognitive Leistung bzw. desto höher die

Leistungseinbuße. Dies bedeutet, dass mit Zunahme der Hirnatrophie auch die Leistungseinbuße zunahm.

In unserer Studie hatten wir auf der einen Seite die Bildgebung mittels TCS und auf der anderen Seite die Überprüfung der kognitiven Funktion jedes einzelnen Probanden. Hierfür haben wir die CERAD-Testbatterie gewählt. Eine Framingham-Kohorten-Studie zeigte an 1076 Teilnehmern zwischen 65 und 94 Jahren, dass kognitive Defizite bereits bis zu 10 Jahre vor der klinischen Diagnosestellung einer Demenz auftreten (Elias et al. 2000). Im Gegensatz zu Studien, bei denen die Probanden bereits an einer Demenz erkrankt waren, bezieht sich unsere Studie auf eben diese präklinische Phase, welche vor allem durch Defizite im Bereich der Informationsspeicherung geprägt ist. Die charakteristische kognitive Testung, um Patienten im frühen Stadium einer Alzheimer-Erkrankung oder einer Frontallappen-Demenz von „normal“ alternden Kontrollpersonen zu unterscheiden, ist die Testung des zeitversetzten Abrufens von Informationen (Albert 1996). Desweiteren ist im frühen Stadium ebenfalls die verbale Flüssigkeit (Kitabayashi et al. 2001) und das räumliche Vorstellungsvermögen, welches durch die zeichnerische Rekonstruktion einer dreidimensionalen Figur geprüft wird, vermindert (Pasquier 1999). Diese Symptome sind jedoch nicht spezifisch für eine Alzheimer-Demenz, sondern können auch bei anderen Formen der Demenz auftreten.

Wenn wir davon ausgehen – was ja in früheren Studien bereits bewiesen wurde – dass bereits im frühen Stadium einer dementiellen Erkrankung die Ventrikelräume erweitert sind, könnte dies als Umkehrschluss bedeuten, dass die Probanden mit erweiterten Ventrikelräumen eine Einschränkung in dem verspäteten Abrufen von Informationen, der verbalen Flüssigkeit und der konstruktiven Praxis haben müssten.

Tatsächlich zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zwischen der Weite des 3. Ventrikels und sowohl der zeitversetzten Abfrage der Wortliste als auch der konstruktiven Praxis. Lediglich die verbale Flüssigkeit zeigte keine Korrelation. Zu bedenken ist jedoch, dass diese Art von Testung auch von verschiedenen Faktoren abhängig ist, die nicht beeinflusst und auch nicht quantifiziert werden können, wie z.B. persönliche Tagesform, Aufregung, gedankliche Ablenkung durch z.B. familiäre Probleme usw. Interessanterweise war bei dem Abfragen der Wortliste auch unmittelbar ein Defizit erkennbar, wogegen die konstruktive Praxis erst bei dem verspäteten Abrufen signifikant eingeschränkt war. Hierdurch wird wiederum deutlich, dass vor allem die Abspeicherung von Informationen (bei der konstruktiven Praxis muss nur ein vorgegebenes Objekt abgezeichnet werden) im Falle einer Demenz von Bedeutung ist.

Betrachtet man nun die Korrelationen zu den Seitenventrikeln, so findet man sehr unterschiedliche Korrelationen zwischen der linken und der rechten Seite und den Ergebnissen der CERAD - Untertests. Gemeinsam mit dem 3. Ventrikel ist, dass auch hier eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zwischen der Weite beider Seitenventrikel und dem verspäteten Abrufen der Wortliste besteht.

Der linke Seitenventrikel hat eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) zu der „Wortliste Gedächtnis“, dem Wiedererkennen der bereits genannten Begriffe bei der Differenzierung zwischen bekannten und neuen Wörtern bei dem Untertest „Wiedererkennen“ und dem CERAD-Gesamtergebnis. Eine geringe Korrelation ($p < 0,05$) des linken Seitenventrikels besteht zur „verbalen Flüssigkeit“ und dem MMSE.

Die geringeren Korrelationen des rechten Seitenventrikels kommen nicht überraschend wenn man die Studienlage betrachtet. Bereits Thompson et al (2003) oder Janke et al (2001) konnten in MRT-Studien nachweisen, dass bei Demenzerkrankungen die Atrophierate in der linken Hemisphäre größer ist als in der rechten. Somit ist davon auszugehen, dass im Anfangsstadium einer Demenzerkrankung, d.h. bei nur leicht eingeschränkter kognitiver Leistung primär der linke Seitenventrikel als Atrophiemarker eine Erweiterung aufzeigt.

