

## **2. Entwicklung der speziellen Fragestellung**

### **2.1 Befunde aus der Literatur**

#### 2.1.1 Die Prodromalphase der Demenz

Dem klinisch erkennbaren Stadium einer Demenz geht eine Phase von mehreren Jahren bis Jahrzehnten voraus, in der zwar die diagnostische Schwelle zur Demenz nicht überschritten wird, jedoch Veränderungen vorhanden sind, die für einen zugrundeliegenden Demenzprozeß typisch sind. Zum einen sind dies neuropathologische Veränderungen, wie zum Beispiel senile Plaques mit Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen oder neurofibrilläre Bündel bei der Alzheimer Demenz. Diese neuropathologischen Veränderungen akkumulieren in betroffenen Gehirnen und beeinträchtigen deren Funktion. Bei ausreichend starker Beeinträchtigung wird die Schwelle zur klinisch erfaßbaren Symptomatik überschritten und damit kann dann die Diagnose gestellt werden (Morris et al., 1996).

Mit den neuropathologischen Veränderungen, die schon lange vor der klinisch möglichen Diagnosestellung vorhandenen sind, gehen auch kognitive Beeinträchtigungen bei den betroffenen Personen einher. Verschiedene Untersuchungen belegen, daß einer Demenz im allgemeinen eine neuropsychologisch erfaßbare Prodromalphase von mehreren Jahren vorausgeht, bevor sie die Ausprägung des Demenzsyndroms erreicht (Herlitz et al., 1997; Tierney et al., 1996; Jacobs et al., 1995; Masur, Sliwinski, Lipton, Blau & Crystal, 1994). Innerhalb dieser Zeit bis zur Diagnosestellung sind schon kognitive Veränderungen gegenüber der kognitiv gesunden Bevölkerung zu erkennen. Die Untersucher der Framingham Kohorte schätzen die Dauer des Prodromalstadiums der Demenz auf mindestens 7 Jahre bis zur Diagnosestellung (Linn et al., 1995). Berechnungen anhand der Daten des Kungsholmen Projekts ergaben eine signifikant unterschiedliche Leistung zwischen dementen und nicht dementen 6,7 Jahre vor Diagnose einer Alzheimer Demenz (AD; Small et al., 2000). Eine Schätzung der Dauer der Prodromalphase von mindestens 5 Jahren ergaben sich aus der Einstein Aging Study (Grober, Lipton, Hall & Crystal, 2000).

Diese und andere Studien (Fox et al., 1998; Herlitz, Hill, Fratiglioni & Bäckman, 1995; Howieson et al., 1997) beschreiben in der Prodromalphase der Demenz verschiedene kognitive Beeinträchtigungen; übereinstimmend beschreiben sie als eine der ersten eine Störung des episodischen Gedächtnisses. Almkvist und Wingblad (1999) fassen eine Reihe

Befunde zusammen und unterteilen die präklinische Phase der AD in drei Abschnitte: In dem frühen Abschnitt sind demzufolge noch keine kognitiven Veränderungen festzustellen. In dem intermediären Abschnitt ist ausschließlich das episodische Gedächtnis beeinträchtigt, und in dem späten präklinischen Abschnitt kommen andere Beeinträchtigungen hinzu. Im einzelnen sind dies eine globale Störung und Störungen des semantischen Gedächtnisses, der Sprache, visuospatialer Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit. In den MacArthur Studies of Successful Aging prädiagnostizierte ein Gedächtnisdefizit einen weiteren kognitiven Abbau bereits sieben Jahre vorher (Chodosh, Reuben, Albert & Seeman, 2002).

Hall und Mitarbeiter berechneten für demente Teilnehmer der Bronx Aging Study anhand longitudinaler Daten den Beginn der Verschlechterung ihrer Leistung im Buschke Selective Reminding Test (SRT; Buschke, 1973) gegenüber nicht dementen Teilnehmern (Hall, Lipton, Sliwinski & Stewart, 2000). Der SRT ist ein Test des episodischen Gedächtnisses, der von Buschke vor dem von uns verwendeten „Free and Cued Selective Reminding Test“ (FCSRT; Buschke, 1984) entwickelt wurde. Zu Beginn der Untersuchung waren alle Teilnehmer nicht dement und verschlechterten sich im Mittel um jährlich 0,61 Punkte (SD = 0,08) im SRT (max. 72 Punkte). Der Beginn der Verschlechterung, der „Change Point“, wurde im Mittel bei 5,1 Jahren vor Diagnose beobachtet (95% Konfidenzintervall 4,2 bis 6,1 Jahre). Nach dem Change Point war der Leistungsrückgang bei den Teilnehmern, die sich im Vorstadium einer Demenz befanden, um 1,49 Punkte pro Jahr (SD = 0,27) größer als bei den kognitiv gesunden. Sie verschlechterten sich somit im Zeitraum vor der Diagnose um jährlich 2,10 Punkte im Vergleich zu 0,61 Punkten bei kognitiv gesunden Teilnehmern. Diese Ergebnisse belegen, daß bereits in der Prodromalphase für demente und nicht demente ältere Menschen unterschiedliche Geschwindigkeiten der Verschlechterung kognitiver Leistungen, hier des episodischen Gedächtnisses, bestehen. Unterstützt werden diese Befunde durch Ergebnisse der Berliner Altersstudie, die auf eine bimodale Verteilung der kognitiven Testergebnisse (hier des Short Mini Mental State Tests) hinweisen (Reischies & Schaub, eingereicht; Reischies, Schaub & Schlattmann, 1996). Eigene Berechnungen anhand der Daten der Berliner Altersstudie (siehe Anhang, S. 29) zeigen mit +0,20 Punkten (SD = 3,16) über vier Jahre eine gleichbleibende Leistung im episodischen Gedächtnis in der Gruppe der kognitiv gesunden Studienteilnehmer (gemessen mit dem FCSRT-3pi, s. Methoden, S. 29). Verglichen mit den kognitiv gesunden Studienteilnehmern weisen die nach vier Jahren neu als dement diagnostizierten Studienteilnehmer hingegen einen signifikant verschiedenen Leistungsverlust

auf, mit -9,17 Punkten (SD = 9,01) in den vier Jahren vor der Diagnose. Zwischen der Gruppe der inzident dementen und den von Beginn der Untersuchung an dementen Probanden besteht kein statistisch signifikanter Unterschied im Verlauf über vier Jahre (-9,17 Punkte bzw. -7,69 Punkte).

