Aus der Neurologischen Universitätsklinik
Abteilung Neurologie und Neurophysiologie
der
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

Krankheitsverlauf und Prädiktoren der „Mild Cognitive Impairment“ (MCI)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2006
Von Sonja Christina Hermeneit
Geboren in Lemgo
<table>
<thead>
<tr>
<th>Rolle</th>
<th>Name</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dekan</td>
<td>Prof. Dr. C. Peters</td>
</tr>
<tr>
<td>1. Gutachter</td>
<td>Prof. Dr. K. Schmidtke</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Gutachter</td>
<td>Prof. Dr. M. Hüll</td>
</tr>
<tr>
<td>Jahr der Promotion</td>
<td>2007</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Mein Dank gilt allen, die die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht und unterstützt haben:

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K. Schmidtke, der dieses interessante Thema initiiert hat und immer Zeit für meine Fragen fand.

Dem Team der Memory-Ambulanz Freiburg, das mich freundlich aufnahm und vor allem bei der Einarbeitung in die neuropsychologischen Testverfahren unterstützte.

Herrn Prof. Dr. M. Hüll für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Nicht zuletzt meiner Familie, die mir das Studium und die Durchführung einer Doktorarbeit ermöglichten und mich liebevoll und tatkräftig unterstützten.

Vor allem aber den vielen Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.
# Inhaltsverzeichnis

1. **Einleitung** ................................................................. 1
   1.1 Geschichte der kognitiven Beeinträchtigung im Alter ............ 1
   1.2 Geschichte der leichten kognitiven Störungen .................... 3
   1.3 Die „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) .......................... 10
      1.3.1 Definition ................................................................. 10
      1.3.2 Ätiologie ................................................................. 16
      1.3.3 Pathogenese ............................................................ 18
      1.3.4 Klassifikation ........................................................ 20
      1.3.5 Epidemiologie ........................................................ 23
      1.3.6 Symptome ............................................................. 26
      1.3.7 Differenzialdiagnose ................................................ 27
      1.3.8 Diagnose ............................................................... 28
      1.3.9 Therapie ............................................................... 46
      1.3.10 Prognose ............................................................. 49
   1.4 Zusammenfassung ...................................................... 53

2. **Untersuchungskollektiv und Methoden** ............... 57
   2.1 Fragestellung ............................................................ 57
   2.2 Untersuchungskollektiv ................................................ 57
      2.2.1 Definition ............................................................... 57
      2.2.2 Patientenkollektiv ................................................... 59
      2.2.3 Durchführung ........................................................ 60
      2.2.4 Diagnosemethoden .................................................. 61
   2.3 Auswertungsverfahren und statistische Analyse ............ 73

3. **Ergebnisse** ................................................................. 84
   3.1 Gesamtdaten ............................................................. 84
      3.1.1 Demographische Daten .............................................. 84
      3.1.2 Einteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Basisunter-
      suchung ......................................................................... 85
      3.1.3 Verlaufsdaten ........................................................ 85
   3.2 Analyse der Verlaufsgruppe „lost to follow-up“ ............ 87
   3.3 MCI – alle ................................................................. 89
      3.3.1 Demographische Daten .............................................. 89
      3.3.2 Verlauf .................................................................... 90
      3.3.3 Prädiktive Parameter ................................................. 93
3.4 MCI – amnestic ................................................................. 99
   3.4.1 Demographische Daten .................................................. 99
   3.4.2 Verlauf ......................................................................... 99
   3.4.3 Prädiktive Parameter .................................................... 103

3.5 MCI – andere .................................................................. 107
   3.5.1 Demographische Daten .................................................. 107
   3.5.2 Verlauf ......................................................................... 108
   3.5.3 Prädiktive Parameter .................................................... 110

4. DISKUSSION .................................................................... 113
   4.1 Patientenkollektiv ............................................................ 114
   4.2 Verlauf ............................................................................. 114
      4.2.1 MCI – alle .................................................................. 114
      4.2.2 MCI – amnestic ............................................................ 116
      4.2.3 MCI – andere ............................................................... 118

4.3 Prädiktoren des Verlaufs .................................................. 120
   4.3.1 MCI – alle .................................................................. 121
   4.3.2 MCI – amnestic ............................................................ 124
   4.3.3 MCI – andere ............................................................... 124

5. ZUSAMMENFASSUNG ...................................................... 126

6. ANHANG ......................................................................... 127
   6.1 Unterlagen zur Nachuntersuchung .................................... 127
      6.1.1 Klinische Einschätzung des Schweregrades einer Demenz (CDR) .............................................................. 127
      6.1.2 Fragebogen für typische Symptome funktioneller Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen ........................... 128
      6.1.3 CERAD – Auswertungsbogen ...................................... 129
      6.1.4 Auswertungsbogen Uhrentest, Uhrenlesetest und Zahlenverbindungstest .......................................................... 136
      6.1.5 Instrumentelle ADL – Skala nach Lawton und Brody  ................................................................................. 138
      6.1.6 Geriatrische Depressions-Skala (GDS) ............................. 139

6.2 standardisierter Hausarztfragebogen ................................ 140

7. LITERATURVERZEICHNIS ............................................... 141
VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

<table>
<thead>
<tr>
<th>Diagramm</th>
<th>Übersicht über Minimal- und Maximalwert sowie Aussage der verwendeten Test</th>
<th>72</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Grafische Verdeutlichung der Annahmen 1. - 3</td>
<td>75</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Histogramm zur Verteilung des Alters bei der Basisuntersuchung</td>
<td>84</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Kreisdigramm zur Verteilung von „lost to follow-up“ und „Nachuntersuchte“</td>
<td>86</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Histogramm zur Anzahl der nachuntersuchten Patienten in Abhängigkeit von der Zeit (ohne lost to follow-up)</td>
<td>87</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Kreisdigramm zum Verlauf („MCI – alle“, ohne “lost to follow-up“)</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Histogramm zur kumulativen Darstellung der Diagnosen der Patienten der Gruppe „MCI – alle“ in Abhängigkeit von der Zeit</td>
<td>91</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Histogramm zur Anzahl der im jeweiligen Intervall letztmals untersuchten Patienten (MCI–alle)</td>
<td>92</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>ROC-Kurve für „CERAD–Konstruktive Praxis–Abzeichnen“ für die Verlaufsgruppen „Konversion“ und „MCI“ / Berechnung nach SPSS („MCI–alle“)</td>
<td>95</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Balkendiagramm zum führenden Symptom bei Erstuntersuchung („MCI–alle“)</td>
<td>97</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Balkendiagramm zu Einnahme von Antidementiva (MCI–alle)</td>
<td>99</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Kreisdigramm der letzten bekannten Diagnose der Gruppe „MCI–amnestic“</td>
<td>100</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Kumulative Darstellung der Diagnosen der Patienten der Gruppe „MCI–amnestic“ in Abhängigkeit von der Zeit</td>
<td>101</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Histogramm zur Anzahl der im jeweiligen Intervall letztmals untersuchten Patienten für die Gruppe „MCI–amnestic“</td>
<td>102</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>ROC-Kurve für „MMSE“ in Hinblick auf die Verlaufsgruppen „Konversion“ gegen „MCI“ („MCI–amnestic“)</td>
<td>104</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>ROC-Kurve für „MMSE (z)“ in Hinblick auf die Verlaufsgruppen „Konversion“ gegen „MCI“ („MCI–amnestic“)</td>
<td>104</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Balkendiagramm zum führenden Symptom bei Erstuntersuchung (MCI–amnestic)</td>
<td>106</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Letzte bekannte Diagnose der Gruppe „MCI–andere“</td>
<td>108</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Histogramm zur Anzahl der im jeweiligen Intervall letztmals untersuchten Patienten („MCI–andere“)</td>
<td>110</td>
</tr>
<tr>
<td>Diagramm</td>
<td>Balkendiagramm zur Einnahme von Antidementiva („MCI–andere“)</td>
<td>112</td>
</tr>
</tbody>
</table>
VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1 Definition der Demenz nach ICD 10 (1993) ..........................2
Tabelle 3 Kriterien der AAMI (verkürzt) ..............................................9
Tabelle 4 Kriterien der AACD (verkürzt) ...........................................10
Tabelle 5 Definition der „Leichten kognitiven Beeinträchtigung“ ................16
Tabelle 6 Definition und Kriterien der MCI nach Petersen et al. ................16
Tabelle 7 Klassifikation der MCI nach Friedel et al. .............................23
Tabelle 8 Prävalenz der MCI gemäß des consensus paper on MCI ..........25
Tabelle 9 Kriterien subjektiver Gedächtnisbeschwerden nach Smith et al. ...32
Tabelle 10 Übersicht über die höheren kognitiven Funktionen. ...............41
Tabelle 11 Häufige Befunde in bildgebenden morphologischen Verfahren bei MCI-Patienten ..............................................................44
Tabelle 12 Häufige Befunde in bildgebenden funktionellen Verfahren bei MCI – Patienten .................................................................44
Tabelle 13 Definition der MCI-alle ................................................................58
Tabelle 14 Definition der Gruppe MCI-amnestic ......................................59
Tabelle 15 Definition der Gruppe MCI-andere .........................................59
Tabelle 16 Variablen aus der Anamnese ..................................................63
Tabelle 17 Punktevergabe in der CDR ....................................................65
Tabelle 18 Untertests der CERAD-NP ....................................................66
Tabelle 19 Grundlegende strukturprüfende multivariate Verfahren ..........79
Tabelle 20 Typen der Varianzanalyse ....................................................79
Tabelle 21 Kreuztabelle zur Gruppenzuordnung anhand eines Beispieltests .........................................................................................81
Tabelle 22 Vierfeldertafel für den Vergleich zweier Stichproben, oder allgemeiner für den Vergleich zweier Alternativmerkmale ....................82
Tabelle 23 Signifikante Mittelwertunterschiede für die Verlaufsgruppen „lost to follow-up“ und „Nachuntersuchte“ / t-Test, Berechnung nach SPSS .................................................................88
Tabelle 24 Führendes Symptom bei Erstuntersuchung („lost to follow-up“ / „Nachuntersuchte“) .....................................................................................89
Tabelle 25 Übersicht über den Verlauf der nachuntersuchten Patienten (MCI – alle) .....................................................................................90
Tabelle 26 Exakter Verlauf in Abhängigkeit von der Zeit für die Gruppe MCI – alle (in % von den 117 in die Studie eingeschlossenen Patienten) .................................................................92
Tabelle 27 Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Verlaufsgruppen „Anderes“ und „MCI“ und „Konversion“ / Berechnung nach Scheffé in SPSS („MCI – alle“) .................................................93
<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle</th>
<th>Inhalt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>28</td>
<td>Signifikante Mittelwertunterschiede für die Verlaufsgruppen „Konversion“ und „MCI–amnestic“</td>
</tr>
<tr>
<td>29</td>
<td>Führendes Symptom bei der Erstuntersuchung („MCI–alle“)</td>
</tr>
<tr>
<td>30</td>
<td>Einnahme von Antidementiva („MCI–alle“)</td>
</tr>
<tr>
<td>31</td>
<td>Letzte bekannte Diagnosen der Gruppe „MCI–amnestic“</td>
</tr>
<tr>
<td>32</td>
<td>Konversionsraten in Abhängigkeit von der Zeit für die Gruppe „MCI–amnestic“ (in % der 95 in die Studie eingeschlossener Patienten)</td>
</tr>
<tr>
<td>33</td>
<td>Signifikante Mittelwertunterschiede für die Verlaufsgruppen „Konversion“ und „MCI“ / T-Test in SPSS („MCI–amnestic“)</td>
</tr>
<tr>
<td>34</td>
<td>Führendes Symptom bei der Erstuntersuchung („MCI–amnestic“)</td>
</tr>
<tr>
<td>35</td>
<td>Letzte bekannte Diagnosen der Gruppe „MCI–andere“</td>
</tr>
<tr>
<td>36</td>
<td>Kumulative Darstellung der Diagnosen der Patienten der Gruppe „MCI–andere“ in Abhängigkeit von der Zeit</td>
</tr>
<tr>
<td>37</td>
<td>Konversionsraten in Abhängigkeit von der Zeit für die Gruppe „MCI–andere“ (in Prozent der 22 in die Studie eingeschlossenen Patienten)</td>
</tr>
<tr>
<td>38</td>
<td>Einnahme von Antidementiva („MCI–andere“)</td>
</tr>
<tr>
<td>39</td>
<td>Operationale Definition von MCI nach Geslani et al.</td>
</tr>
<tr>
<td>40</td>
<td>Verlauf der Definitionsgruppen „MCI – alle“ und „MCI – amnestic“ im Vergleich</td>
</tr>
<tr>
<td>41</td>
<td>Verlauf der Definitionsgruppen „MCI – alle“ und „MCI – amnestic“ im Vergleich</td>
</tr>
<tr>
<td>42</td>
<td>Exemplarische Fallzahlen für ausgewählte parametrische Variablen</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1. Einleitung