Die Messung der Blutflussvolumina erbrachte keine Korrelation zu den kognitiven Leistungen, jedoch zu der Weite der Ventrikel. Im Unterschied zu dem Großteil früherer Studien der cerebralen Perfusion wurde hier das Blutflussvolumen nicht mittels SPECT, PET oder MRT gemessen, sondern mittels Sonographie. Dass dies durchaus eine adäquate Untersuchungsmethode sein kann, zeigte z.B. eine Studie von Tsivgoulis et al. (2007), bei der 132 Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall bezüglich cerebraler Stenosen mittels CT-Angiographie und TCS untersucht worden waren. Hierbei zeigten beide Methoden eine weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse. Eine signifikante Übereinstimmung zeigte sich auch zwischen SPECT und TCS in einer Studie von Engelhardt et al. (2004), in welcher 42 Patienten mit hochgradiger asymptomatischer ACI-Stenose untersucht wurden.

Die Ergebnisse früherer Studien zeigten bei neurodegenerativen Demenzen eine signifikante Verminderung des cerebralen Blutflusses abhängig vom Grad der kognitiven Einschränkung (Ashford et al. 2000). Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass diese frühere Beobachtungen sich nicht auf eine Population ohne manifeste Demenz übertragen lassen. Jedoch könnte die gemessene Steigerung des Blutflusses bei erweiterten Liquorräumen eventuell auf eine kompensatorische

Hyperperfusion bei beginnender Hirnparenchyminvolution hindeuten. Diese Hypothese wird auch durch eine Studie von Mondadori et al. (2006) unterstützt, bei der eine Patientin mit familiärem M. Alzheimer (Mutation des Presenilin-Gens wurde nachgewiesen) u.a. mittels fMRT untersucht wurde, ca. 30 Jahre vor vermutetem Symptombeginn. Es war eine signifikant erhöhte Gehirnaktivität ohne entsprechende Leistungssteigerung gegenüber gesunden Kontrollpersonen zu beobachten.

Eine wesentliche Einschränkung unserer Studie ist, dass sie bei Querschnittscharakter nur eine momentane Bestandsaufnahme bietet. Wie verschiedene Studien anderer Arbeitsgruppen bereits gezeigt haben, ist vor allem die Dynamik der Volumenveränderungen von Bedeutung. Hierfür müssten weitere Untersuchungen der Studienpopulation erfolgen, um festzustellen, ob die momentan „auffälligen“ Probanden überhaupt eine Demenz entwickeln und wie sich im Verlauf die Ventrikelweite und die Neuropsychologie entwickeln. Dies ist geplant.

Trotz allem konnte gezeigt werden, dass der transkranielle Ultraschall durchaus eine Möglichkeit bietet, preisgünstig, mobil, kurzfristig einsetzbar, für den Probanden nicht schadhaft und schnell durchführbar eine beginnende Demenzerkrankung bei den Patienten zu untersuchen. Aus diesen Gründen könnte die TCS als Screeningmethode eingesetzt werden, um die Möglichkeit zu schaffen, bereits vor der klinischen Manifestation intervenieren zu können. Auch wenn ein erweitertes Ventrikelvolumen nicht unbedingt pathognomonisch für eine Demenz ist, so könnten doch die Personen, die in dem Screening auffällig werden, spezielleren Tests unterzogen werden, um eventuell auch die kausal behandelbaren Demenzen herauszufiltern und so eine Progredienz der Erkrankung zu vermeiden. Desweiteren muss man auch bedenken, dass auch in der Demenztherapie die Forschung weitergeht und je früher die Therapie (zur Zeit noch nicht kurativ) begonnen wird, desto prognostisch günstiger ist der Verlauf, was bei einer Inzidenz von über 200 000 Erkrankungen pro Jahr nicht unwesentlich ist.

Literaturverzeichnis

1. Albert MS. (1996) Cognitive and neurobiologic markers of early Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93: 13547 - 51
2. Ashford JW, Shih WJ, Coupal J, Shetty R, Schneider A, Cool C, Aleem A, Kiefer VH, Mendiondo MS, Schmitt FA. (2000) Single SPECT measures of cerebral cortical perfusion reflect time-index estimation of dementia severity in Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 41: 57 - 64
3. Ballard C, Holmes C, McKeith IG, Neill D, O'Brien J, Cairns N. (1999) Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 156: 1039 – 45
4. Behnke S, Becker G. (2002) Sonographic imaging of the brain parenchyma. *Eur J Ultrasound* 16: 73 - 80
5. Berg D, Siefker C, Becker G. (2001) Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings: *J Neurol* 248: 684 - 689
6. Berg D, Becker G. (2002) Perspectives of B-Mode Transcranial Ultrasound. *NeuroImage* 1t, 463 – 473
7. Bickel, H. (2000) Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 62: 211 - 8
8. Braak E, Griffing K, Arai K, Bohl J, Bratzke HJ, Braak H. (1999) Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249: Suppl. 3 III/14-III/22
9. Elias MF, Beiser A, Wolf P, Au R, White RF, D'Agostino RB. (2000) The Preclinical Phase of alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 57: 808 - 813
10. Engelhardt M, Pfadenhauer K, Zentner J, Grimmer S, Wachenfeld-Wahl C, Heidenreich P, Loeprecht H, Wölfle KD. (2004) Störung der zerebralen Perfusionsreserve bei asymptomatischen Patienten mit A. carotis interna-Stenose: Vergleich von Acetazolamid-SPECT und transkranialer CO₂-Dopplersonographie. *Zentralbl. Chir.* 129(3): 178 - 82
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) Mini Mental State Examination. *J of Psychiatry Res* 12: 189 - 198
12. Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA. (1996) Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease: a longitudinal MRI study. *Brain* 119: 2001 - 2007
13. Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. (1999) Correlation between rates of brain atrophy and cognitive decline in AD. *Neurology.* 52: 1687 - 1689
14. Gorelick PB. (1997) Status of Risk Factors for Dementia Associated With Stroke. *Stroke* 28: 459 - 463
15. Gorelick PB. (2004) Risk Factors for Vascular Dementia and Alzheimer Disease. *Stroke.* 35: 2620 - 2622
16. Greck J, Lautenschlager N, Kurz A. (2000) Klinische Aspekte der frontotemporalen Demenz. *Fortsch Neurol Psychiat* 68: 447 - 457