### 2.1.2 Das episodische Gedächtnis

Da das episodische Gedächtnis in der Demenzdiagnostik eine herausragende Stellung einnimmt (s.o.), soll es an dieser Stelle kurz beschrieben werden.

Tulving (1972) unterteilt das deklarative Gedächtnis in zwei Bereiche: das semantische und das episodische Gedächtnis. Das semantische Gedächtnis ist der Speicher für Wörter, Fakten und Daten, Allgemeinwissen und Regeln, sowie deren Bedeutung und Beziehung zueinander. Ihm gegenüber steht das episodische Gedächtnis. Das episodische Gedächtnis speichert persönliche Informationen über Episoden oder Ereignisse und die zeitlichen und örtlichen Verhältnisse zwischen diesen Episoden. Einfacher ausgedrückt ist das episodische Gedächtnis der Speicher für selbst erlebte Ereignisse. Wahrscheinlich können alle seine Gedächtniseinheiten in folgende Form übersetzt werden: „Ich habe das erlebt, an dem und dem Ort, zu der und der Zeit.“ Inhalte werden aus dem episodischen Gedächtnis durch Hinweise auf den spezifischen situativen Kontext abgerufen. Ein und dasselbe Wort kann dabei durchaus sowohl im semantischen, als auch im episodischen Gedächtnis gespeichert sein, wenn man einerseits Fakten über den Gegenstand parat hat (z.B. über eine Gitarre) und andererseits eine bestimmte Episode damit verbindet (z.B. einen Abend am Lagerfeuer mit Gitarrenbegleitung).

### 2.1.3 Wie kann man die Leistung im episodischen Gedächtnis erfassen?

Eine typische Aufgabe zur Untersuchung des episodischen Gedächtnisses ist das Lernen und Erinnern von Wortlisten. Tulving schreibt hierzu 1972: „Das Erscheinen eines bestimmten verbalen Items in einer gegebenen Liste, zu einer bestimmten Zeit und in einer spezifischen zeitlichen Relation zu anderen Items in der Liste ist eine autobiographische Episode“. Lernlisten sind natürlich Listen von im semantischen Gedächtnis gespeicherten Items. Jedoch werden diese Items durch die Tatsache, daß sie eben zu dieser bestimmten Zeit in dem speziellen Kontext einer Testsituation in einer Lernliste erschienen sind zu einem Gedächtnisinhalt des episodischen Gedächtnisses (s.o.).

Grober et al. (1988) und Petersen et al. (1994) gehen davon aus, daß zur Erkennung sehr milder Demenzen am besten solche Methoden geeignet sind, die das episodische Gedächtnis mit Abruf-Hilfestellungen testen, wie z.B. der Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT; Buschke, 1984; Grober, Merling, Heimlich, & Lipton, 1997). Ausschließlich die freie Wiedergabe, wie sie in vielen Gedächtnistests zur Anwendung kommt, unterschätzt Grober et al. (1988) zufolge die tatsächliche Gedächtnisleistung. Bei der Durchführung des FCSRT werden die Faktoren Aufmerksamkeit und kognitive Verarbeitung kontrolliert. Dadurch kann sichergestellt werden, daß aufgetretene Defizite nicht durch andere kognitive Beeinträchtigungen als Demenz (z.B. Störungen der Aufmerksamkeit oder Sprache) hervorgerufen wurden (Grober, Lipton Hall & Crystal, 2000). Ein weiterer Grund für die Eignung dieses Tests ist, daß durch die Hilfestellung zusätzlich zum Gedächtnis untersucht wird, ob die untersuchte Person einen Nutzen aus semantischen Assoziationen ziehen kann. Dies ist bei Demenzpatienten nicht mehr in demselben Ausmaß wie bei Gesunden der Fall.

M. M. Baltes und Mitarbeiter schlugen vor, einen Ansatz zur Früherkennung von Demenzen anzuwenden, der Plastizität als diagnostisches Mittel benutzt (Baltes & Kindermann, 1985; Kühl & Baltes, 1988; Baltes, Kühl & Sowarka, 1992; Baltes, Kühl, Gutzmann & Sowarka, 1995; Sowarka, Neher, Kwon & Baltes, 1996; Sowarka, Neher, Gutzmann, Kühl & Baltes, 2000). Bei ihren eigenen Untersuchungen mit dem „Testing-the-Limits“-Ansatz wird zwar nicht das Gedächtnis untersucht, sondern figurales und induktives Denken (Sowarka, Neher, Gutzmann, Kühl & Baltes, 2000), jedoch betonte Baltes die Anwendbarkeit dieses Ansatzes unter anderem auch bei Gedächtnisaufgaben (Baltes & Kindermann, 1985). Die einfachste Form des Testing-the-Limits (TtL) ist die Testwiederholung. Über verschiedene Ansätze mit z.B. Testwiederholungen mit Rückmeldung gehen die Möglichkeiten des TtL bis hin zu Trainingsstudien mit Prä- und Posttest und ausgedehnten Trainingsphasen zwischen den Tests. Große Bedeutung habe der TtL-Ansatz für die Frühdiagnostik der Demenz (Kühl & Baltes, 1988), da sich Gesunde und Personen mit beginnenden Demenzen in ihrer „baseline performance“ (querschnittlich untersucht) kaum unterscheiden und sich die Testwerteverteilungen demzufolge stark überschneiden. Durch die Untersuchung von Leistungspotentialen, wie z. B. der „current maximum performance“, lasse sich die diagnostische Treffsicherheit bei der empirischen Trennung von Gesunden und Personen im Initialstadium der Demenz erhöhen.