1.1 Geschichte der kognitiven Beeinträchtigung im Alter


Basierend auf diesen neuen Erkenntnissen wurden neben der senilen Demenz, die vor allem von Bleuler untersucht wurde, weitere Formen unterschieden, wie z. B. der „arteriosklerotische Altersblödsinn“ nach Kraepelin oder schließlich das Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz, nach der Beschreibung von Alois Alzheimer im Jahr 1907. 121

1927 begann die Suche nach operationalen Definitionen, d.h. der Definition eines Krankheitsbildes über die jeweiligen diagnostischen Möglichkeiten. So wurden die Definitionen der senilen Demenz und anderer Demenzformen in der ICD (International Classification of Diagnoses) und der amerikanischen Variante DSM (Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen) laufend weiterentwickelt, bis hin zu den in Tabelle 1 und 2 dargestellten aktuellen Kriterien des Demenzsyndroms.

Die weitere Erforschung des Demenzsyndroms, insbesondere seiner Pathologie,

Tabelle 1  Definition der Demenz nach ICD 10 (1993) 121

<table>
<thead>
<tr>
<th>Krit.</th>
<th>G1: Der Nachweis einer Demenz eines spezifischen Schweregrades erfordert das Vorhandensein jedes der nachfolgenden Kriterien:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>G1.1: Gedächtnisbeeinträchtigung</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>G1.2: Nachlassen der intellektuellen Fähigkeiten</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>G1.1 und G1.2 verursachen eine objektiv nachweisbare Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten mit folgenden Schweregraden: leicht, mittel, schwer</td>
</tr>
<tr>
<td>Krit.</td>
<td>G2: keine Bewusstseinstrübung</td>
</tr>
<tr>
<td>Krit.</td>
<td>G3: Verschlechterung der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder des Antriebes / der Motivation</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabelle 2  DSM-III-R Demenzkriterien (1987) (verkürzte Darstellung) 121

<table>
<thead>
<tr>
<th>Krit.</th>
<th>A: Gedächtnisbeeinträchtigung (Kurz- und Langzeitgedächtnis-Störungen)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Krit.</td>
<td>B: Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>B1: Beeinträchtigung des abstrakten Denkvermögens</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>B2: beeinträchtigte Urteilsfähigkeit</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>B3: Störungen der höheren kortikalen Funktionen (Aphasie, Apraxie, Agnosie)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>B4: Persönlichkeitsveränderungen</td>
</tr>
<tr>
<td>Krit.</td>
<td>C: A und B wirken sich eindeutig auf die Aktivitäten des täglichen Lebens aus</td>
</tr>
<tr>
<td>Krit.</td>
<td>D: Die o.g. Störungen treten nicht nur während eines Deliriums auf</td>
</tr>
<tr>
<td>Krit.</td>
<td>E:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>E1: Nachweis eines spezifischen organischen Faktors</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>E2: Ausschluss von nicht organischen psychischen Störungen</td>
</tr>
<tr>
<td>Schweregrad</td>
<td>leicht, mittel, schwer</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.2 Geschichte der leichten kognitiven Störungen


Schon 1949 existierte der Begriff „vorzeitiger Versagenszustand im Alter“, der von Behringer und Mallison beschreibend für Patienten im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt eingeführt worden war. Sie verstanden darunter Patienten mit nur leichten Störungen des Intellekts und des Gedächtnisses, einer neuroradiologisch feststellbaren Hirnatrophie sowie Persönlichkeitsveränderungen im Hinblick auf die affektive Reaktivität, die Grundstimmung, das psychomotorische Tempo und den gesamteelischen Antrieb, ohne dass man eine spezielle Diagnose hätte stellen können.¹²¹


Ebenfalls auf der erhaltenen Fähigkeit zum selbstständigen Leben, aber mit deutlich geringeren Beeinträchtigungen als bei der LD, beruhte das auf der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) basierende Konzept der „questionable dementia“ (fraglich Demenz) von Hughes et al., welches im selben Jahr entwickelt wurde.


Im Jahre 1985 wurde der Begriff „mild cognitive impairment“ (MCI) zum ersten Mal von Weissman et al. verwendet, um Patienten zu beschreiben, die in einem neuropsychologischen Screeninginstrument für Demenzen, der Mini Mental State Examination (MMSE), einen Punktescore zwischen 18 und 23 von maximal 30 Punkten erreichten.

Mittlerweile war das Interesse an der Erforschung der leichten kognitiven
Störungen so weit gewachsen, dass im selben Jahr auch die erste spezialisierte ambulante Einrichtung für Gedächtnisstörungen im deutschsprachigen Raum an der Technischen Universität München gegründet wurde. Bereits ein Jahr darauf wurde die erste spezielle klinische Ambulanz in Basel gegründet. Es folgten weitere Gedächtnissprechstunden und schließlich die sogenannten Memorykliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die die Forschungen maßgeblich vorantreiben. 32

1986 beschrieben Roth et al. eine Kategorie des CAMDEX, die „minimal dementia“ 102 (minimale Demenz) wie folgt: „begrenzte und variable Beeinträchtigung des Gedächtnisses mit leichten Orientierungsstörungen und herabgesetzten Fähigkeiten, Argumenten zu folgen und alltägliche Probleme zu lösen, gelegentlich treten Fehler bei Alltagsaufgaben auf.“ 121 Eine Demenz musste ausgeschlossen werden können. Mit dem weiteren Verlauf der „minimal dementia“ beschäftigten sich O’Connor et al. 1990 und bestätigten in ihrer Studie, dass es sich um die Frühform einer sich später entwickelnden Demenz handelte. 121


Obwohl viele Forscher das theoretische Konzept unterstützten, bestanden dennoch große Zweifel an der Brauchbarkeit der Diagnose AAMI hinsichtlich der Aussage zur Progredienz zu einer Demenz. Diesbezügliche Studien von Hänninen et al. oder Nielsen et al. ergaben, dass AAMI tatsächlich in erster
Linie keine Progression zur Demenz aufwies. Die Individuen, die sich dennoch in dieser Population befanden und eine Demenz entwickelten, ließen sich durch spezielle neuropsychologische Tests, besonders Tests des Gedächtnisses und der Wortflüssigkeit, gut differenzieren. In den daraufhin durchgeführten zahlreichen und stark variierenden Studien lagen die anhand der AAMI-Kriterien gefundenen Konversionsraten zu Demenz etwa zwischen 1 und 24 %.


Parallel zu diesen Entwicklungen im angloamerikanischen Raum entwickelte Zaudig in den Jahren 1990 bis 1992 das deutschsprachige Konzept der „Leichten Kognitiven Beeinträchtigung“ (LKB). Es beruhte im Wesentlichen auf dem SIDAM (Strukturiertes Interview für die Diagnose der...
Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologien nach DSM-III-R und ICD-10), welches ursprünglich zur besseren Erfassung der Demenz nach DSM-III-R und ICD-10 entwickelt worden war. Der Begriff widmete sich rein deskriptiv der Definition von Kriterien.\textsuperscript{58, 121}


Auch das Consortium for the Establishment of Registries in Alzheimer’s
disease (CERAD) beschäftigte sich mehr und mehr mit der Frühdiagnostik und schlug schließlich den Begriff “possible dementia prodrome” (mögliche Vorstufe der Demenz) vor.  

Erkrankung für die Störungen angenommen. Insgesamt erfasst dieses Konzept damit eine größere Bandbreite an Patienten, so werden z. B. auch Patienten im Delirium, mit Substanzmissbrauch oder psychiatrischen Erkrankungen eingeschlossen.  

Auf keines der bisher geschilderten Konzepte konnten sich jedoch Forscher und Ärzte einigen. Die Konzepte waren entweder zu restriktiv, so dass sie nicht von klinischem Nutzen sein konnten, oder umfassten eine zu große, inhomogene Gruppe von Patienten, was wiederum ungeeignet für Forschungszwecke war. Dementsprechend waren auch die Kriterien entweder zu beschränkend oder aber diagnostisch unbrauchbar. Andere in dieser Hinsicht brauchbare Konzepte waren nicht beschränkt auf ältere Menschen oder basierten auf bestimmten Annahmen zur Genese und Einordnung, die nicht von allen Forschern unterstützt werden konnten.


Obwohl auch dieses Konzept nicht alle Wünsche erfüllte, wurde es in weiten Bereichen akzeptiert und bildet heute einen Kernpunkt der Erforschung der leichten kognitiven Störungen.

Tabelle 3 Kriterien der AAMI (verkürzt)  

- subjektive Gedächtnisstörungen  
- mind. 50 Jahre alt  
- Leistungen in genau spezifizierten Gedächtnistests mit einer Standardabweichung unter dem Mittelwert junger Erwachsener  
- keine bekannten neurologischen, psychiatrischen oder sonstigen Ursachen
Tabelle 4 Kriterien der AACD (verkürzt) 73

- Bericht des Patienten selbst oder eines verlässlichen Informanten, dass sich eine Verschlechterung des kognitiven Bereiches eingestellt hat
- allmähliche Beschwerdeentwicklung über wenigstens 6 Monate, über die der Patient selbst oder ein verlässlicher Informant berichten kann
- die Störung kann in folgenden sieben Bereichen auftreten: Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit, Konzentration, Denken, Sprache, räumliches Vorstellungsvermögen
- Abweichungen von Leistungen in den kognitiven Tests von einer Standardabweichung unter dem Mittelwert einer bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung stratifizierten Vergleichspopulation
- Fehlen ursächlicher neurologischer, psychiatrischer oder sonstiger Ursachen

1.3 Die „Mild Cognitive Impairment“ (MCI)

1.3.1 Definition

Definitionen sind notwendig, um Missverständnisse zu vermeiden, indem sie das Wesen von Dingen, Beziehungen, Eigenschaften bzw. den Inhalt und die Bedeutung von Begriffen, Wörtern oder Zeichen festlegen. 33

Es gibt jedoch verschiedene Arten von Definitionen. Eine allgemeine Definition der MCI ist die Folgende: MCI ist die Bezeichnung für einen operationalisierten Sachverhalt bei einem älteren Menschen, dessen kognitive Leistungsfähigkeit gegenüber Gleichaltrigen vermindert ist, jedoch nicht die Kriterien einer Demenz erfüllt.

Bei dieser Definition handelt es sich um eine operationale Definition. Das bedeutet, dass in der Definition verschiedene Voraussetzungen oder Operationen festgelegt sind, aufgrund derer entschieden werden kann, ob der von diesem Begriff bezeichnete Sachverhalt vorliegt oder nicht. 33

Während die Mehrzahl der Forscher und Ärzte der oben aufgeführten allgemeinen Definition zustimmt, herrscht noch große Uneinigkeit, was die Operanden angeht. Als Hauptoperanden haben sich bis heute ein Alterslimit, der Krankheitswert, die Beeinträchtigung der Kognition und der Alltagsaktivitäten sowie der Verlauf herauskristallisiert. Mit unterschiedlichem
Gewicht werden diese Operanden je nach Studie zu verschiedenen Definitionen kombiniert.