17. Gsell W, Strein I, Riederer P. (1996) The neurochemistry of Alzheimer type, vascular type and mixed type dementias compared. *J Neural Transm Suppl.* 47: 3 - 101
18. Guo Z, Cupples LA, Kurz A, Auerbach SH, Volicer L, Chui H, Green RC, Dadovnick AD, Duara R, DeCarli C. (2000) Head injury and the risk of AD in the MIRAGE study. *Neurology* 54: 1316 - 1323
19. Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M. (2002) Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer disease. *J Nucl Med* 43: 21 - 26
20. Herolz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, Schonknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zundorf G, Delbeuck X, Peat I O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schroder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Weiss WD. (2002) Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage.* 17: 302 -16
21. Hock C, Nitsch RG. Clinical Observations with AN-1792 Using TAPIR Analyses. (2005) *Neurodegenerative Dis.* 2: 273 - 276
22. Hopf HC, Deuschl G, Diner HC, Reichmann H. *Neurologie in Klinik und Praxis*, 3. Auflage, Seite 111 – 112. Thieme-Verlag
23. Jack CR, Petersen RC, Xu YC. (1997) Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 49: 786 - 794
24. Janke AL, de Zubizaray G, Rose SE, Griffin M, Chalk JB, Galloway GJ. (2001) 4D deformation modeling of cortical disease progression in Alzheimer's dementia. *Magn Reson Med.* 46: 661 - 666.
25. Jellinger KA. (2005) Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) – Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 6: 9 - 18
26. Kitabayashi Y, Ueda H, Tsuchida H, Iizumi H, Narumoto J, Nakamura K, Kita H, Fukui K. (2001) Relationship between regional cerebral blood flow and verbal fluency in Alzheimer's disease. *Psychiatry and clinical neurosciences* 55: 459 - 463
27. Kodama N, Shimada T, Fukumoto I. (2002) Image-based Diagnosis of Alzheimer-type Dementia: Measurements of Hippocampal and Ventricular Areas in MR Images. *Magnetic Resonance in Medical Sciences.* 1: 14 – 20
28. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, Chui H, Duara R, Foley EJ, Glatt SL, Green RC, Jones R, Karlinsky H, Kukull WA, Kurz A, Larson EB, Martelli K, Sadovnick AD, Volicer L, Waring SC, Growdon JH, Farrer LA. (1996) Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology* 46: 641 – 650
29. Lehericy S, Baulac M, Chiras J, Pierot L, Martin N, Pillon B, Deweer B, Dubois B, Marsault C (1994) Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer disease. *American Journal of Neuroradiology.* 15; 929 - 937
30. McKeith I. (2007) Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Practical Neurology* 7: 374 - 382
31. Michikawa M. (2003) The role of cholesterol in pathogenesis of Alzheimer's disease: dual metabolic interaction between amyloid beta-protein and cholesterol. *Mol Neurobiol.* 27: 1 - 12
32. Mondadori CRA, Buchmann A, Mustovic H, Schmidt CF, Boesiger P, Nitsch RM, Hock C, Streffer J, Henke K. (2006) Enhanced brain activity may precede the diagnosis of Alzheimer's disease by 30 years. *Brain* 129: 2908 - 2922