Auch übliche Gedächtnistests wie der Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) können zu einem gewissen Teil mit dem Testing-the-Limits-Ansatz in Verbindung gebracht werden. Der FCSRT besteht aus einer Enkodierphase und vier sich daran anschließenden Lerndurchgängen (s. S. 29). Durch die Lerndurchgänge, nach denen jeweils die nicht erinnerten Items geübt werden, kann die momentane maximale Leistung, die „current maximum performance“, der Testpersonen untersucht werden. Baltes und Mitarbeitern zufolge sollte sich dadurch gegenüber einfachen Merklisten die Trennung der Gruppen verbessern lassen.

#### 2.1.4 Messung von kognitivem Leistungsrückgang

Mißt man in einem querschnittlichen Studiendesign Unterschiede, z.B. zwischen verschiedenen Altersgruppen, so besteht die Möglichkeit, daß die beobachteten Unterschiede eher auf Kohorteneffekte zurückzuführen sind als auf tatsächliche individuelle Veränderung der kognitiven Leistung. Eine mögliche Ursache für derartige Kohorteneffekte ist die Verbesserung der schulischen Ausbildung im Laufe des letzten Jahrhunderts oder längere Schulausbildung für Männer zu Beginn des letzten Jahrhunderts. Aus diesem Grund sind längsschnittliche Designs zu empfehlen (Baltes, Reese & Nesselroade, 1988). Ein weiteres Argument für längsschnittliche Designs ist, wie oben schon erwähnt, die hohe interindividuelle Varianz der Testleistungen. Durch Verlaufsbeobachtungen von Studienteilnehmern eliminiert man diesen Faktor. Es wird nur noch intraindividuelle Varianz untersucht.

#### 2.1.5 Die Geschwindigkeit der Verminderung kognitiver Leistungen bei gesunden und demenzkranken alten Menschen

Verschiedene Untersuchungen belegen Unterschiede in der Veränderung der kognitiven Leistung im normalen Altern und der Leistungsveränderung bei Demenzerkrankungen: Am Beispiel des Mini Mental State Tests (MMST) zeigten Hopp, Dixon, Grut und Bäckman (1997), daß nicht demente Probanden über 75 Jahren mit -0,33 Punkten eine sehr geringe jährliche Leistungsverminderung aufweisen. Lyketsos, Chen und Anthony (1999) errechneten in der Altersgruppe der über 71jährigen einen jährlichen Rückgang um nur -0,27 Punkte in der Leistung des MMST. Morris et al. (1989) verglichen Alzheimer Patienten mit gesunden Kontrollen und fanden mit -0,1 Punkten bei den Kontrollen keinen nennenswerten

Leistungsrückgang. Bei den Patienten war hingegen ein Leistungsrückgang von -2,1 Punkten pro Jahr zu beobachten. Verschiedene Untersuchungen bestätigten dies und fanden für demente Patienten einen Leistungsrückgang zwischen -2,5 und -4,5 Punkten pro Jahr (Morris et al., 1993; Berg et al., 1984; Botwinick, Storandt & Berg, 1986; Heyman et al., 1987; Ortoft & Crystal, 1989; Teri, Hughes & Larson, 1990; Drachman, O`Donnell, Lew & Swearer, 1990; Burns, Jacoby & Levy, 1991). Diese Studien zeigen außerdem, daß die Verschlechterungsgeschwindigkeit bei Demenzerkrankungen nicht linear verläuft und die Verschlechterungsrate mit dem Schweregrad der Demenz zunimmt: Je schwerer die Demenz, desto schneller die Verschlechterung.

Hall und Mitarbeiter (Hall, Lipton, Sliwinski & Stewart, 2000) zeigten, daß im episodischen Gedächtnis bereits in der Prodromalphase deutliche Geschwindigkeitsunterschiede von später dementen zu nicht dementen Personen bestehen. Die jährliche Verschlechterungsrate war bei Personen in der Prodromalphase 3 mal so hoch wie bei kognitiv gesunden Teilnehmern (s.o.). Einen deutlichen Leistungsverlust von Personen in der Prodromalphase, verglichen mit kognitiv gesunden Teilnehmern, zeigte sich auch in unseren eigenen Berechnungen anhand der Daten der Berliner Altersstudie (s. Anhang, S. 29). Die jährliche Verschlechterungsgeschwindigkeit im episodischen Gedächtnis, gemessen mit dem FCSRT-3pi (s. Methoden, S. 29), betrug -2,29 Punkte (SD = 2,25) für präklinisch demente Probanden, jedoch zeigte sich keinerlei Verschlechterung in Personen, die nicht als dement diagnostiziert wurden (+0,05 Punkte, SD = 0,79).