1.3.1.1 Alterslimit

Einige Forscher, wie z. B. Levy et al., setzen kein Alterslimit. Die Mehrzahl der Definitionen beinhaltet aber zumindest die Forderung nach dem Auftreten bei Älteren allgemein.

Werden konkrete Zahlen genannt, werden häufig Mindestalter von 60 oder über 75 gewählt. In Verlaufsständen werden eher auch jüngere Personen eingeschlossen, zumeist über 55 Jahre.

1.3.1.2 Krankheitswert


1.3.1.3 Beeinträchtigung der Kognition

Die geforderte allgemeine Beeinträchtigung der Kognition wird in den Studien in dreierlei Hinsicht weiter operationalisiert:

- Welche kognitiven Domänen sind betroffen und welcher Art ist die Beeinträchtigung?
- Wer nimmt die Beeinträchtigung der Kognition wahr?
- Wie schwer ist die Beeinträchtigung?

Das Gedächtnis ist nur eine kognitive Domäne. Zu den kognitiven Domänen
zählten ebenfalls die Sprache, die Ausführung von Willkürbewegungen, das Erkennen, die räumlich konstruktive Funktion und Orientierung und die Raumverarbeitung. Aus der Interaktion aller kognitiven Domänen ergeben sich darüber hinaus die höheren kognitiven Funktionen, die man z.B. zur Durchführung von Rechenaufgaben benötigt. Auf die kognitiven Domänen im Einzelnen soll später noch im Detail eingegangen werden.

Während einige Forscher MCI strikt auf eine Beeinträchtigung des Kurz- oder Langzeitgedächtnisses ²² bzw. der Gedächtnisdomäne alleine ⁷⁴ beschränken, zählen andere Forscher auch Zustände mit Beeinträchtigungen einer oder mehrerer anderer kognitiver Domänen zu MCI. ¹⁰¹, ¹⁰⁰, ¹⁹, ⁷⁵ Wieder andere Forscher, wie z.B. Levy et al., fordern geradezu, dass nicht nur eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, sondern auch eine Beeinträchtigung mindestens einer weiteren kognitiven Domänen vorhanden ist. ⁷³

Bezüglich der Wahrnehmung der Beeinträchtigung favorisieren einige Forscher die Wahrnehmung von Gedächtnisbeschwerden durch den Patienten selbst, oder wie von anderen Forschern gefordert durch einen verlässlichen Informanten. Andere bevorzugen die Feststellung und Einschätzung durch den erfahrenen Kliniker und wieder andere fordern zusätzlich oder ausschließlich objektivierbare kognitive Beeinträchtigungen in einem oder mehreren neuropsychologischen Tests. ³², ⁷⁰, ²², ⁸⁹ Eine weitere Gruppe von Forschern, wie Meguro et al. ²⁰⁰⁰, verzichten ganz auf diesen Unteroperanden, da er eine zu starke Selektion hervorrufe. ⁷⁷

Bezüglich der objektiven Feststellung einer Beeinträchtigung gehen einige Forscher so weit, die MCI allein als bestimmten Score auf einer Skala zu definieren, z.B. ³ auf der GDSR (Global Deterioration Scale of Reisberg), ⁰,⁵ auf der CDR (Clinical Dementia Rating Scale) ²², ²⁵, eine Punktesumme im MMSE von ²₀ oder mehr ⁶⁵, einen Punktescore von ²₂ oder mehr im MMSE, oder zwischen ³⁴ und ⁷⁴ Punkten im SIDAM (Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt – Demenz und Demenzen anderer Ätiologien nach DSM-III-R und ICD-10). ¹²²

Der Schwere der Beeinträchtigung wurde bisher kaum Aufmerksamkeit geschenkt. Busse et al. führten ²⁰⁰³ erstmals eine Schweregradeinteilung der MCI anhand der Standardabweichungen (>-¹, >-₁,₅, >-₂ Standardabwei-
chungen) ein. Trotzdem erscheint dieser Operand bisher in kaum einer Definition.

1.3.1.4 Alltagsaktivitäten

Anders als bei der Beeinträchtigung des Gedächtnisses ist dieser Operand an sich umstritten. Während einige Forscher fordern, dass die Alltagsaktivitäten gänzlich unbeeinträchtigt sein sollten, sehen einige Forscher die Beeinträchtigung komplexer alltäglicher Funktionen sogar als Einschlusskriterium.

Definitionen, die die Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten nicht ausschließen, unterscheiden sich wiederum in drei Operanden:

- Wie sind die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt?
- Wer nimmt die Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten wahr?
- Wie stark sind die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt?

Besonders der erste Punkt gewinnt zunehmend an Bedeutung. Während zu Beginn hauptsächlich Skalen einfachster Alltagsaktivitäten zur Einschätzung verwendet wurden, die zuvor für die Demenzdiagnostik verwendet worden waren, werden heute mehr und mehr Skalen komplexer und anspruchsvoller Alltagsaktivitäten eingeführt. Während Forscher also früher unbeeinträchtigte Alltagsaktivitäten fordern konnten und mussten, werden leichte Beeinträchtigungen komplexer Alltagsaktivitäten, wie z. B. die Regelung der Finanzen, heute häufig zur genaueren Beurteilung der MCI herangezogen.

Wie auch bei der kognitiven Beeinträchtigung bevorzugen einige Forscher subjektiv erlebte Beeinträchtigungen seitens des Patienten oder gut informierter Dritter. Andere fordern auch hier Objektivität und verwenden Skalen wie die IADL (Instrumental Activities of Daily Living) zur Beurteilung.

Das Ausmaß der Beeinträchtigungen geht insofern in Definitionen ein, als sie nicht das Ausmaß der Beeinträchtigungen bei einer Demenz erreichen darf. Eine genauere Schweregradeinteilung innerhalb der MCI-Gruppe wird im Augenblick aber nicht getroffen.
1.3.1.5 Begleitende Erkrankungen

Die Frage der Begleiterkrankungen ist schwierig, da insbesondere ältere Menschen häufig eine Vielzahl von weiteren Erkrankungen aufweisen, die möglicherweise einen direkten oder indirekten Einfluss auf das Gedächtnis haben. Je nach Ziel der jeweiligen Studie stellen Begleiterkrankungen also Ein- oder Ausschlusskriterien dar.

Die meisten MCI-Definitionen schließen heute aber eine Demenz oder andere neurologische, psychiatrische oder physische Erkrankungen, insbesondere Delirium oder Depressionen, die mit Gedächtnisbeschwerden einhergehen können, aus.

1.3.1.6 Verlauf


Zum anderen spielen mit dem wachsenden Wissen über die Ätiologie, Pathogenese und Prognose aber auch Operanden des zukünftigen Verlaufs eine Rolle. So wird MCI häufig als Vorstadium einer senilen oder speziell einer Alzheimer’schen Erkrankung definiert.

Ebenso werden in einigen Studien aber auch die Personen MCI zugeordnet, die sich, aus gleich welchem Grund, verbessern, stabil bleiben oder konvertieren.

1.3.1.7 Definitionsbeispiele

Um die auf den oben genannten Operanden basierende Vielfält der Definitionen zu verdeutlichen, seien hier einige der wichtigsten Definitionen der MCI genannt:

- MCI liegt dann vor, wenn sowohl laut verlässlichen Berichten von Dritten als auch aufgrund der klinischen Einschätzung Gedächtnisstörungen vorliegen und eine Demenz ausgeschlossen ist.
Unter MCI versteht man einen Zustand der Gedächtnisstörung, der dann besteht, wenn ein Punktescore zwischen 18 und 23 Punkten in der MMSE (Mini Mental Status Examination) erreicht wird. 121

MCI steht für eine Gruppe von Menschen mit kognitiver Beeinträchtigung gleich welcher Ätiologie, die sich entweder verbessern, stabil bleiben oder zu einer Demenz konvertieren. 69, 99, 75

MCI bezieht sich allgemein auf subklinische Beschwerden der Gedächtnisfunktionen bei älteren Menschen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in eine Alzheimer-Krankheit münden. 100

MCI ist definiert als klinisches Label, das ältere Menschen mit einer Beeinträchtigung des Kurz- oder Langzeitgedächtnisses beinhaltet, deren Aktivitäten des täglichen Lebens dadurch aber nicht signifikant gestört sind. 22

MCI steht für einen klinischen Zustand zwischen kognitiv normalen Älteren und Demenz. 22

MCI ist ein Syndrom, das durch eine unterhalb der Altersnorm liegende Gedächtnisleistung bei ungestörten intellektuellen Fähigkeiten oder Aktivitäten des täglichen Lebens charakterisiert ist. 63


Tabelle 5    Definition der „Leichten kognitiven Beeinträchtigung“  
- Gedächtnisbeeinträchtigung und / oder das Nachlassen der intellektuellen Fähigkeiten müssen objektivierbar sein
- Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung beeinflusst die Fähigkeit, den psychosozialen Alltag zu bewältigen nur in leichter Weise, ist gut kompensierbar und erfüllt nicht die Kriterien einer ADL – Skala (Activities of daily living), die für Demenzen entwickelt wurde
- Verschlechterung der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder des Antriebes besteht nicht oder nur in sehr leichter Ausprägung
- SIDAM-Score von 34 – 47 oder SIDAM-MMSE zwischen 23 und 28
- GDS (Global Deterioration Scale) von 3 oder CDR (Clinical Dementia Rating Scale) von 0,5
- Ausschluss einer Demenz nach ICD-10 oder DSM-IV

Tabelle 6    Definition und Kriterien der MCI nach Petersen et al.  
- Berichte über Gedächtnisstörungen, bevorzugt von einem unabhängigen Informanten
- objektive Gedächtnisbeeinträchtigung
- normale allgemeine kognitive Funktionen
- normale Alltagskompetenz
- keine Demenz

1.3.2   Ätiologie

Unter Ätiologie versteht man „die einer Krankheit zugrunde liegende Ursache bzw. [das] Studium der oder [die] Theorie über die Faktoren, die Krankheiten verursachen“.  

Grundsätzlich werden von Forschern zwei Ätiologien der MCI diskutiert, die physischen und die psychischen. Das die MCI auch psychische Ursachen haben

Physische Ursachen liegen in jeglicher Schädigung von Hirnstrukturen, die für die Kognition erforderlich sind. Auch hier gibt es aber nicht nur eine Struktur, die für eine kognitive Domäne zuständig ist. Vielmehr entsteht Kognition als Leistung der Interaktion verschiedenster Strukturen.


Physische Ursachen liegen in jeglicher Schädigung von Hirnstrukturen, die für die Kognition erforderlich sind. Auch hier gibt es aber nicht nur eine Struktur, die für eine kognitive Domäne zuständig ist. Vielmehr entsteht Kognition als Leistung der Interaktion verschiedenster Strukturen.


Der Zustand MCI ist also entweder eine Folge des normalen Alterungsprozesses, oder aber altersunabhängig und Folge einer spezifischen Schädigung. Unter der Annahme, MCI sei die Folge spezifischer Schädigungen, sind Schädigungen, wie sie auch bei einer Alzheimer-Demenz gefunden werden, von besonderem Interesse. Auf der Suche nach den grundlegenden Ursachen solcher spezifischer
Schädigungen werden letztlich verschiedene Faktoren wie Exzitotoxizität, Schäden durch freie Radikale, eine Beteiligung von Entzündungsmediatoren und immunologische Ereignisse oder trophische Faktoren diskutiert. Einig ist man sich heute alleine darüber, dass es sich bezüglich der Ätiologie der MCI vermutlich um eine heterogene Gruppe mit multifaktoriellen Ursachen handelt.