33. Mosimann UP, McKeith IG. (2003) Dementia with Lewy bodies – diagnosis and treatment. *Swiss med wkly* 133: 131 - 142
34. Mueller M, Treumann T, Hewer E, Stoeck K. (2008) Transcranial Ultrasound of the Basal Ganglia in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Neuroimaging* 2: 154-7.
35. Pasquier S. (1999) Early diagnosis of dementia: neuropsychology. *J Neurol.* 246: 6-15
36. Postiglione A, Lassen NA, Holman BL. (1993) Cerebral blood flow in patients with dementia of Alzheimer's type. *Aging (Milano).* 5: 19 – 26
37. Scheel P, Ruge C, Petruch UR, Schöning M. (2000) Color Duplex Measurement of Cerebral Blood Flow Volume in Healthy Adults. *Stroke.* 31: 147 – 150
38. Schreiber SJ, Doepp F, Spruth E, Kopp UA, Valdueza JM. (2005) *J Neurol.* 252: 1171 - 1177
39. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'agostino RB, Wilson PWF, Wolf P. (2002) Plasma Homocysteine as a risk faktor for dementia and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 346: 476 - 483
40. Slansky I, Herholz K, Pietrzyk U, Kessler J, Grond M, Mielke R, Heiss WD. (1995) Cognitive impairment in Alzheimer's disease correlates with ventricular width and atrophy- corrected cortical glucose metabolism. *Neuroradiology* 37: 270 – 277
41. Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung vom 06. Juni 2003. (<http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm2003/p2300022.htm>)
42. Stolz E, Gerriets T, Fiss I, Babacan SS, Seidel G, Kaps M. (1999) Comparison of Transcranial Color-Coded Duplex Sonography and Cranial CT Measurements for Determining Third Ventricle Midline Shift in Space-Occupying Stroke: *AJNR* 20: 1567 - 1571
43. Stoppe G, Maeck L, Staedt J. (2003) Demenz – Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1540 - 1543
44. Stout JC, Jernigan TL, Archibald SL, Salmon DP. (1996) Association of dementia severity with cortical gray matter and abnormal white matter volumes in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 53: 742 - 749.
45. Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Daddrell DM, Toga AW. (2003) Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 23: 994 - 1005
46. Touchon J, Ritchie K. (1999) Prodromal cognitive disorder in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 556 - 563
47. Tsivgoulis G, Sharman VK, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV. (2007) Validation of transcranial doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia. *Stroke* 38: 1245 - 1249
48. Yaldizli O, Kastrup O, Obermann M, Esser S, Wilhelm H, Ley C, Forsting M, Maschke M. (2006) Transcranial sonography of the third ventricle and cognitive dysfunction in HIV patients. *J Neurol.* 253: 1185 - 1188

Anhang A

CERAD-Testbatterie

1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

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

Instruktion:

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

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

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

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

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

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

Bewertung:

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

Beispiele für die Bewertung:

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

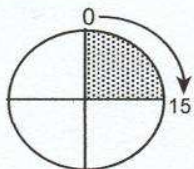
ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

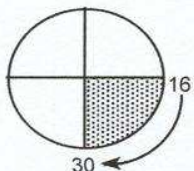
1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

Zeitintervalle:

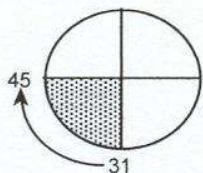
TIERE



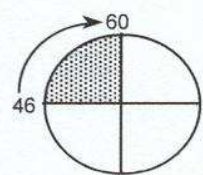
.....
.....
.....



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



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



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

Bewertung:

Richtige

- 0 - 15 Sekunden
- 16 - 30 Sekunden
- 31 - 45 Sekunden
- 46 - 60 Sekunden

Total

2. 15 Items des Boston Naming Test

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

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

Instruktion:

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

Fragen Sie bei jedem Bild:

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

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

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

Bewertung:

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

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

Beispiele für die Bewertung:

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

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

2. Boston Naming Test

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

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

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

Richtige Antworten

[HÄUFIG]	<input type="checkbox"/>
[MITTEL]	<input type="checkbox"/>
[SELTEN]	<input type="checkbox"/>
Total	<input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>

3. Mini-Mental Status

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

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

Vorbemerkungen:

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

Beispiele: (Punktzahlen in Klammern)

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

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

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
 Tag Monat Jahr

3. Mini-Mental Status

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	
0	1	9	1) "Welches Jahr haben wir?" _____
0	1	9	2) "Welche Jahreszeit?" _____
0	1	9	3) "Den wievielten des Monats?" _____
0	1	9	4) "Welcher Wochentag ist heute?" _____
0	1	9	5) "Welcher Monat?" _____
0	1	9	6) "In welchem Land sind wir?" _____
0	1	9	7) "In welchem <u>Kanton</u> ?" <u>Bundesland</u> _____
0	1	9	8) "In welcher Ortschaft?" _____
0	1	9	9) "Auf welchem Stockwerk?" _____
0	1	9	10) "An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns hier?" _____
			11) "Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder an diese Wörter zu erinnern."
0	1	9	"Zitrone" Bitte wiederholen Sie die Wörter!
0	1	9	"Schlüssel" (Die erste Wiederholung ergibt die Punktzahl [1 Punkt pro genanntes Wort]. Werden nicht alle drei Wörter im ersten Versuch nachgesprochen, wiederholen Sie die drei Begriffe bis zu 3 Mal, bis alle Wörter gelernt sind.)
0	1	9	"Ball"
			12) "Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitte Sie dieses vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist "PREIS". Können Sie es vorwärts buchstabieren? Bitte buchstabieren Sie es jetzt rückwärts!"
			(Wiederholen Sie das Wort wenn nötig und helfen Sie, wenn nötig, beim Vorwärtsbuchstabieren.)
			Bewertung: Anzahl richtige Buchstaben in der korrekten Reihenfolge:
			_ S _ I _ E _ R _ P _

(0 bis 5; 9 = nicht durchführbar).