#### 2.1.6 Die Demenzdiagnose

Die American Psychiatric Association (APA) legt in der vierten Version des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“, des DSM-IV (APA, 1994), ein Diagnoseschema für die Demenz fest: Das vorrangige Zeichen einer Demenz ist hier der Gedächtnisverlust (Kriterium A1). Demente Personen haben demnach eine Störung des Erlernens neuen Materials, oder sie vergessen früher erlernte Dinge. Des weiteren muß für die Diagnose einer Demenz eines der vier folgenden Kriterien vorliegen:

- A2a: Aphasie (zentrale Sprachstörung nach abgeschlossener Sprachentwicklung)
- A2b: Apraxie (Störung von Handlungen oder Bewegungsabläufen und Unfähigkeit, Gegenstände bei erhaltener Bewegungsfähigkeit, Motilität und Wahrnehmung sinnvoll zu

verwenden)

- A2c: Agnosie (Störung des Erkennens, die nicht durch Aphasie oder Störung der elementaren Wahrnehmung, wie z.B. der Wahrnehmungsorgane, verursacht ist)
- A2d: Störung der exekutiven Funktionen (Störung des Planens von Handlungen und deren Monitoring)

Die Kriterien A1 und eines der unter A2 genannten müssen so schwer ausgeprägt sein, daß negative Auswirkungen auf das gesellschaftliche und berufliche Leben der Person zu beobachten sind. Außerdem muß die betreffende Person in den gestörten Bereichen früher bessere Leistungen erbracht haben; das heißt, daß ein Leistungsrückgang stattgefunden haben muß (Kriterium B). Sind Kriterium A1, eines der Kriterien unter A2 sowie Kriterium B erfüllt, dann liegt eine Demenz vor.

Das DSM-IV verlangt im Gegensatz zur ICD-10 (WHO, 1992) nicht, daß die Beeinträchtigung mindestens 6 Monate bestanden haben muß. Es gibt hier kein zeitliches Limit. Ausdrücklich hingewiesen wird jedoch darauf, daß Demenz nicht bei passageren Störungen im Rahmen eines Deliriums diagnostiziert werden darf, es sei denn, es liegt nach dem Delirium immer noch eine Demenz vor.

Differentialdiagnostisch sind nach DSM-IV verschiedene Störungen in Erwägung zu ziehen: Dies ist zum Einen die amnestische Störung, die durch eine Störung ausschließlich des Gedächtnisses charakterisiert ist. Die Schizophrenie ist hier ebenfalls zu nennen, allerdings zeichnet sie sich eher durch einen früheren Beginn, ein anderes Störungsmuster und durch meist leichtere kognitive Einbußen aus. Es wird außerdem erwähnt, daß Schwierigkeiten auftreten können, wenn Personen sich krank stellen und simulieren. Eine schon vor Erkrankungsbeginn bestehende geistige Behinderung ist auszuschließen. Episoden einer Major Depression können manchmal schlecht von Demenzen unterschieden werden, wenn im Rahmen der Depression schlechte neuropsychologische Testergebnisse erzielt werden. Hilfreich sind hier die strukturierte Fremdanamnese und spezifische Fragen nach depressiven Symptomen. Als letzte Differentialdiagnose ist der altersassoziierte kognitive Abbau genannt. Hier gilt es zu beobachten, ob die Störungen bei dem Patienten im Vergleich zur Altersgruppe erheblich ausgeprägter sind.

## 2.1.7 Epidemiologische Daten zur Demenz

Für die Altersgruppe der 80 bis 84jährigen, die jüngste von uns untersuchte Altersgruppe, liegen die Inzidenzraten der Demenz, je nach Untersuchung, zwischen 42,0 und 82,2/1000 Personen-Jahre (py; siehe Tab. 1). Einer Meta-Analyse von Gao et al. (1998) zufolge liegt die Inzidenzrate in dieser Altersgruppe bei 3,4%. Jorm und Jolley (1998) finden in ihrer Meta-Analyse je nach Schweregrad Inzidenzen von 21,5/1000py (moderate+) und 59,9/1000py (mild+). Die Inzidenzrate steigt mit dem Alter an. Gao und Mitarbeiter beschreiben eine Inzidenzrate von 8,7% bei über 95-jährigen. Es wird auch von Inzidenzraten von über 10% berichtet (The Canadian Study of Health and Aging Working Group, 2000), vor allem bei Angaben, die „mild dementia“ einschließen (Jorm & Jolley, 1998).

Alter	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95+
<b>gesamt</b>	10,9 <sup>1</sup> 22,5 <sup>3</sup> 26,6 <sup>4</sup> 12,0 <sup>5</sup> 0,8% <sup>6</sup> 17,6 <sup>7</sup> (mild+) 6,4 <sup>7</sup> (moderate+)	22,3 <sup>1</sup> 41,3 <sup>3</sup> 51,6 <sup>4</sup> 21,1 <sup>5</sup> 1,8% <sup>6</sup> 33,3 <sup>7</sup> (mild+) 11,7 <sup>7</sup> (moderate+)	42,0 <sup>1</sup> 82,2 <sup>3</sup> 80,9 <sup>4</sup> 56,8 <sup>5</sup> 3,4% <sup>6</sup> 59,9 <sup>7</sup> (mild+) 21,5 <sup>7</sup> (moderate+)	106,5 <sup>1</sup> (85+) 118,0 <sup>4</sup> 74,5 <sup>5</sup> 5,3% <sup>6</sup> 104,1 <sup>7</sup> (mild+) 37,7 <sup>7</sup> (moderate+)	80,0 <sup>5</sup> (90+) 7,3% <sup>6</sup> 179,8 <sup>7</sup> (mild+) 66,1 <sup>7</sup> (moderate+)	8,7% <sup>6</sup> (95+)
<b>Frauen<sup>a</sup></b>	7,9 <sup>1</sup> 25,8 <sup>4</sup> 10,2 <sup>5</sup>	19,3 <sup>1</sup> 19,6 <sup>2</sup> 49,0 <sup>4</sup> 17,2 <sup>5</sup>	44,0 <sup>1</sup> 42,9 <sup>2</sup> 92,7 <sup>4</sup> 51,1 <sup>5</sup>	110,2 <sup>1</sup> (85+) 71,5 <sup>2</sup> 100,3 <sup>4</sup> 64,5 <sup>5</sup>	86,7 <sup>2</sup> (90+) 86,9 <sup>5</sup> (90+)	
<b>Männer<sup>a</sup></b>	14,7 <sup>1</sup> 28,2 <sup>4</sup> 14,5 <sup>5</sup>	26,5 <sup>1</sup> 12,4 <sup>2</sup> 56,8 <sup>4</sup> 27,0 <sup>5</sup>	38,6 <sup>1</sup> 32,9 <sup>2</sup> 57,9 <sup>4</sup> 66,9 <sup>5</sup>	99,0 <sup>1</sup> (85+) 24,6 <sup>2</sup> 175,0 <sup>4</sup> 96,4 <sup>5</sup>	15,0 <sup>2</sup> (90+) 74,1 <sup>5</sup> (90+)	