1.3.3 Pathogenese

Bezüglich der Pathogenese, also der Entwicklung der MCI, bedarf es zunächst einiger Worte zum normalen Alterungsprozess. Wie alle Gewebe des Körpers ist auch das Hirngewebe Alterungsprozessen unterworfen, die sich auf die Hirnfunktion einschließlich der kognitiven Leistungen auswirken. So nimmt z. B. die Anzahl der Neuronen, aber auch die Anzahl der Verknüpfungen der Neuronen untereinander mit dem Alter ab. Eine Erscheinungsform dieses normalen Alterungsprozesses könnte das Syndrom MCI sein, wie Friedel et al. vermuten. Sie fanden heraus, dass bereits der normale Alterungsprozess mit einer reduzierten Gedächtnistestleistung einhergeht. Die Testdefizite bewegen sich zwischen einer und anderthalb Standardabweichungen zwischen jungen Erwachsenen und 70-jährigen und noch einmal 1 bis 1,6 Standardabweichungen zwischen 70- und über 95-jährigen.

wird hier eine spezifische Demenzerkrankung zugrunde gelegt, die
grundsätzlich unabhängig von den oben erwähnten Alterungsprozessen auftritt.
Das sie dennoch häufig bei alten Menschen auftritt, wird von Forschern durch
eine lange subklinische Entwicklungszeit erklärt. 49, 97

In diesem Fall wäre pathogenetisch zu erwarten, dass die MCI als Vorstufe der
Demenz ein ähnliches aber milderes neuropathologisches und
neuropsychologisches Bild zeigt als das spätere Vollbild der Erkrankung.
Insbesondere die Alzheimer – Demenz (AD) ist hierbei in den Mittelpunkt der
Forschungen gelangt. 10 Ralph et al. z. B. kamen zu dem Schluss, dass MCI und
AD bei ausreichend enger Definition von MCI aufgrund ihrer ähnlichen
neuropsychologischen und neuropathologischen Befunde zwei Punkte auf
einem Kontinuum darstellen. 68

So wurden bei Patienten, bei denen MCI ein Vorstadium der AD darstellt, für
die AD typische neurofibrilläre Tangles, besonders im Hippocampus und im
entorhinalen Kortex, gefunden. 22, 4 Senile Plaques kamen erst später hinzu.
Vermutlich kompensatorisch finden sich bei vielen MCI-Patienten
hochregulierte Transmitterlevel, wobei insbesondere der Gehalt an Acetylcholin
erhöht ist. 22 Demzufolge könnte ein Dreiphasenmodell der charakteristischen
Ausbreitung von neuropathologischen Veränderungen über die Hirnregionen
bei der AD, wie es Almkvist et al. postulieren, auch für die Pathogenese der
MCI gelten. 4

Was das neuropsychologische Profil angeht, zeigt die AD typischerweise
niedrige Testergebnisse im Lernen neuer Dinge, im Gedächtnisabruf und der
Speicherung sowie bei abstrakten Entscheidungen, wie sie auch bei MCI
vorkommen. In einer Studie von Elia et al. waren niedrige Werte in der
abstrakten Beurteilung und im Wortabruf geeignet, die Entwicklung einer AD
bei MCI-Patienten in etwa zehn Jahren vorherzusagen. 37

Während einige Forscher auf der Grundlage dieser Ergebnisse der Überzeugung
sind, dass alle MCI-Patienten pathogenetisch an einer AD leiden, und damit
eine eigene Gruppe MCI für überflüssig halten, zeigen aber alle Studien, dass
unabhängig von der gewählten Definition viele, aber längst nicht alle Patienten
to einer AD oder einer anderen senilen Demenz konvertieren. 87
Die nicht zu vernachlässigende Anzahl von Patienten, deren kognitive Leistungen sich wieder verbessern oder aber zumindest über lange Zeit stabil bleiben, beweist geradezu die trotz aller definitorischer Versuche noch immer existierende ätiologische und pathogenetische Heterogenität.


1.3.4 Klassifikation


1.3.4.1 Ätiologische Klassifikation

Den ätiologischen Überlegungen wurde bereits ein eigenes Kapitel gewidmet, so dass hier nur auf die ätiologischen Klassifikationen eingegangen werden soll.

So schlugen Luis et al. z. B. eine Unterteilung folgender Art vor: 75

- MCI gleicher Ätiologie wie die Alzheimer’sche Erkrankung
- MCI aufgrund vaskulärer Schäden
- MCI auf der Basis einer Lewy-Körperchen Erkrankung

Eine solche ätiologische Klassifikation wird aber nur in seltenen Fällen angewendet, da die Mehrzahl der Forscher und Klinker bekannte organische

1.3.4.2 Klinische Klassifikation

Diese Klassifikation richtet sich nach Befunden, die bei der Untersuchung des Patienten erhoben werden. Als Parameter werden hier z. B. Begleiterkrankungen, neuropsychologische Testergebnisse oder Laborparameter herangezogen.


Auch die Befunde bildgebender Verfahren dienten in einer Studie als Klassifizierungsmerkmal, z. B. MCI mit oder ohne Hippocampusatrophie.

Genetische Befunde können ebenfalls zur Klassifikation herangezogen werden. So gibt es z. B. MCI mit oder ohne APO-E-4-Genotyp.


und >2 SD unterhalb der Werte von Gesunden einführte.\textsuperscript{19}

Diese Klassifikationen existieren darüber hinaus auch in einer Form ohne die zuvor geforderten subjektiven Gedächtnisstörungen und werden dann wie folgt bezeichnet: „MCI-amnestic-modified“, „MCI-multiple domains slightly impaired-modified“ und „MCI-single nonmemory domain-modified“\textsuperscript{19}

1.3.4.2.1 MCI-amnestic
Diese MCI-Klassifikation gilt als erfüllt, wenn eine Gedächtnisbeeinträchtigung von mehr als einer Standardabweichung im Vergleich mit Gleichaltrigen gleicher Bildung vorliegt, sowie keine Schwierigkeiten auf anderen kognitiven Gebieten bei subjektiven Gedächtnisproblemen bestehen. Die allgemeinen intellektuellen Fähigkeiten müssen jedoch normal und die IADL (instrumental activities of daily living) unbeeinträchtigt sein. Eine Demenz darf nicht vorliegen.\textsuperscript{19}

1.3.4.2.2 MCI-multiple domains slightly impaired
Bei dieser Kategorie zeigen wenigstens zwei kognitive Domänen eine Abweichung von mehr als -1 Standardabweichungen. Es liegen Berichte über cognitive Defizite von Seiten des Patienten oder eines verlässlichen Informanten vor und eine Demenz muss ausgeschlossen sein.\textsuperscript{19}

1.3.4.2.3 MCI-single nonmemory domain
Unter diese Kategorie werden Patienten gezählt bei denen nur eine kognitive Domäne betroffen ist, aber nicht das Gedächtnis.\textsuperscript{19}

1.3.4.3 Prognostische Klassifikation
Eine weitere Möglichkeit der Subklassifikation von MCI-Patienten besteht in der unterschiedlichen Prognose.

De Mendonca et al. fanden in ihrer Studie z. B. eine Gruppe von MCI-Patienten, die sich durch eine Reihe von Kriterien von anderen MCI-Patienten unterscheiden ließen und eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, eine Demenz vom frontotemporalen Typ zu entwickeln. Sie nannten diese Untergruppe „frontotemporal MCI“.\textsuperscript{29}

Etwas unspezifischer ist die Klassifikation von Friedel et al. in MCI-Patienten, die sich im Verlauf verbessern, stabil bleiben, und sich verschlechtern.

Tabelle 7 Klassifikation der MCI nach Friedel et al.

- MCI als unidirektionaler Zustand im Verlauf normaler kognitiver Leistungen hin zu einer beliebigen Demenzform, identifizierbar durch neuropsychologische Tests, neurochemische Marker.
- stabile Beeinträchtigung des Gedächtnisses, z. B. nach Schlaganfällen.
- mentale Retardierung / terminale Verschlechterung, weil sie bald sterben werden (terminales Delirium).
- potenziell rückbildungsfähige andere Erkrankungen, wie z. B. Schizophrenie, organische Persönlichkeitsstörungen, Depressivität.

### 1.3.5 Epidemiologie

Die zur Zeit verfügbaren Daten zur Verbreitung der MCI in der Bevölkerung sind sehr uneinheitlich, aufgrund der teilweise stark voneinander abweichenden Definitionen und der Abweichungen zwischen den Populationen, in denen die Daten erhoben wurden. In einigen Studien handelt es sich nämlich um Personen mit oder ohne subjektive Gedächtnisbeschwerden, die für Studien aus Hausarztpraxen gewonnen werden, in anderen Studien um Personen, die wegen bestehender Gedächtnisbeschwerden Spezialkliniken und -ambulanzen von sich aus oder auf Anraten des Hausarztes aufsuchen.
1.3.5.1 Prävalenz


Einen deutlichen Einfluss auf die MCI-Prävalenz zeigt das Kriterium der subjektiven Beschwerden. War es ein Einschlusskriterium, zeigte die MCI eine Prävalenz von 15%, unter Ausschluss dieses Kriterium betrug die Prävalenz 32%. In einer Studie von Meguro aus dem Jahre 2004, wurde MCI nur dann diagnostiziert, wenn strenge Kriterien der subjektiven Gedächtnisbeschwerden erfüllt waren. Die von ihnen beobachtete Prävalenz betrug sogar nur 4,9%. 

Eindeutige Unterschiede ergeben sich auch bezüglich der zuvor genannten neuen Subgruppen der MCI. So zeigte die Subklassifikation „MCI – amnestic“ eine Prävalenz von 5%, „MCI-multiple domains slightly impaired“ kam auf 12% und „MCI-single nonmemory domain“ auf 15%. Bei der ergänzenden Schweregradunterteilung gemäß der Standardabweichung kam man bei einem Schweregrad von > -1,5 Standardabweichungen auf eine Prävalenz von 50%, bei >-2 auf 66% aller Patienten. In einer neueren Studie von Jungwirth et al. ergab sich für die Prävalenz der MCI-amnestic Kategorie sogar nur eine Prävalenz von 0,5% in der über 75-jährigen Allgemeinbevölkerung. Die neueste epidemiologische Studie von Rajeev et al. von 2005 fand in der 60 bis 64-jährigen Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von 13,7 %. 