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

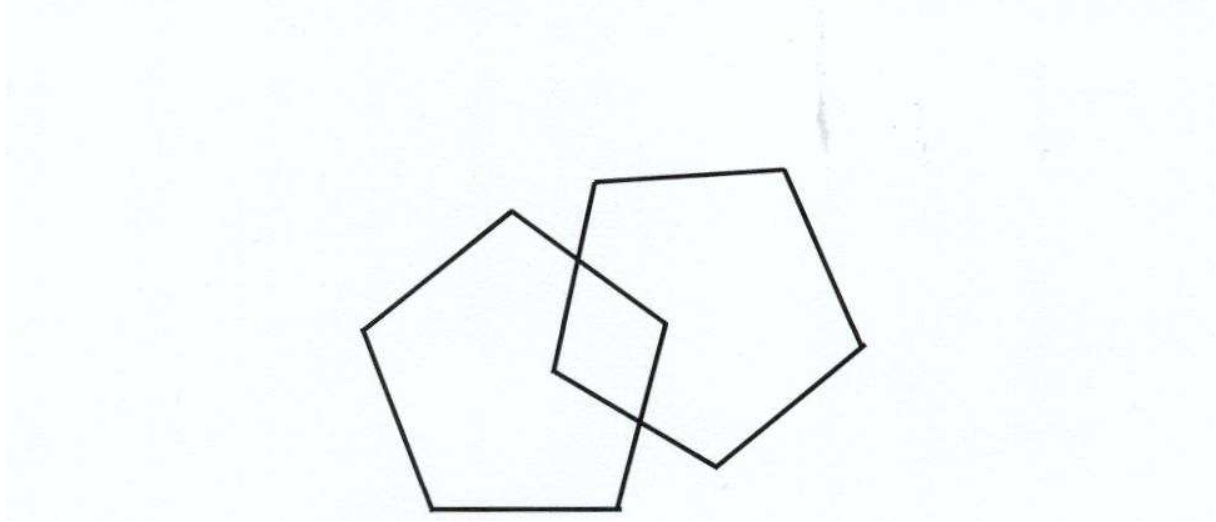
Seite 11

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

Total

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

Schliessen Sie Ihre Augen



--	--	--	--	--

--	--	--	--	--	--

4. Wortliste Gedächtnis

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

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

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

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

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

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

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

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

4. Wortliste Gedächtnis

Instruktion:

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

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

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

**Kann nicht
lesen**

1. Durchgang

2. Durchgang

3. Durchgang

Butter

Karte

Königin

Arm

Hütte

Gras

Strand

Butter

Arm

Brief

Strand

Hütte

Königin

Motor

Stange

Hütte

Arm

Strand

Stange

Königin

Butter

Karte

Brief

Motor

Gras

Stange

Karte

Motor

Gras

Brief

Intrusionen:

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

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

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

Total:

<= Kann nicht lesen

Richtige =>

Intrusionen =>

5. Konstruktive Praxis

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

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

Instruktionen:

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

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

Die meisten TP können einen geschlossenen Kreis zeichnen.

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

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

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

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

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

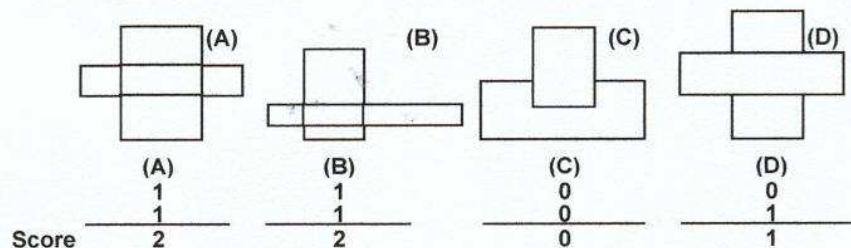
"Nun kommt die schwierigste Figur, die Sie zeichnen sollen. Lassen Sie sich Zeit!"