**Tab. 1:** Inzidenzraten der Demenz aus verschiedenen internationalen Studien. a: Inzidenzraten pro 1000 Personen-Jahre (wenn nicht anderweitig bezeichnet); 1: The Canadian Study of Health and Aging Working Group, 2000; 2: Fratiglioni et al., 1997\*/\*\*; 3: Andersen et al., 1999; 4: Bachman et al., 1993\*; 5: Ganguli et al., 2000; CDR  $\geq$  0,5; 6: Gao et al., 1998, Meta-Analyse; 7 : Jorm & Jolley, 1998, Meta-Analyse; \* In der Meta-Analyse (6) von Gao et al. eingeschlossen; \*\* In der Meta-Analyse (7) von Jorm & Jolley eingeschlossen

Für Bewohner von Heimen konnte gegenüber selbständig lebenden Personen eine deutlich höhere Inzidenzrate von Demenzen festgestellt werden (The Canadian Study of Health and Aging Working Group, 2000):



Alter	Frauen, selbständig	Frauen in Heimen	Männer, selbständig	Männer in Heimen
80-84	35,9	131,8	33,4	130,0
85-89	70,8	166,1	75,9	90,9
90-94	100,7	285,4	120,6	234,1
95+	115,1	336,3	48,9	470,3

**Tab. 2:** Inzidenzraten der Demenz pro 1000 Personen-Jahre, The Canadian Study of Health and Aging Working Group (2000)

Aus den oben angeführten Studien sind zwei Befunde für unsere Arbeit wichtig: Die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken ist im Alter ab 80 Jahren hoch. Mit zunehmendem Alter steigt sie weiter an. Besonders hoch sind die Inzidenzraten bei Heimbewohnern. Aus diesen Gründen wurden Personen ab 80 Jahren ausgewählt und darauf geachtet, daß der Anteil an Heimbewohnern in der Stichprobe möglichst groß ist.

## 2.2 Fragestellungen

Für die Messung der Leistung des episodischen Gedächtnisses wird ein besonders hierfür konzipierter und erprobter Test, der Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT; Buschke 1984; Grober, Buschke, Crystal, Bang & Dresner, 1988), angewendet. Inwieweit dieser Test gegenüber dem zur Zeit weitverbreitetsten Verfahren zum Demenzscreening, dem Mini Mental Status Test (MMST; Folstein, Folstein & McHugh, 1975), dem "7-minute-screen" von Solomon et al. (1998) und anderen neuropsychologischen Tests in der Testbatterie überlegen ist, soll untersucht werden. Vor allem die Prädiktion der Demenz in einer zum Meßzeitpunkt noch nicht dementen Stichprobe ist in unserer Untersuchung von Bedeutung. Inwieweit differenziert der FCSRT, querschnittlich sowohl als längsschnittlich, zwischen dementen und gesunden Personen in der präklinischen Phase der Demenz?

Mit dem FCSRT lassen sich verschiedene Scores berechnen und zur weiteren Analyse verwenden. In verschiedenen Untersuchungen wurden unterschiedliche Scores des FCSRT benutzt. Grober et al. (1988) fanden, daß die Summe der Wiedergabe mit Hilfestellung von 3 Durchgängen des FCSRT gut zwischen aktuell dementen und nicht dementen Personen trennt. Demente Personen können aus Hilfestellungen nicht denselben Nutzen ziehen, wie kognitiv gesunde. Solomon und Mitarbeiter (Solomon et al., 1998) verwendeten in ihrem

Screening-Instrument, dem "7-minute-screen", ebenfalls ausschließlich die Wiedergabe mit Hilfestellung, aus Zeitgründen nur von einem Wiedergabedurchgang. Ziel auch dieses Tests ist es, Gesunde von zum Testzeitpunkt Dementen zu trennen. In einer Studie, in der Grober et al. (2000) den FCSRT zur Prädiktion von Demenzen 5 Jahre später verwendeten, benutzten sie die drei Wiedergabedurchgänge der freien Wiedergabe zur Vorhersage von Demenzen. In einem präklinischen Stadium der Demenz ist die, relativ einfache, Wiedergabe der Items mit Hilfestellung noch nicht gestört, jedoch trennt die Leistung in der freien Wiedergabe die Gruppen gut voneinander. Es wird deutlich, daß die Wiedergabe mit Hilfestellung gesunde von aktuell klinisch Dementen separiert. Soll präklinisch Demenz erkannt werden, ist die freie Wiedergabe besser geeignet. In unserer Studie wird der Zeitraum bis zu zwei Jahren vor der Diagnosestellung untersucht. Es ist deshalb anzunehmen, daß eine Mischung aus den Scores zur Trennung präklinisch Dementer von Gesunden 5 Jahre vor der Diagnose und von Scores zur Trennung (momentan) klinisch Dementer von Gesunden zum Ziel führen wird. Ein Score des FCSRT, der bisher keine Beachtung gefunden hat, jedoch potentiell von Bedeutung ist, ist der Score der unmittelbaren Wiedergabe. Die unmittelbare Wiedergabe soll in unserer Studie auf die Bedeutung zur Prädiktion der Demenz hin untersucht werden. Des weiteren soll geprüft werden, ob ein kombinierter Score aus den drei Scores der unmittelbaren Wiedergabe, freien Wiedergabe und Wiedergabe mit Hilfestellung, der FCSRT-3pi (FCSRT-"3 Points per Item"; siehe Abschnitt Methoden, S. 29), den Einzelscores überlegen ist.