Im Consensus Paper aus dem Jahr 2000 wurden die in Tabelle 8 dargestellten...
Werte für die Prävalenz von MCI im Vergleich zur jeweiligen Demenzprävalenz angegeben.\textsuperscript{58}

Tabelle 8  Prävalenz der MCI gemäß des consensus paper on MCI\textsuperscript{58}

<table>
<thead>
<tr>
<th>Alter</th>
<th>Demenz (%)</th>
<th>MCI (%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>60 - 65</td>
<td>1</td>
<td>8,6</td>
</tr>
<tr>
<td>66 - 70</td>
<td>1,4</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>71 - 75</td>
<td>4,1</td>
<td>13,5</td>
</tr>
<tr>
<td>76 - 80</td>
<td>8,8</td>
<td>27,1</td>
</tr>
<tr>
<td>81- 85</td>
<td>13</td>
<td>12,6</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 85</td>
<td>21,6</td>
<td>16,8</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Anhand dieser Zahlen erschien 2000 eine Prävalenz von 17\% als realistisch.\textsuperscript{58}

Alter, Bildung oder Geschlecht zeigten in einem Review nach Durchsicht aller Studien zu diesem Thema keine speziellen Effekte auf die Prävalenz der MCI.\textsuperscript{12}

1.3.5.2  Inzidenz

Unter der Inzidenz versteht man die „Anzahl der Neuerkrankungsfälle einer bestimmten Erkrankung innerhalb eines bestimmten Zeitraumes“.\textsuperscript{34} Unter der Inzidenzrate versteht man die „Anzahl der Personen mit Neuerkrankung pro Zeiteinheit im Verhältnis zur Anzahl der exponierten Personen“.\textsuperscript{34}

Durchschnittlich fand sich bei der MCI eine Inzidenzrate von 12 bis 15 pro 1000 Personenjahre für Menschen, die 65 oder älter sind. Für 75-jährige und darüber fand sich eine Inzidenz von 54 pro 1000 Personenjahre. Im Gegensatz zur Prävalenz der Erkrankung zeigen bisherige Studien, dass die Inzidenzraten mit steigendem Alter, wie bei der Demenz, zunehmen und tendenziell bei Menschen mit niedriger Bildung höher sind. Auch weisen Männer eine höhere Inzidenz auf als Frauen.\textsuperscript{12}

Doch auch im Fall der Inzidenz ist die Datenlage widersprüchlich. Larrieu et al. fanden eine geschätzte Inzidenz von 1\% pro Jahr bei Personen, die 70 Jahre oder älter waren.\textsuperscript{57} Zum Vergleich dazu beträgt die Demenzinzidenz etwa 1 - 2\% pro Jahr.\textsuperscript{86} Im Forschungskollektiv einer Klinik errechnete man eine Inzidenz von 5\% pro Jahr. Diese Studie ergab darüber hinaus, dass Frauen ein höheres Risiko zeigten an MCI zu erkranken. Erstaunlicherweise blieb die
Inzidenz bei beiden Geschlechtern aber trotz zunehmenden Alters konstant. Auch ergab die Studie, dass Personen mit einem niedrigeren Ausbildungslevel ein geringeres Risiko haben MCI zu entwickeln.\textsuperscript{70}

Aus diesen widersprüchlichen Daten ist ersichtlich, dass es momentan noch zu wenige Studien mit zu unterschiedlichen Definitionen gibt, um die epidemiologischen Fragen abschließend zu beantworten.

1.3.6 Symptome

Die Symptome und ganz besonders das Ausmaß der Symptome richten sich immer auch nach der verwendeten Definition. Das heißt, dass Patienten auch subjektiv und objektiv völlig symptomfrei sein, aber dennoch z. B. aufgrund schlechter Testleistungen unter MCI fallen können.


Nicht selten bringt die Beeinträchtigung des Gedächtnisses die Angst vor der Entwicklung einer Demenz sowie Partnerschaftskonflikte mit sich, so dass zu den Gedächtnisbeschwerden weitere Symptome von Depressionen hinzutreten können. So fanden Hwang et al., dass Patienten überdurchschnittlich häufig auch an Störungen der Stimmungslage und Apathie litten.\textsuperscript{55}

Die übrigen kognitiven Domänen sind meist nicht beeinträchtigt.\textsuperscript{24} Einige Forscher beobachteten jedoch einen Verlauf, der nach der Beeinträchtigung des Gedächtnisses zunächst die Aufmerksamkeit und schließlich auch eine Störung
aller kognitiven Bereiche zur Folge hat. ⁶⁸


1.3.7 Differenzialdiagnose

Einige Erkrankungen organischer und psychischer Natur weisen ein klinisches Erscheinungsbild auf, dass den kognitiven Defiziten der MCI ähnelt, und die daher differenzialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen sind.

Beginnen wir mit den organischen Erkrankungen, so sind hier vor allem Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes zu erwähnen, die gerade im Alter nicht selten auftreten. Auch eine Störung der Schilddrüsenfunktion kommt differenzialdiagnostisch in Frage. Spezielle neurologische Differenzialdiagnosen sind Raumforderungen, ein Hydrozephalus oder eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE). Ebenfalls zu erwägen ist eine sog. „sekundäre Demenz“ aufgrund einer im Alter häufigen Polypharmakotherapie. ⁵⁸

Bei den psychischen Differenzialdiagnosen steht die Major Depression an erster Stelle. ¹⁰⁷ Problematisch ist, dass sowohl die MCI zu einer Depression, als auch Depressionen zu einer MCI führen können und auch beides unabhängig voneinander auftreten kann. ⁹⁶ In einigen Fällen kam es zu einem Rückgang der
Gedächtnisprobleme nach der erfolgreichen Behandlung der Depressionen, jedoch längst nicht in allen Fällen. Diskutiert wird einerseits, dass mehrere depressive Episoden schließlich zu einer Schädigung hippocampaler Zellen führen und daher bleibende kognitive Defizite verursachen können. Dann aber müsste eine Abhängigkeit zwischen der Dauer der depressiven Erkrankung sowie der Anzahl depressiver Episoden und dem Auftreten einer MCI bestehen, was bisher in Studien nicht gezeigt werden konnte. Eine andere hypothetische Erklärung wäre, dass dieselben Schädigungsprozesse an subkortikalen und basalen Ganglien sowohl ursächlich für eine MCI als auch für eine Depression sind. 96

Neben der Depression können aber auch andere psychiatrische Krankheitsbilder, wie z. B. Angststörungen oder Schizophrenie, MCI-ähnliche klinische Bilder hervorrufen und müssen bei entsprechendem Verdacht gezielt abgeklärt werden. Auch eine relativ neue Entität, die „Funktionellen Gedächtnisstörungen“ sollten dabei in Betracht gezogen werden. Hierbei handelt es sich um eine „länger anhaltende Symptomatik [...], die in Abwesenheit relevanter neurologischer oder internistischer Erkrankungen besteht und die als Ausdruck einer unterliegenden psychischen Störung aufgefasst wird.“ 107

1.3.8 Diagnose

Wie oben bereits ausgeführt kann man nicht ohne weiteres von der Diagnose MCI sprechen, da noch umstritten ist, ob MCI tatsächlich einen Krankheitswert besitzt, oder nur ein klinisches Erscheinungsbild ist. Mit dieser Einschränkung soll im Folgenden aber dennoch der Einfachheit halber von einer Diagnose gesprochen werden.

Die Diagnose richtet sich ganz nach der jeweiligen operationalen Definition. Und da diese Definitionen momentan noch sehr uneinheitlich sind, herrscht auch bei der Diagnostik noch große Uneinigkeit. Die folgenden Ausführungen über die im Augenblick verwendeten diagnostischen Mittel kann daher dem Anspruch auf Vollständigkeit nicht genügen, sondern soll einen Überblick über die grundlegenden Werkzeuge geben, die den Klinikern und Forschern im Augenblick zur Verfügung stehen.
1.3.8.1 Diagnostiker

Bei der Frage, wer letztlich die Diagnose stellt, gibt es zwei Extreme: die Diagnose kann aufgrund einer subjektiven Einschätzung oder ganz objektiv anhand klar vorgegebener Parameter gestellt werden.

Blanchet et al. fordern z. B. eine weitestgehende Minimierung der Subjektivität der Diagnose und empfehlen ein möglichst objektives, testgesteuertes Herangehen an die Diagnose MCI. 79 Ein Beispiel für eine rein objektive Diagnosestellung sind computerisierte Diagnoseverfahren, wie z. B. der NeuroTrax Mindstream. 35 Dahinter verbirgt sich ein erst vor kurzem entwickeltes computerisiertes diagnostisches System, das speziell zur Einschätzung der MCI entwickelt wurde. In einer Studie von Dwolatzky et al. war dieses neue System in der Lage, signifikant zwischen normalen Gesunden und MCI-Patienten zu unterscheiden. Solche standardisierten Computertesten gelten allgemein als kürzer, billiger und können weit verbreitet, unabhängig von Fachärzten angewendet werden. 35

In den meisten Studien erfolgt die letztendliche Entscheidung ob eine MCI vorliegt oder nicht aber im klinischen Konsens der behandelnden Geriater, Neurologen, Neuropsychologen, Psychiater und u. U. auch des Pflege- und anderen Studienpersonals. 19, 42, 87, 111 Dabei gehen dann neuropsychologische Tests ebenso wie klinische Eindrücke, Interviews, Fragebögen und andere diagnostische Mittel mit ein.

Die Verfechter dieser letzteren, subjektiveren Variante begründen ihr Vorgehen damit, dass die Leistungen in neuropsychologischen Tests immer auch durch Faktoren wie Aufmerksamkeit, Antrieb, Motivation, Verarbeitungsgeschwindigkeit oder Begleiterkrankungen wie Depression oder Sehstörungen beeinflusst werden. Diese multiple Umgebungsfaktoren können nicht von einer Person erfasst werden, die nur einen neuropsychologischen Test durchführt, geschweige denn von einem Computer. Werden dagegen sowohl objektive Daten wie auch subjektive Wahrnehmungen aller an einer Studie beteiligten Personen in den diagnostischen Prozess einbezogen, ist eine exaktere diagnostische Einschätzung möglich. 89, 100

Diese Überlegungen gipfelten, wie bereits in den geschichtlichen Ausführungen

1.3.8.2 Anamnese

Der erste Patientenkontakt wird durch die Erhebung der Krankengeschichte hergestellt. Dazu gehört die direkte oder freie Erfahrung von Art, Beginn und Verlauf der aktuellen Beschwerden. Auskunft können hierüber sowohl der Betroffene selbst (Eigenanamnese) als auch die Angehörigen (Fremdanamnese) geben. Die Anamnese gliedert sich weiter in aktuelle, frühere, allgemeine, soziale, biografische und familiäre Anamnese. Im Folgenden werden nur die Aspekte der Anamnese näher ausgeführt, die im Hinblick auf MCI von Bedeutung sind.

1.3.8.2.1 Aktuelle Beschwerden

Die Erhebung der aktuellen Beschwerden erfolgt mit zweifacher Zielsetzung. Zum einen sollen andere psychiatrische oder organische Ursachen für eine kognitive Störung in Erfahrung gebracht werden. 19 Nur selten wählen Forscher hier eine standardisierte Vorgehensweise.

Merkfähigkeit für Worte erfolgen. 49


Sowohl die standardisierten als auch die offenen Verfahren der Erfassung aktueller Beschwerden haben ihre Vor- und Nachteile. Die Ergebnisse offener Erhebungen sind meist vollständiger und ergiebiger als die Ergebnisse standardisierter Verfahren, sind aber auf der anderen Seite stark abhängig von Fragetechniken, der Situation, dem Interviewer sowie von der Persönlichkeit des Patienten. 73 Die objektiven Verfahren können dagegen nur die häufigsten Symptome erfassen und geben daher nicht das vollständige Beschwerdebild des Patienten wieder.


Tabelle 9 Kriterien subjektiver Gedächtnisbeschwerden nach Smith et al.\textsuperscript{111}

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kriterium</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1. Der Hauptvorstellungsgrund für den Patienten beim Hausarzt sind seine Gedächtnisprobleme</td>
</tr>
<tr>
<td>2. Berichte über Gedächtnisstörungen durch Familienangehörige</td>
</tr>
<tr>
<td>3. Berichte über Gedächtnisstörungen durch den Hausarzt aufgrund eines informellen Interviews oder einer formalen Untersuchung des geistigen Zustands</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zu einer vollständigen Anamnese gehört auch immer die Frage nach der zeitlichen Entwicklung der Symptome. Explizit erhoben wurde dieser Parameter bei MCI erstmals durch Levy et al.\textsuperscript{73} In den aktuellen Studien wird auf die Zeit bis zum ersten Arztbesuch aber kaum eingegangen. Je nach Studientyp und Definition schwanken die Angaben zwischen einem und zehn Jahren.

1.3.8.2.2 Vor- und Begleiterkrankungen

Auch die Erfragung von Vor- und Begleiterkrankungen unabhängig von der Gedächtnissymptomatik gehört zu den Routinefragen einer Anamnese. Erfragt werden sollten speziell die im Kapitel Differentialdiagnostik genannten Erkrankungen.