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

Bewertung (spezielle Details):

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

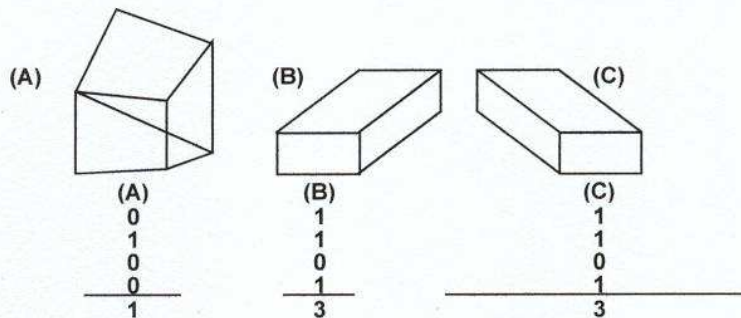
Figur 3 (= 'Rechtecke'):



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

Figur 4 (= 'Würfel'):

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



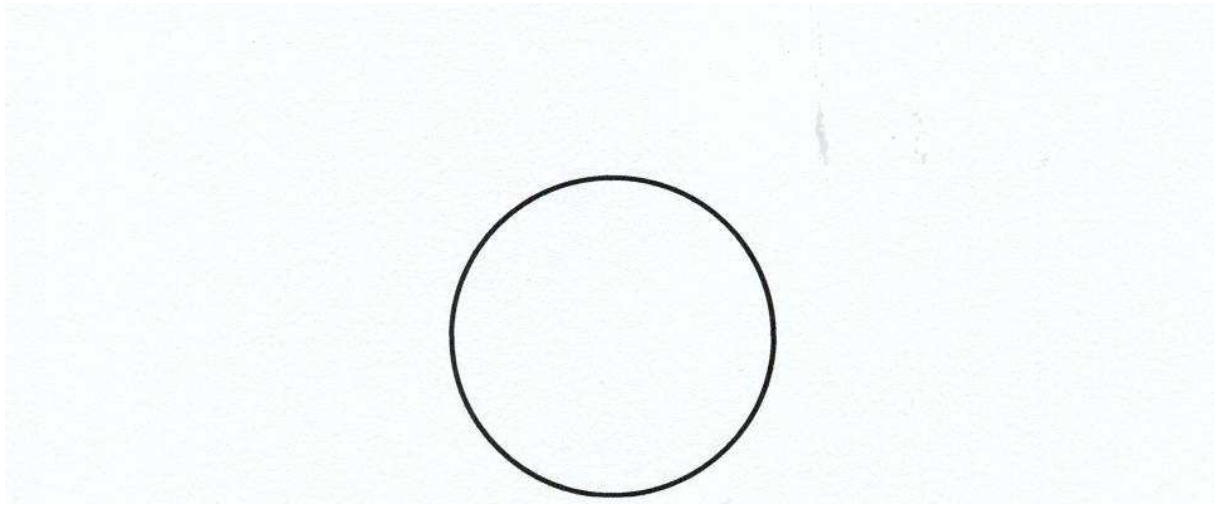
1. Dreidimensionalität (= 1 Punkt)
2. Vorderseite korrekt orientiert (= 1 Punkt)*
3. Innere Linien korrekt gezeichnet (= 1 Punkt)
4. Gegenüberliegende Seiten sind parallel (= 1 Punkt)

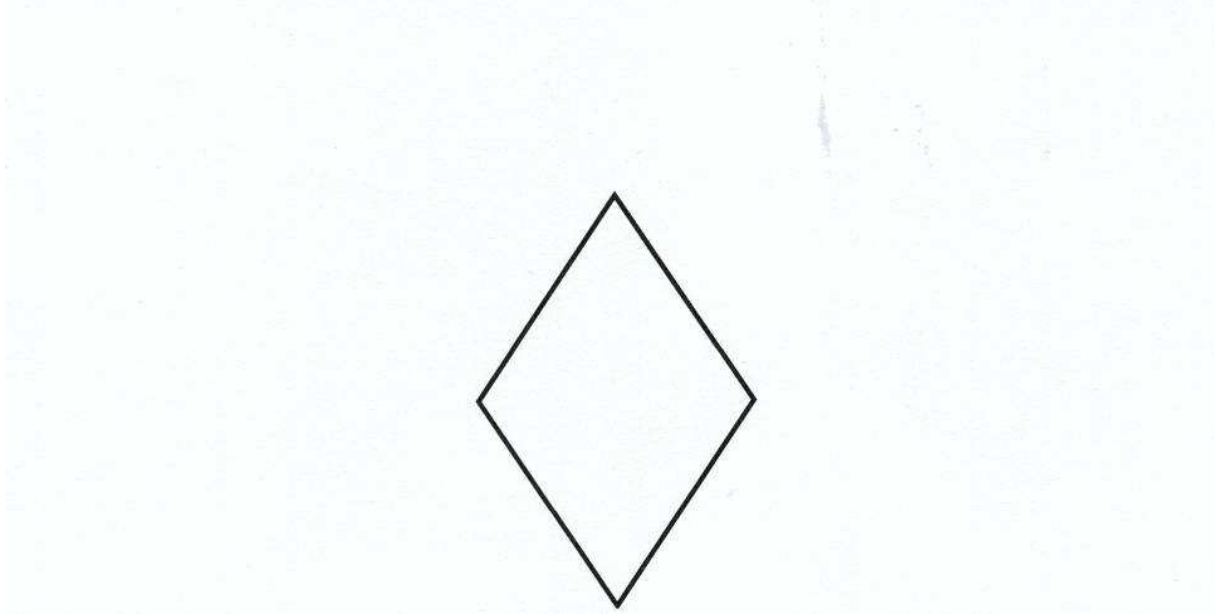
ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