Eine weitere wichtige Frage ist, ob es für verschiedene diagnostische Gruppen verschiedene Verläufe der Gedächtnismaße gibt. Wenn es unterschiedliche Verläufe gibt, wie steil ist dann der Leistungsrückgang bei gesunden Probanden, oder ist die Leistung konstant? Wie groß ist die Geschwindigkeit des Leistungsrückgangs bei Dementen, und wie groß ist sie bei Probanden, die in der nächsten Zeit eine Demenz entwickeln werden? Wie oben aufgeführt, wurde in verschiedenen Untersuchungen gezeigt, daß die Leistung der kognitiven Fähigkeiten, und insbesondere die des episodischen Gedächtnisses bei Demenzkranken schneller abnimmt als bei gesunden alten Menschen (Rubin et al., 1998; Morris et al., 1993; Berg et al., 1984). Dies trifft auch schon auf die präklinische Phase der Demenz zu (Hall, Lipton, Sliwinski & Stewart, 2000; eigene Berechnungen anhand der Berliner Altersstudie, s. Anhang, S. 29). Da die Leistung im episodischen Gedächtnis besonders früh betroffen zu sein scheint (Fox et al., 1998; Herlitz et al., 1997; Tierney et al., 1996; Masur et al., 1994),

stellt sich eine wichtige Frage: Kann die Prädiktion der Demenz durch die Einbeziehung der Verschlechterungsgeschwindigkeit im episodischen Gedächtnis in die Diagnostik verbessert werden?

Es stellt sich vor allem die Frage, ob diese Veränderungen schon nach solch kurzen Zeitabständen wie z.B. einem Jahr, oder sogar nur einem halben Jahr, meßbar sind. Diese Frage ist noch nicht geklärt. Sind nach einem Jahr ausreichende Unterschiede im Ausmaß der Leistungsverminderung des episodischen Gedächtnisses bei den verschiedenen Gruppen von Probanden erkennbar? Oder sind bereits früher, zum Beispiel nach einem halben Jahr, deutliche Veränderungen sichtbar? Diese Frage hat für die Praxis eine entscheidende Bedeutung: Je deutlicher der Differenzierungszeitpunkt unter einem Jahr liegt, um so brauchbarer ist das Verfahren in der praktischen Anwendung. Zur Durchführung von z.B. Studien zur Wirksamkeit von Medikamenten ist ein kurzer Meßabstand äußerst wünschenswert, nicht zuletzt deshalb, weil hier ein Zeitverlust große finanzielle Auswirkungen hat. Jedoch auch in der klinischen Anwendung ist ein kurzer Untersuchungsabstand zu bevorzugen, da schnelle diagnostische Sicherheit die Ungewißheit der Patienten und ihrer Angehörigen reduzieren kann.

Bereits vor der ersten Untersuchung könnte v.a. bei Personen, die sich in einem präklinischen Stadium einer Demenz befinden, und bei Demenzpatienten ein kognitiver Leistungsrückgang stattgefunden haben. Ein Nebenaspekt dieser Untersuchung ist, ob sich durch die Messung dieses Leistungsverlustes die Trennung der verschiedenen Gruppen (kognitiv stabile Gesunde, Personen in einem präklinischen Stadium einer Demenz und Demenzpatienten) verbessern läßt. Hierfür muß das kognitive Ausgangsniveau möglichst genau geschätzt werden. Es soll dies Anhand der Parameter Alter und Bildung versucht werden. Als Maß für Bildung kommt ein neuartiger Wortschatztest, der Lector-Test von Reischies (1994, unveröffentlicht; Reischies, Wertenaue & Kühl, eingereicht), zur Anwendung (s. Exkurs, S. 23).

## **2.3 Operationalisierung**

### **2.3.1 Wahl der Stichprobe**

Bei der Wahl der Stichprobe spielte folgende Überlegung die entscheidende Rolle: In welcher Population sind die Chancen am größten, daß möglichst viele Personen neu an einer Demenz

erkranken? Wie oben erwähnt, ist die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, im Alter ab 80 Jahren besonders hoch (Gao et al., 1998; Jorm & Jolley, 1998). Speziell trifft dies für Heimbewohner zu (The Canadian Study of Health and Aging Working Group, 2000; Helmchen et al., 1999). Aus diesem Grund wurden Personen ab 80 Jahren ausgewählt und darauf geachtet, daß der Anteil an Heimbewohnern möglichst hoch ist. Der Prozentsatz derer, die sich kurz vor der Diagnose einer Demenzerkrankung befinden, konnte somit vergrößert werden. Diese Untersuchung erhebt aus den genannten Gründen nicht den Anspruch, repräsentativ zu sein. Vielmehr wurde eine besondere Grundpopulation ausgewählt.

### 2.3.2 Verlauf der Untersuchung

Die Probanden werden zum Zeitpunkt T1 mit verschiedenen Tests untersucht, die unterschiedliche Bereiche der Kognition, welche für die Demenzdiagnostik notwendig sind, abdecken (s. Tab. 3). Die Testung wird nach einem halben (T2) und nach einem Jahr (T3) wiederholt. Bei T1 und T3 werden die Studienteilnehmer auf Vorliegen einer Demenzerkrankung untersucht (s.u.). Eine partielle Wiederholung der Testbatterie, der "7-minute-screen" findet nach einem halben Jahr statt (T2). Nach circa zwei Jahren wird ein vierter Meßzeitpunkt durchgeführt (T4). An diesem Meßzeitpunkt wird durch ein Telefoninterview und eine Fremdanamnese nochmals das Vorliegen einer Demenzerkrankung untersucht. Es soll die Validität des Verlaufes der Gedächtnisleistungen im ersten Jahr der Studie in Bezug auf die Vorhersage der Demenz überprüft werden.