Auch das Bestehen möglicher Risikofaktoren für Demenz oder MCI sollte erfragt werden.\textsuperscript{19} Spezifische Risikofaktoren für die MCI sind momentan zwar noch nicht bekannt, aber bei Definitionen, die MCI als Vorstufe einer Alzheimer-Demenz oder auch vaskulären Demenzen sehen, sollten z.B. vaskuläre Risikofaktoren erfragt werden.\textsuperscript{112}
1.3.8.2.3 Medikamente
Durch die Frage nach der Medikamenteinnahme sollen mögliche Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden, also beispielsweise eine polypharmakologisch bedingte „sekundäre Demenz“. 58
Darüber hinaus ist speziell die psychotrop Medikation zu erfragen, da diese zu Verfälschungen der neuropsychologischen Tests und Fragebögen führen kann. 106

1.3.8.2.4 Sozialanamnese
Die Erhebung der psychosozialen Anamnese und der soziodemographischen Variablen wird mittlerweile von den meisten Forschern als erforderlich angesehen. 19 Dies liegt daran, dass gerade diese Faktoren, also Ausbildungsstand, Intelligenz, Geschlecht, sozioökonomischer Status, Herkunft und kulturelle Hintergründe, die neuropsychologischen Tests erheblich beeinflussen können, und deren Nichtberücksichtigung zu Fehlklassifikationen führen kann. 121, 108, 62, 22, 70

Schon Levy et al. erkannten in ihrer Studie 1994 die Zusammenhänge zwischen der kognitiven Beeinträchtigung und den sozialen und psychischen Faktoren des Patienten. Sie regten insbesondere an, die Assoziation von kognitiven Beeinträchtigungen mit dem sozialen Kontext, z. B. ob ein Patient noch arbeitet oder berentet ist zu untersuchen. 73
Darüber hinaus gibt es aber auch Hinweise darauf, dass diese Werte, insbesondere das Alter, wichtige prognostische Faktoren darstellen könnten. 6, 113

1.3.8.3 Familienanamnese
Die Bedeutung der Familienanamnese in Hinsicht auf MCI ist noch unklar. Petersen et al. z.B. erachteten sie als wichtig. 87 Gefragt werden kann hier nach Gedächtnisstörungen bei älteren Verwandten. Dieses Symptom ist aber sehr unspezifisch ist und seine Aussagekraft hinsichtlich einer MCI wurde bisher noch nicht untersucht.

Eine andere Grundlage haben Konzepte, die MCI als Vorstufe einer Alzheimer-Demenz postulieren. Hier kann gezielt nach bekannten Alzheimer-Diagnosen in
der Verwandtschaft gefragt werden. Einer Studie von Fratiglioni et al. zufolge, stellte die bekannte Alzheimer–Erkrankung bei Verwandten 1. Grades nämlich einen Haupts riskofaktor für Patienten dar, später selbst eine Demenz zu entwickeln. Demzufolge könnte eine positive Familienanamnese eventuell auch bei MCI-Patienten ein wertvoller prädiktiver Parameter für die Konversion zu einer Demenz sein.\(^{41}\)

**1.3.8.4 Körperliche Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung dient im Wesentlichen, wie die Erhebung der Begleiterkrankungen, dem Ausschluss organischer Ursachen eines kognitiven Defizits. Bisher wurden in keiner Studie typische körperliche Untersuchungsbe funde bei Vorliegen einer MCI beschrieben. Wenn überhaupt gehört meist eine gezielte neurologische Untersuchung zum üblichen Prozedere.\(^{87}\)

**1.3.8.5 Aktivitäten des täglichen Lebens**

Ein besonderes Augenmerk bei der Anamnese richtet sich auch auf die Aktivitäten des täglichen Lebens.\(^{19,87}\) Zunächst nahm man an, dass eine Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens erst im Rahmen einer manifesten Demenz festgestellt werden kann, sodass Forscher Personen mit einer Beeinträchtigung dieser Aktivitäten ausschlossen.\(^{26}\)

Andere Forscher argumentierten aber bald, dass es durchaus auch im normalen Alterungsprozess und bei MCI schon zu leichten Störungen dieser Aktivitäten kommen könne, ohne dass bereits eine Demenz vorliege. Daher müsste man diese Störungen in die diagnostischen Kriterien aufnehmen aber andere Skalen verwenden, als die, die zur Demenzdiagnostik verwendet werden.\(^{26,14}\) Insbesondere ergab sich in einer Studie von Tuokko et al., dass Probleme bei der Regelung der eigenen Finanzen sensitiv für die MCI seien.\(^{115}\) Des weiteren sehen viele Forscher im Ausmaß der Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens mittlerweile nicht nur eine Möglichkeit zur Unterscheidung verschiedener Schweregrade der MCI, sondern auch einen wichtigen prognostischen Marker.\(^{7}\)

Daraufhin führten Nygard et al. eine gezielte Literaturrecherche und –analyse zu diesem Thema bei MCI durch und kamen zu dem Ergebnis, dass man
zwischen den ADL (activities of daily living) und den IADL (instrumental activities of daily living) unterscheiden sollte. ADL beziehen sich auf die traditionelle Beurteilung der alltäglichen Funktionen. Abgefragt werden hier Grundaktivitäten wie Körperpflege, Essen, Reisen etc. Die IADL (instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens) beziehen sich dagegen auf komplexere Aktivitäten, wie Haushaltsführung, Einkaufen und Finanzangelegenheiten.84


Trotzdem ist die Einschätzung einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens mit Problemen und Fehlerquellen behaftet. Ein alter Mensch muss im Alltag nicht mehr so viel leisten wie ein durchschnittlicher Erwachsener. Darüber hinaus ist die Hilfsbereitschaft ihm gegenüber größer, so
dass er bestimmte Tätigkeiten verlernt bzw. Fähigkeiten verliert, ohne dass kognitive Defizite vorhanden sein müssen.49

Eine Möglichkeit dem zu begegnen ist, die ADL oder IADL erst nach einem Fertigkeitstraining zu verwerten. Eine andere Möglichkeit wäre, den Fragebogen auf bestimmte Bereiche, wie Aufgaben des täglichen Lebens, Hobbys etc. zu beschränken.49

1.3.8.6 Neuropsychologische Untersuchung

Es gibt eine Vielzahl neuropsychologischer Tests, die sich regional und länderspezifisch voneinander unterscheiden, und zwar sowohl in Art und Aufbau der Tests, wie auch in der Anzahl der abgedeckten kognitiven Bereiche und der Auswertung.

Auf alle diese Tests hier einzugehen, ist weder möglich noch sinnvoll. Daher sollen im Folgenden nur auf die häufig getesteten kognitiven Bereiche eingegangen und dazu einige Beispiele genannt werden.

1.3.8.6.1 Orientierung

Darunter versteht man die „Fähigkeit, sich im Hinblick auf Zeit, Ort, Situation und eigene Person zurechtzufinden“ 34. Die Orientierung ist jedoch keine autonome Funktion, sondern erfordert intaktes Bewusstsein, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Zeitsinn und Gedächtnis. In der Regel treten Störungen zunächst in der zeitlichen, dann in der örtlichen und meist zuletzt in der Orientierung zur eigenen Person auf.34

Die Orientierung kann durch einfache Fragen z. B. nach dem Datum, dem momentanen Aufenthaltsort und dem eigenen Namen geprüft werden. Solche Fragen sind in fast jedem Screening-Test zu finden, so auch z. B. in der MMSE (Mini Mental State Examination).

1.3.8.6.2 Gedächtnis

Das Gedächtnis stellt die „Einheit von Merkfähigkeit und Erinnerung“34 dar. Man unterscheidet ein Langzeitgedächtnis für die langfristige Speicherung von Informationen und ein Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis, indem Daten nur für wenige Sekunden gespeichert werden.34

Während die zuerst genannten Tests beim normalen Altern keine signifikante Beeinträchtigung zeigen, nimmt die Fähigkeit, die zuletzt genannten Tests auszuführen, im Alter deutlich ab. ³

Das Langzeitgedächtnis wird unterteilt in ein deklaratives und ein nicht-deklaratives Gedächtnis. Unter das deklarative Gedächtnis fällt zum einen das semantisches Gedächtnis. Darin werden allgemeine Informationen gespeichert, die keinem besonderen Ereignis zugeordnet sind, wie z. B. das Wissen, das die Sonne morgens im Osten aufgeht. Zum anderen gibt es das episodische Gedächtnis. Es beinhaltet die Erinnerung an bestimmte Ereignisse, die den Menschen direkt oder indirekt betroffen haben. Hier wird zusätzlich ein Neugedächtnis für die Speicherung neuerer Ereignisse und ein Altgedächtnis, für die Speicherung lange zurückliegender Ereignisse unterschieden. ³⁴, ⁸²


Eine neue Studie von Karrasch et al. zur Diagnostik der MCI mit Hilfe der
CERAD-Testbatterie hat ergeben, dass der Untertest des Wortlistenlernens besonders für die Diagnostik von MCI geeignet ist. Um das semantische Gedächtnis zu untersuchen, eignen sich besonders Skalen, die das Allgemeinwissen oder den Wortschatz abfragen. Da dieser Teil des Gedächtnisses jedoch weder im normalen Alterungsprozess noch bei der MCI wesentlich beeinträchtigt erscheint, werden solche Tests nicht in allen Studien verwendet.


1.3.8.6.3 Sprache


In neuropsychologischen Tests wird darüber hinaus das Sprachverständnis durch Fragen geprüft, die mit einem „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind. Es folgen komplexere Aufforderungen und Sätze, denen der Patient nachkommen, bzw. die der Patient nachsprechen soll. Alternativ kann der Patient auch gebeten werden einzelne Worte bis hin zu komplexen Sätzen vorzulesen. Deutlicher als das freie Sprechen oder Lesen, zeigt aber das Schreiben inhaltliche oder grammatikalische Sprachfehler. Deshalb werden Patienten z. B. im Rahmen der Mini Mental State Examination gebeten, einen beliebigen vollständigen Satz zu schreiben.
Zumeist bleibt das Sprachverständnis bis ins hohe Alter unbeeinträchtigt. Störungen in diesem Bereich sind zwar nicht typisch für die MCI, aber sie können durchaus Anlass für weitere Verlaufsun tersuchungen sein.

Die Wortfindung ist dagegen meist schon im normalen Alterungsprozess beeinträchtigt, bei der MCI gilt sie als Früh symptom. Man unterscheidet die semantische Flüssigkeit von der phonematischen. Bei ersterer wird der Patient aufgefordert so viele Dinge wie möglich zu nennen, die unter eine bestimmte Kategorie fallen, also z. B. so viele Tiere wie möglich, in einem bestimmten Zeitraum. Die phonematische Flüssigkeit wird getestet, indem der Patient so viele Wörter wie möglich mit demselben Anfangsbuchstaben nennt. Studien haben ergeben, dass besonders die semantische Flüssigkeit im Alter nachlässt.³

Ein weiterer häufig angewandter Test ist das Benennen einer Reihe von Gegenständen, die im Alltag sehr häufig, häufig oder selten vorkommen. ⁸² Dies geschieht z. B. im Rahmen des Boston Naming Tests. ⁸⁷

1.3.8.6.4 Visuospatiale Fähigkeiten
Die visuospatialen Fähigkeiten ermöglichen das Abzeichnen von Objekten anhand von Vorlagen oder das freie Zeichnen aus dem Gedächtnis, aber auch die Abschätzung räumlicher Proportionen, wie es z. B. für die Benutzung von Strassenkarten erforderlich ist. ⁸²,³


1.3.8.6.5 Aufmerksamkeit
Die Aufmerksamkeit wird durch das Zusammenspiel verschiedener kognitiver Domänen ermöglicht. Man unterscheidet auch hier verschiedene Typen.