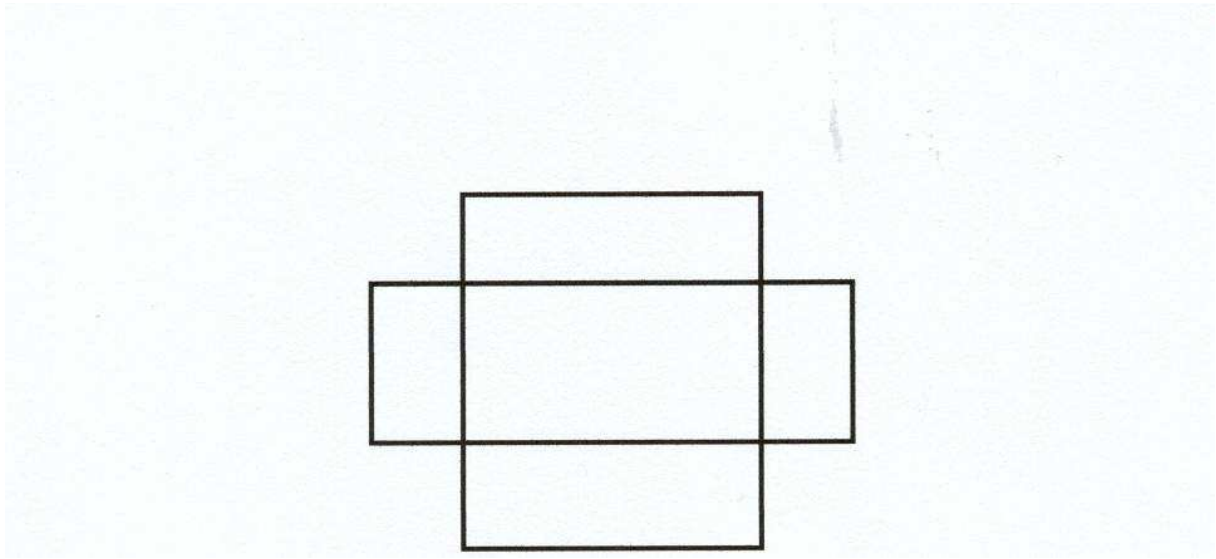
Seite 17

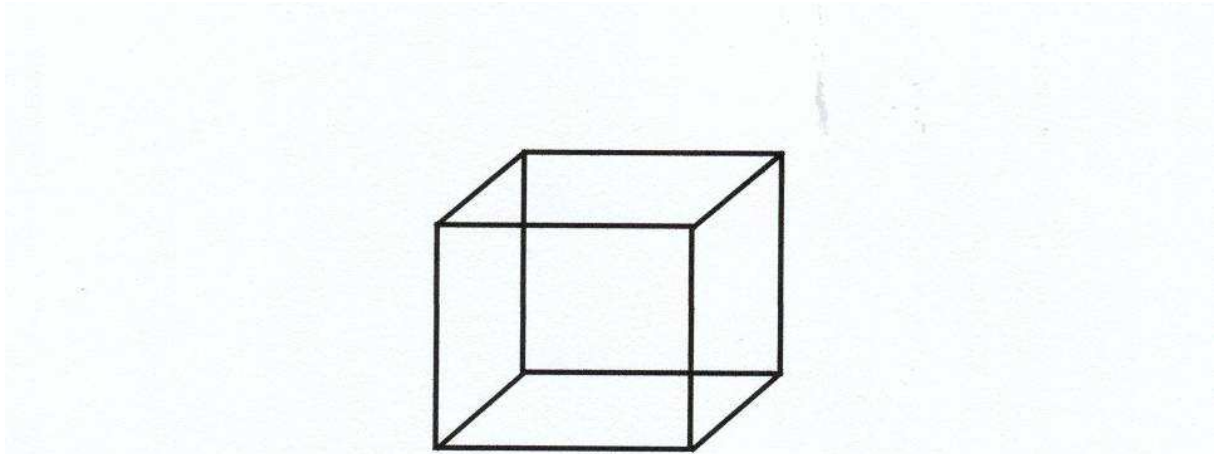
5. Konstruktive Praxis

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









ID-Nr.:

--	--	--	--	--

Untersuchungsdatum:

Tag		Monat		Jahr	

Seite 26

6. Wortliste Abrufen

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

Die **Instruktion** für diese Erinnerungsaufgabe lautet:

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

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

Bewertung:

Die Summe der richtig erinnerten Wörter ergibt den Punktwert. Notieren und bewerten Sie ebenfalls Wörter, welche durch die TP aufgezählt werden, die aber **nicht** auf dieser Liste figurierten (= Intrusionen!).