	T1	T2	T3	T4
Abstand (in Jahren)	0	0,5	1	2
Neuropsychologische Testung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FCSRT</li> <li>- Fluency</li> <li>- Reitan Trailmaking Test A</li> <li>- Lector-Test</li> <li>- Attention</li> <li>- MMST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FCSRT</li> <li>- Fluency</li> <li>- Orientierung</li> <li>- Uhrentest</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FCSRT</li> <li>- Fluency</li> <li>- Reitan Trailmaking Test A</li> <li>- Lector-Test</li> <li>- Attention</li> <li>- MMST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TICS-m</li> <li>- TIND</li> </ul>
Demenzdiagnose	ja	nein	ja	ja

**Tab. 3:** Übersicht über Meßzeitpunkte, zeitlichen Ablauf und durchgeführte neuropsychologische Diagnostik. FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test, MMST: Mini Mental Status Test, TICS-m: Telephone Interview for Cognitive Status-modified, TIND: Telefon-Interview für neuropsychologische Defizite.

### 2.3.3 Diagnose des Demenzsyndroms in der Studie

Die Diagnose der Demenz wird anhand der DSM-IV-Kriterien (APA, 1994) von einem erfahrenen Psychiater gestellt. Der Psychiater konnte die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung nicht einsehen. Im folgenden wird die Überprüfung der einzelnen Kriterien beschrieben:

Das Kriterium A1, der Gedächtnisverlust, wird durch verschiedene Tests (FCSRT, MMST) und das psychiatrische Interview erfaßt. Für die Überprüfung der Kriterien unter A2 stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung: Die Aphasie (A2a) wird durch den Test der Wortflüssigkeit und durch Beobachtung überprüft. Als Maße der Apraxie (A2b) dienen die Zeichen- und Schreibübung, sowie wiederum die Beobachtung. Die Agnosie (A2c) wird anhand des Benennens im Free and Cued Selective Reminding Test festgestellt, die Störung der exekutiven Funktionen (A2d) durch Rechnen, Attention Test, Beobachtung und Fremdanamnese. Die Auswirkungen der Störungen auf das gesellschaftliche Leben und der Rückgang der Leistungen von einem vormals höheren Niveau (Kriterium B) werden fremdanamnestisch erfaßt, außerdem werden die Demenzkriterien unter A durch die Fremddiagnose abgesichert.

Bei T4, nach 2 Jahren, wird die Demenzdiagnose anhand der Telefoninterviews TICS-m und TIND und der Fremdanamnese gestellt. Der Gedächtnisverlust, das Kriterium A1, wird durch die unmittelbare und die verzögerte Wiedergabe der Lernliste sowie durch den Zehnwort-Test (Reischies, Kühl & Krebs, 2000), allgemeine Fragen zur näheren Vergangenheit und die Orientierung erfaßt. Die Kriterien unter A2 werden folgendermaßen untersucht: Für die Aphasie werden der Test der Wortflüssigkeit und andere Tests zum Wortverständnis durchgeführt. Als Maß der Apraxie dient die Aufgabe, sequentiell auf den Telefonhörer zu tippen. Die Agnosie wird anhand des Benennens festgestellt, die Störung der exekutiven Funktionen durch Rechnen, Alphabet rückwärts und rückwärts Zählen. Alle Kriterien unter A werden durch die Fremdanamnese abgesichert. Die Auswirkungen der Störungen auf das gesellschaftliche Leben und der Rückgang der Leistungen von einem vormals höheren Niveau (Kriterium B) werden, wie zu den anderen Meßzeitpunkten auch, fremdanamnestisch erfaßt.

#### 2.3.4 Gruppengrößen und Power der Untersuchung

Es ist zu erwarten, daß zu Beginn der Untersuchung bei ca. 20% der Probanden ein Demenzsyndrom vorliegt und etwa 80% keine Demenz haben. Diese Schätzung basiert auf Prävalenzzahlen für diese Altersgruppe aus der Berliner Altersstudie (BASE; Baltes & Mayer, 1999; Reischies et al., 1997b) und aus einer Übersichtsarbeit von Hy und Keller (2000).

Inzidenz: Für die Altersgruppe der 80 bis 84jährigen liegen die Inzidenzraten, je nach Untersuchung, zwischen 42,0 und 82,2/1000 Personen-Jahre (The Canadian Study of Health and Aging Working Group, 2000; Andersen et al., 1999; s.o.), für Heimbewohner deutlich höher als in der Gesamtpopulation bei ca. 13% (The Canadian Study of Health and Aging Working Group, 2000). Mit zunehmendem Alter steigen die Inzidenzraten weiter an. Bei einem durchschnittlichen Alter von 87 Jahren und einem hohen Anteil an Heimbewohnern in unserer Stichprobe kann man, sehr vorsichtig geschätzt, mit einem Wert von 10% Neuerkrankungen pro Jahr rechnen. Anhand von Berechnungen der Berliner Altersstudie wurde eine Mortalität von jährlich zwischen 5,6% (Intensivprotokoll von BASE) und 13,5% (Ausgangspopulation von BASE) in einer Stichprobe von 70 bis 105-jährigen festgestellt (Durchschnittsalter der Stichprobe des Intensivprotokolls: 84,9 Jahre, SD = 8,9; Baltes, Mayer, Helmchen & Steinhagen-Thiessen, 1999). Als sehr konservative Schätzung, die auch eventuelle Abbrecher mit einschließen soll, wird im folgenden von einer Mortalitätsrate von 13% ausgegangen.