Die selektive Aufmerksamkeit ermöglicht uns die Konzentration auf relevante Reize. Sie kann z. B. getestet werden, indem der Patient gebeten wird bestimmte Buchstaben in einem nicht sinnhaften Text innerhalb einer
bestimmten Zeit zu umkreisen. ³

Die Daueraufmerksamkeit erlaubt es uns dagegen, über einen längeren Zeitraum hinweg bewusst und willkürlich unsere Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Aufgabe zu richten. ³ Die Testung dieses Aspekts ist jedoch schwierig und erfolgt meist mithilfe computergestützter Verfahren.

Letztlich kann noch die geteilte Aufmerksamkeit getestet werden. Sie ermöglicht es uns, verschiedene Aufgaben parallel auszuführen. Hierbei müssen entweder zwei Aufgaben gleichzeitig oder nacheinander ausgeführt werden, wobei die Genauigkeit und die Reaktionszeit gemessen werden. ³

Der diagnostische Wert solcher Aufmerksamkeitstests für die MCI ist noch unklar. Zur Zeit gehört aber allenfalls eine subjektive Einschätzung der Aufmerksamkeit des Patienten während der Durchführung der neuropsychologischen Testung zur Diagnostik, die dann wiederum in die Gewichtung der neuropsychologischen Testergebnisse eingeht.

1.3.8.6.6  Exekutive Funktionen


Häufig ist ein solcher Test Teil einer neuropsychologischen Testbatterie zur Diagnose der MCI, allerdings mehr um eventuelle Differentialdiagnosen auszuschließen. Der Wert dieses Tests für die Diagnose oder Prognose der MCI ist zur Zeit noch nicht bekannt.

1.3.8.6.7  Höhere cognitive Funktionen

Neben diesen grundlegenden kognitiven Funktionen, werden auch viele Tests verwendet, die die höheren kognitiven Funktionen prüfen. Sie beruhen auf einer ungestörten Interaktion aller neuropsychologischen Faktoren, und sind daher besonders geeignet, um beginnende Defizite, wie sie bei der MCI vorkommen, festzustellen.
Tabelle 10 Übersicht über die höheren kognitiven Funktionen. 82

- Anwendung und Gebrauch von erlerntem verbalem und nichtverbalem Wissen
- abstraktes Denken
- Problemlösung
- Sozialverhalten

Verwendete Tests beinhalten meist Intelligenztests, Wissensfragen, Rechenaufgaben oder Sprichwortinterpretationen. Ein explizit erwähnter Test ist hier z. B. der Intelligenz- und Gedächtnistest nach Wechsler. 87

Eine gute Beurteilungsskala für die höheren kognitiven Funktionen ist die CDR (Clinical Dementia Rating Scale). Aufgrund des in diesem Test erreichten Scores von null bis drei erfolgt eine Einteilung in gesund bis schwer dement, wobei ein Score von 0,5 in den meisten Studien als Diagnosekriterium für MCI verwendet wird. 89 Die CDR-Kriterien alleine waren in anderen Studien allerdings nicht ausreichend zur Klassifizierung, da zwei Drittel der Patienten als normal eingeschätzt wurden, obwohl Gedächtnisdefizite bestanden. 25

1.3.8.6.8 Auswertung neuropsychologischer Tests


Aufgrund des noch weitgehend unklaren Wertes neuropsychologischer Untersuchungen bei der Diagnose und Prognose der MCI, verzichten andere Forscher aber auch ganz auf die Definition von scharfen Schwellenwerten. Sie lassen die Ergebnisse in ein klinisches Gesamtbild einfließen, auf dessen Basis dann eine Diagnose getroffen wird. Sie argumentieren, dass die Leistungen in neuropsychologischen Tests durch verschiedene Faktoren, beeinflusst werden


Ein weiteres Problem stellen die häufig fehlende Vorwerte dar. Wer von vornherein Testleistungen am unteren Ende der Normalverteilungskurve hatte, wird im Alter vielleicht zu unrecht als MCI diagnostiziert, wer immer überdurchschnittlich gute Testleistungen erzielt hat, bei dem wird ein Krankheitsprozess übersehen.

Als letztes sei noch angemerkt, dass viele der für die MCI verwendeten Tests aus der Demenzdiagnostik stammen. Bei den MCI-Patienten kommt es dadurch zu einem ceiling-Effekt, das heißt, dass sie bei diesen Tests unabhängig vom Schweregrad der Ausprägung sehr gut abschneiden.

1.3.8.7 Biologische Marker


Solche Marker sind zum einen genetische Defekte, wie Mutationen im APP-
Gen (Amyloid precursor protein-Gen) oder Mutationen in den Presenilin-1 und –2–Genen, zum anderen der APO E4-Status (Apolipoprotein E4). Es kommt in der Folge zu einer erhöhten Produktion von $A\beta_{42}$, einem Peptid für das auch der Name β-Amyloid verwendet wird.

Besonders der APO E4-Status wird im Zusammenhang mit MCI häufig untersucht.25, 101, 108, 22 Er zeigte in einer Studie von Collie et al. zwar keine Relation zur Beeinträchtigung des Gedächtnisses, stellte aber einen guten Prädikator für die Entwicklung einer AD dar.25

Weitere vielversprechende Marker, die jedoch noch einer genaueren Erforschung bedürfen, sind die Blutoxygenase, das Tau-Protein und das direkt bestimmte $A\beta_{42}$ im Liquor.22

Die Bestimmung von $A\beta_{42}$, APP und dem Tau-Protein konnte mit 80% Sensitivität AD von anderen Demenzen und normalem Altern unterscheiden.89 Es gelang sogar, zu zeigen, dass das Tau-Protein und der Gehalt an $A\beta_{42}$ im Liquor signifikante Prädiktoren bei MCI-Patienten für das Fortschreiten zu einer Demenz waren.89

1.3.8.8 Sonstiges

Blutanalysen sollten zum Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen durchgeführt werden. Zu diesem Zweck werden von vielen Forschern ein Blutbild, eine Serumchemie, Schilddrüsenparameter, BSG, Vitamin B₁₂, Folsäure, Borrelien- und Syphilis-Serologie sowie die Bestimmung vaskulärer Risikofaktoren, wie z.B. Cholesterin, als Routinemaßnahmen empfohlen.32, 87, 49, 22

Weitere Untersuchungen beschränken sich auf die jeweils bekannten Indikationen. So sollte z. B. ein EKG geschrieben werden, um rezidivierende Embolien bei Arrhythmia absoluta auszuschließen 32 oder um z. B. ein Anfallsleiden auszuschließen, ein EEG.87

Invasivere Maßnahmen, wie z. B. Liquorpunktionen, bleiben in der Regel speziellen Indikationen oder der Forschung vorbehalten.87

1.3.8.9 Bildgebende Verfahren

Die Anwendung eines bildgebenden Verfahrens des Kopfes wird von den
meisten Forschern für sinnvoll erachtet. ⁴⁹, ²²

Unter den Verfahren der *morphologischen Bildgebung* fasst man die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) zusammen, da sie lediglich Aussagen zu morphologischen Veränderungen im Gehirn erlauben.

Diese sollten bei Verdacht auf MCI durchgeführt werden, um Differenzialdiagnosen wie Hydrocephalus, Insulte im Sinne einer beginnenden vaskulären Demenz oder Raumforderungen auszuschließen, aber auch um MCI-typische Befunde zu erheben. ⁸⁷ Befunde, die in mehreren Studien bei MCI-Patienten gefunden wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Werden diese Verfahren im Verlauf wiederholt angewendet, kann daraus in einigen Studien eine Prognose abgeleitet werden. ⁸⁹

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle 11</th>
<th>Häufige Befunde in bildgebenden morphologischen Verfahren bei MCI-Patienten</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>o</td>
<td>eine frühe Atrophie des medialen Temporallappens vergleichbar einer frühen Alzheimer–Demenz ⁶⁸, ⁴³, mit Ausnahme des rechten parahippocampalen Gyrus ¹⁰⁰</td>
</tr>
<tr>
<td>o</td>
<td>Atrophie des linken medialen Temporallappens ¹⁰⁰</td>
</tr>
<tr>
<td>o</td>
<td>Hippocampusatrophie ⁸⁹, ²⁵, ⁴², ⁸⁷, ⁴⁹, ²² (gilt insbesondere als Prädiktor einer Alzheimer-Demenz)</td>
</tr>
<tr>
<td>o</td>
<td>Veränderungen im entorhinalen Kortex ⁸⁹</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Verfahren der *funktionalen Bildgebung* sind die Positronenemissions­tomographie (PET), das SPECT und die MR-Spektroskopie. ⁸⁹, ¹⁰¹ Mit Hilfe dieser Verfahren kann bildhaft die Stoffwechselaktivität im Gehirn dargestellt werden. Befunde, die in mehreren Studien erhoben werden konnten, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle 12</th>
<th>Häufige Befunde in bildgebenden funktionellen Verfahren bei MCI – Patienten</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>o</td>
<td>ein reduzierter zerebraler Blutfluss im Vergleich mit Kontrollen, besonders im hinteren Gyrus cingulus und im Praecuneus, später auch im parahippocampalen Gyrus ⁶⁸</td>
</tr>
<tr>
<td>o</td>
<td>reduzierter Glukosemetabolismus in den temporoparietalen Regionen (-&gt; Hinweis auf Übergang in Alzheimer-Demenz) ⁶⁸</td>
</tr>
<tr>
<td>o</td>
<td>niedrige Perfusion des Parietal- und Temporallappens und links/rechts parietal-temporale Asymmetrie ¹⁰⁰</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Eine SPECT-Studie zeigte, dass MCI anhand spezieller SPECT-Analysen von AD unterschieden werden konnte. 100

Relativ neu ist die Idee, auch während der Gedächtnistests ein fMRI (functional magnetic resonance imaging) durchzuführen. 22

1.3.8.10 Verlaufsuntersuchungen

Es hat sich gezeigt, dass Verlaufsuntersuchungen in vielerlei Hinsicht hilfreich sind.

Zum einen machen mehrere Verlaufsuntersuchungen die Diagnose einer MCI sicherer. So wurden in einer Studie z. B. Untersuchungen alle 6 Monate über 2 Jahre hinweg durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass 25% der Personen die angewendeten MCI-Kriterien bei einer Einzeluntersuchung, jedoch nur 13% auch über mehrere Untersuchungen hinweg erfüllten. Dies könnte auf Störfaktoren wie Aufmerksamkeit, Angstlichkeit und Müdigkeit oder niedrige Motivation zurückzuführen sein. 28

Es zeigte sich darüber hinaus, dass gesunde Probanden bei Verlaufsuntersuchungen gewöhnlich ähnlich, oder sogar besser abschneiden. Um so bedeutender sind, basierend auf diesen Beobachtungen, aber schon eine Konstanz oder leichte Verschlechterungen der MCI-Patienten. 87

Darby et al. modifizierten diesen Ansatz, indem sie die Personen im Verlauf eines Tages mehrfach untersuchten. Trotz der besonderen Anforderungen, die an ein solches Testkonzept gestellt werden müssen, zeigte sich, dass während gesunde Testpersonen deutliche Lern- und Übungseffekte im Verlauf der Testuntersuchungen zeigten, selbiges bei den MCI-Patienten nicht oder nur in sehr viel geringerem Ausmaß der Fall war. Sie erreichten vielmehr ein Plateau. Eine signifikante Unterscheidung zwischen Gesunden und MCI-Patienten war bei der ersten Untersuchung nicht möglich, gelang aber beim dritten und letzten Test sehr gut. 28

Neben der Absicherung der Diagnose sind Verlaufsuntersuchungen bei MCI aber auch zu empfehlen, um eine generelle Tendenz und damit Prognose machen zu können. Der empfohlene Nachuntersuchungszeitraum schwankt zurzeit zwischen 6 68 und 36 Monaten 19.
1.3.9 Therapie

Obwohl die Gruppe von Patienten mit MCI alles andere als einheitlich ist, zeichnet sich doch nach Betrachtung der bisherigen Schilderungen ab, dass viele, wenn nicht alle Patienten, die später eine Demenz entwickeln, dieses Stadium durchlaufen. Mit dem wachsenden Wissen über die Therapie verschiedener Demenzen, stellt sich daher die Frage, ob nicht mit denselben oder ähnlichen Therapiemöglichkeiten bereits eine Behandlung im Stadium MCI erfolgen kann, so dass der eventuell zugrunde liegende Krankheitsverlauf verzögert, aufgehalten oder sogar revidiert werden kann. Selbst wenn sich jedoch herausstellt, dass dies nicht möglich ist, erlaubt die frühe Diagnose dem Betroffenen selbst und seinen Angehörigen, sich früh auf den Verlauf einzustellen und die notwenigen Vorkehrungen zu treffen. Wichtige Angelegenheiten können in aller Ruhe geregelt, Unfälle vermieden und die Autonomie des Patienten gezielt unterstützt und so lange wie möglich erhalten werden. 100

Beider älteren, multimorbiden Patienten mit der Diagnose MCI ist zudem eine multidimensionale geriatrische Einschätzung erforderlich. Das bedeutet, dass bei der Therapie nicht nur die medizinischen Daten und die körperlichen und psychischen Untersuchungsbefunde Beachtung finden müssen, sondern auch das allgemeine körperliche und soziale Befinden, die Wohnverhältnisse sowie das Ausmaß der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL, activities of daily living). 58

Das Gesamtkonzept der Therapie umfasst sowohl medikamentöse, als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen.