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 27

6. Wortliste Abrufen

Instruktion:

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

Zeitlimite: 90 Sekunden

Nummerieren Sie die Wörter
entsprechend der Nennung
durch die TP

Butter

Arm

Strand

Brief

Königin

Hütte

Stange

Karte

Gras

Motor

Intrusionen:

.....

.....

.....

.....

Total:

Richtige:

Intrusionen:

7. Wortliste Wiedererkennen

Die **Instruktion** für diesen Erkennungstest lautet:

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

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

"Und wie ist es mit diesem Wort?"

Notieren Sie sich die Antworten der TP auf dem Antwortblatt.

Bewertung:

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

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

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

Seite 29

7. Wortliste Wiedererkennen

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

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

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

Total richtige
'JA': Total richtige
'NEIN':

* Originalwörter aus Aufgabe 4 (Wortliste Gedächtnis)

ID-Nr.: Untersuchungsdatum:
Tag Monat Jahr

8. Konstruktive Praxis (Abrufen)

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

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

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

Zeichnet die TP die 5-Eck-Figuren aus dem MMS, bewerten Sie sie nach untenstehender Formel. Werden die 5-Eck-Figuren aus dem MMS nicht gezeichnet, fragen Sie die TP: "Waren da noch andere Zeichnungen?"

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

Total Richtig: Item 1 Item 2
 Item 3 Item 4 Item 5

Zusammenfassung der CERAD-NP Resultate

Name des Zentrums: _____ Zentrum-Nr.: _____ (*)
 Name d. Unters.: _____ Tel.nummer: _____
 Initialen Testperson (Name/Vorname): _____ ID-Nr.: _____
 Alter (in Jahren): _____ Schule u. Ausbildung (in Jahren): _____ Geschlecht (W/M): _____
 Diagnose: _____
 Dauer der Krankheit (in Monaten): _____ Untersuchungsdatum (Tag/Monat/Jahr): _____

(*) = bitte leer lassen

1. Verbale Flüssigkeit (Anzahl korrekte Wörter)

0 - 15 Sekunden: _____
 16 - 30 Sekunden: _____
 31 - 45 Sekunden: _____
 46 - 60 Sekunden: _____

Total korrekt (1 Minute): _____

2. Boston Naming Test (Anzahl richtige Antworten)

"HÄUFIG": _____ / 5
 "MITTEL": _____ / 5
 "SELTEN": _____ / 5

Total Boston Naming Test: _____ / 15

3. Mini-Mental Status (total):

_____ / 30

4. Wortliste Gedächtnis

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

5. Konstruktive Praxis

'Kreis': _____ / 2
 'Rhombus': _____ / 3
 'Rechtecke': _____ / 2
 'Würfel': _____ / 4

Total Konstruktive Praxis: _____ / 11

6. Wortliste Abrufen

Richtige: _____ / 10
 Intrusionen: _____

7. Wortliste Wiedererkennen

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

8. Konstruktive Praxis (Abrufen)

'Kreis': _____ / 2
 'Rhombus': _____ / 3
 'Rechtecke': _____ / 2
 'Würfel': _____ / 4
 'Fünfecke': _____ / 3

Total Konstruktive Praxis (Abrufen): _____ / 14

Bemerkungen; für Diagnose verwendete Tests: _____

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Becker bedanken für die Bereitstellung der Doktorarbeit und bei Herrn Prof. Dr. med. M. Müller, der nach dessen tragischem Unglück freundlicherweise die Rolle des Doktorvaters übernommen hat.

Insbesondere geht mein Dank auch an meine Betreuerin Frau Dr. med. S. Behnke, die mich stets mit Rat und Tat unterstützt hat.

Desweiteren danke ich Herrn F. Abel und Herrn C. Grosser für die gute Zusammenarbeit und den Mitarbeitern der Neurologie der Universitätsklinik Homburg für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Lebenslauf

■ Persönliche Daten

Name: Anita Müller
Geburtstag: 07.05.1975 in Marbach/Neckar
Anschrift: Maerckerstr. 3, 66482 Zweibrücken
e-mail: animueller@yahoo.de
Familienstand: ledig

■ Schulbildung

1981 – 1985 Grundschohle Großbottwar
1985 – 1991 Reaschohle Großbottwar
1991 – 1994 Wirtschaftsgymnasium Ludwigsburg
Abschluß Abitur

■ Ausbildung

1994 – 1997 Krankenpflegeausbildung, Klinikum Ludwigsburg
Abschluß „Examinierete Krankenschwester“
1998 – 2005 Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar

■ Beruflicher Werdegang

1997 – 1998 Tätigkeit als Krankenschwester in der
„Tropenklinik Paul-Lechler-Krankenhaus“ in Tübingen
Innere Abteilung
06/2005 – 01/2007 Assistenzärztin im
Kreiskrankenhaus Ottweiler
Innere Abteilung
seit 02/2007 Assistenzärztin im
St.-Elisabeth-Krankenhaus Zweibrücken
Innere Abteilung

Zweibrücken, den 21.07.2009