Wie oben erwähnt, werden zu Beginn der Untersuchung (T1) 80% der Probanden nicht dement diagnostiziert, 20% werden dement sein. Zu T3, nach einem Jahr, werden weitere 8% dement sein (10% der vormals gesunden) und 72% immer noch keine Demenzdiagnose erhalten. Bezieht man die Mortalität von 13% (s.o.) in diese Berechnungen ein, so verringern sich die Gruppengrößen auf 6,96% neu demente und 62,64% noch immer kognitiv gesunde Probanden. Beim vierten Meßzeitpunkt, nach zwei Jahren (T4), werden weitere 6,264% der Ausgangsstichprobe als dement diagnostiziert, 56,376% sind weiterhin nicht dement. Nach Berücksichtigung der Mortalität sind dies 5,44968% zu T4 inzident demente Probanden, sowie 49,04712% der Ausgangsstichprobe, die über den gesamten Untersuchungszeitraum nicht dement werden.

Berechnet man die Power einer Untersuchung (Software: Power and Precision <sup>TM</sup>, Release

2.00, Borenstein et al., 2000) zwischen gesunden und zu T4 neu dementen anhand der in der BASE Stichprobe errechneten Werte für den Leistungsrückgang im FCSRT-3pi (gesunde  $M = 0,0500$ ,  $SD = 0,7904$ ; inzident demente  $M = -2,2935$ ,  $SD = 2,2534$ ;  $\alpha = 0,05$ ; BASE Berechnungen s. Anhang S. 29), so ergibt sich eine Power von 0,80 ab einer Gruppengröße von  $N = 10$  (gesunde) und  $N = 5$  inzident demente. Die Power erreicht 1,00 ab einer Gruppengröße von  $N = 39$  (gesunde) und  $N = 5$  (inzident demente) Der N-Wert der inzident dementen wurde nicht verändert, da erst ab einer Anzahl von mehr als 49 gesunden Probanden in einem Sample wie dem unseren mit einer höheren Anzahl an zu T4 inzident dementen Probanden gerechnet werden kann (siehe Berechnungen der Stichprobengröße in diesem Abschnitt weiter oben).

Die konservative Schätzung der Gruppengrößen läßt eine Gruppengröße von  $N = 5$  in der Gruppe der zu T4 inzident dementen ab einer Stichprobengröße von  $N = 100$  erwarten, die Gruppe der gesunden Probanden würde in diesem Falle 49 Personen umfassen. Mit einer Stichprobe dieser Größe kann somit die wichtigste Frage unserer Untersuchung, ob Unterschiede zwischen den gesunden und den zu T4 inzidenten Probanden im Leistungsrückgang im FCSRT-3pi erkennbar sind, beantwortet werden.

### 2.3.5 Abschätzung des kognitiven Ausgangsniveaus (Exkurs)

Zur Abschätzung des kognitiven Ausgangsniveaus (des prämorbidem Intelligenzniveaus) kommen innerhalb dieser Untersuchung das Alter, die Dauer der Schulbildung und der Lector Test zum Einsatz. Der Lector Test soll in Verbindung mit den anderen Untersuchungsmethoden im Hinblick auf eine Bestimmung des Abstandes der aktuellen Leistung zur prämorbidem Leistung, herangezogen werden. Hierzu wird ein Differenzwert zwischen der geschätzten prämorbidem Leistungsfähigkeit, wie sie im Lector Test und den anderen Indikatoren operationalisiert ist, und der aktuell erbrachten Leistung, die mit den anderen Tests gemessen wird, gebildet. Bei einer großen Differenz der aktuellen Leistung von der geschätzten prämorbidem Leistungsfähigkeit könnte ein Leistungsrückgang schon vor der ersten Untersuchung stattgefunden haben. Es soll überprüft werden, ob dieses Maß für die Prädiktion der Demenz eine Bedeutung hat.

## 2.4 Hypothesen

Aus den oben aufgeführten Argumenten lassen sich die folgenden Hypothesen ableiten:

#### 2.4.1 Querschnitt

1. Der 3pi-Score des Free and Cued Selective Reminding Tests (FCSRT-3pi; s. Abschnitt Methoden, S. 29) prädiziert Demenz mindestens bis zu zwei Jahre vor der Diagnosestellung.
2. Im Vergleich zu den anderen möglichen Scores des FCSRT ist der 3pi-Score mindestens ebenbürtig oder besser im Hinblick auf die Demenzprädiktion.
3. Im Vergleich zu den anderen in der Testbatterie enthaltenen Tests und Aufgaben (z.B. Word Fluency, MMST, etc.) ist der 3pi mindestens ebenso gut oder besser geeignet, Demenz zu prädizieren.

#### 2.4.2 Verlauf

1. Nicht demente Studienteilnehmer weisen keinen signifikanten Gedächtnisrückgang in Halbjahresabständen auf. Eventuell können sie sogar von einem Trainingseffekt profitieren. Als Maß für den Gedächtnisrückgang dient der FCSRT-3pi.
2. Bei Beginn der Untersuchung demente und im späteren Verlauf der Untersuchung inzident demente Studienteilnehmer verschlechtern sich meßbar im Gedächtnis, selbst in Halbjahresabständen.
3. Die verschiedenen Gruppen (nicht demente, inzident demente und von Beginn an demente) lassen sich durch den Verlauf im 3pi unterscheiden.
4. Die Verschlechterung im Gedächtnistest (3pi) innerhalb eines Jahres (in Halbjahresabständen) prädiziert Demenz ein weiteres Jahr später.

#### 2.4.3 Exkurs: Prädiktion der Demenz anhand des retrospektiven Verlaufes

Durch Anwendung eines Maßes für den Leistungsrückgang, der bereits vor der ersten Untersuchung stattgefunden hat, läßt sich die Vorhersage der Demenzentwicklung verbessern. Für die Abschätzung des Leistungsrückganges vor der ersten Untersuchung wird die Differenz der aktuellen Leistung zu einem durch den Lector Test und das Alter des Probanden ermittelten, prämorbidem Wert gebildet.