Das kognitive Training z. B., bei dem Mnemotechniken vermittelt werden 121,
wird vielfach empfohlen. Jedoch hat sich in letzter Zeit herausgestellt, dass eher jüngere und kognitiv kompetentere Patienten davon profitieren. Die Erfolge sind häufig zwar nur kurzfristig, aber mit situations- und alltagsnahen Trainingsaufgaben ist ein solches Training durchaus geeignet, in frühen Stadien der MCI die Lebensqualität und den kognitiven Zustand des Patienten zu verbessern. \textsuperscript{58, 121} Langzeitstudien zur Wirkung von sog. Gedächtnistrainings bei MCI-Patienten fehlen jedoch noch weitestgehend. \textsuperscript{121}

Sowohl in frühen, als auch in späten Stadien der MCI, kann eine Psycho- und Verhaltenstherapie eingesetzt werden. Mithilfe der operanten Konditionierung sollen in diesem Stadium eine größere Selbstständigkeit und eine Rückgewinnung verlorengegangener Kompetenzen gefördert werden. \textsuperscript{58} Die Technik der kognitiven Stimulation bietet darüber hinaus Strategien zur Motivation, ein Gedächtnissgitter anhand biografienaher Gedächtniselemente sowie eine bessere Realitätsorientierung. Ergänzend können, bei entsprechend motivierten und interessierten MCI-Patienten, kreative Verfahren wie z. B. Musik- oder Kunsttherapie von Nutzen sein. \textsuperscript{58}

Auch eine Milieutherapie kann bereits im Stadium der MCI begonnen werden. Damit ist eine Veränderung des Wohn- und Lebensbereiches gemeint, die ansonsten brachliegende Fähigkeiten anregen und fördern soll. \textsuperscript{58, 32}

In Hinblick auf einen späteren Übergang in eine Demenz sollte den Angehörigen darüber hinaus bereits im Stadium der MCI Hilfe in Form von Informationsvermittlung über Art und Verlauf der Erkrankung sowie Kontaktvermittlung zu Selbsthilfegruppen angeboten werden. \textsuperscript{58, 32}

Für die medikamentöse Therapie gelten zunächst die allgemeinen Richtlinien für Pharmakotherapie im Alter. Das heißt vor allem, dass die Medikamentenanzahl auf ein absolut notwendiges Minimum zu beschränken und die Dosis altersentsprechend zu reduzieren ist. \textsuperscript{121}

Überdies orientiert sich die medikamentöse Therapie heute, aufgrund der Annahme enger ätiologischer Zusammenhänge mit der Alzheimer Krankheit, weitestgehend an den Kenntnissen über deren Therapie.

Generell unterscheidet man die symptomatische Therapie von Begleiterkrankungen und Verhaltensstörungen von der neuroprotectiven oder
hirnleistungsfördernden Therapie. 121

Die symptomatische Therapie ist bei der Demenz von größerer Bedeutung, kann sich aber auch bei der MCI bereits als sinnvoll erweisen. Sie besteht zumeist aus Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepinen. 121

Medikamente, die die kognitiven Funktionen direkt verbessern sollen, sind die Nootropika. Der genaue Wirkeffekt der Nootropika ist noch unklar, jedoch zeigen die Stoffe dieser Gruppe einen nachweisbaren positiven Effekt nach etwa sechs bis acht Wochen. Nebenwirkungen wurden bisher nicht beschrieben. 121

Codergocrin wirkt z.B. über die Blockade von Alpha-, Serotonin- und Dopaminrezeptoren im Gehirn und verbessert so die cognitive Funktion, aber auch Stimmung und Antrieb. 121


Eine weitere Gruppe ist die der Sauerstoffradikalfänger, wie z.B. Vitamin E, besonders, wenn der Krankheitsprozess, wie von einigen vermutet, auf Entzündungen oder Hypoxämien zurückgeht, in deren Anschluss vermehrt


Weitere neuroprotektive Substanzen, die erforscht werden, sind die Monoaminooxidase-B-Hemmer.

Eine andere Substanzgruppe sind die Hormone. Petersen et al. fanden verschiedene Hinweise über die positiven Auswirkungen insbesondere von Östrogenen auf die kognitiven Funktionen und eine Verzögerung der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz.

Alle genannten Substanzen verfügen jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht über empirische Grundlagen, sodass keine allgemein gültigen Therapieempfehlungen für Patienten mit MCI bestehen. Das Gleiche gilt für die zuvor aufgeführten nicht-medicamentösen Therapieverfahren. Um mögliche Therapieverfahren weiter untersuchen zu können, sind vor allem klare Definitionen von Prädiktorsets für Hochrisikogruppen notwendig.

1.3.10 Prognose

Zu Beginn deuteten die Ergebnisse einiger Studien, wie z.B. der von Fisk et al. daraufhin, dass die Definition von MCI weniger die Prognose beeinflusst, als vielmehr die Prävalenz. In dieser Studie ging es aber noch um grundlegende Fragen der Definition, d.h. z.B. um den subjektiven Bericht über Gedächtnisstörungen oder die absolut nicht beeinträchtigten Alltagsaktivitäten.

Generell können drei Verlaufsformen unterschieden werden: Besserung des kognitiven Zustandes oder Erkennung anderer zugrunde liegender Krankheitsprozesse, Stabilität des kognitiven Zustands und Fortschreiten der kognitiven Störungen bis hin zu einer Demenz. 69, 99

Bei den MCI-Patienten, die in den Verlaufsuntersuchungen eine Verbesserung ihrer kognitiven Defizite aufweisen oder sogar die vollständige Rückbildung derselben, werden hauptsächlich andere Erkrankungen oder Überlagerungen diskutiert. Hier sind vor allem psychiatrische und neurologische Erkrankungen wie Depressionen oder Anfallsleiden zu nennen. Wurden sie adäquat behandelt, zeigte sich in vielen Fällen eine Besserung kognitiver Defizite. 107

Bezüglich der zweiten Verlaufsform, dass die kognitiven Defizite stabil bleiben, untersuchten Smith et al. MCI-Patienten über viereinhalb Jahre hinweg, und stellten fest, dass annähernd fünfundvierzig Prozent der Patienten stabil blieben. 111 Larrieu et al., fanden sogar heraus, dass 25 % der MCI-Patienten sich auch zehn Jahren nach dem ersten Auftreten von Gedächtnisproblemen nicht verschlechtert hatten. 22

Von besonderem Interesse ist aber die dritte Verlaufsmöglichkeit, nämlich die Zunahme der kognitiven Defizite.

Collie et al. fanden 2001 heraus, dass bei der Hälfte der als MCI diagnostizierten Patienten innerhalb der nächsten 2 bis 4 Jahre irgendeine neurodegenerative Erkrankung festgestellt werden konnte. 25

Insbesondere interessieren sich die Forscher aber für das Fortschreiten zu einer Alzheimer-Demenz. Je nach Studiendesign wurden zu Beginn der Erforschung dieses Themas Konversionsraten zwischen 1 und 25 Prozent der Patienten in vier Jahren gefunden. 87, 89, 22

Großteil der Demenzen handelte es sich dabei um die Alzheimer-Demenz. Im Vergleich dazu beträgt die Konversionsrate normaler Personen zur Alzheimer-Demenz 1 bis 2 Prozent pro Jahr.\footnote{58}

Einen weiteren systematischen Review zum Thema Konversionsraten mit schon einheitlicheren MCI-Definitionen lieferten Bruscoli et al. 2004. Sie fanden darin jährliche Konversionsraten zwischen 2 und 31,1\% und kamen auf eine zusammengefasste Konversionsrate von 10 \% jährlich. Dabei zeigten Studien an Patienten, die sich in einer spezialisierten Gedächtnisklinik vorstellen wesentlich höhere Konversionsraten.\footnote{17}

Die neuste Studie zur Konversion liefern aber Geslani et al.. Bei 57 MCI-Patienten finden sie eine Konversionsrate von 41\% nach einem Jahr und 64\% nach 2 Jahren. 6 \% zeigten hier nach einem Jahr und 2 Prozent nach 2 Jahren eine Besserung der kognitiven Leistungen.\footnote{44}

Mit der steigenden Anzahl an vorgeschlagenen Subklassifikationen der MCI wird gerade begonnen, auch für diese den Verlauf zu untersuchen. So zeigte sich z.B. eine Konversionsrate zur Alzheimer-Demenz von 10 – 15\% pro Jahr, wenn die Subklassifikation „MCI-amnestic“ herangezogen wurde.\footnote{89}

1.3.10.1 Prädiktoren


Einzelne Parameter, die in mehreren Studien gute Prädiktoren für die Entwicklung einer AD darstellten, sind der ApoE4-Status, eine Hippocampusatrophie im MRT oder Testdefizite speziell im Spätabruf.\footnote{89, 101, 95, 108, 100, 104} Besonders die Magnetresonanzspektroskopie erwies sich in einer Studie von Modrego et al. 2005 als wertvoller prädiktiver Parameter.\footnote{78} Ein weiteres Verfahren der Bildgebung, das FDG-PET, wurde im selben Jahr von Chételat et al. untersucht und war deutlich besser als Prädiktor einer späteren Konversion geeignet, als die ebenfalls durchgeführten neuropsychologischen Tests.\footnote{23}
Studien, die sich vor allem mit zytogenetischen Markern beschäftigen, heben die prädictive Bedeutung des Amyloid precursor Proteins (APP), des Presenilins, des APP-Metaboliten-Levels und des Tau-Proteins hervor. Almkvist et al. fanden in ihrer Studie sogar einen linearen Zusammenhang zwischen der kognitiven Funktion bzw. der Dauer der Erkrankung und dem Proteinlevel im Liquor. 4


Augenblicklich zeichnet sich aber die Tendenz weg von den Einzelparametern hin zu Kombinationen mehrerer Parameter ab. 12, 4 Dabei werden z.B. neuropsychologische Profile untersucht, aber auch die Gesamtheit der Operanden der jeweiligen Definition bzw. der jeweiligen Subklassifikationen.

Artero et al. kombinierten beispielsweise einen verzögerten, auditiven, verbalen Abruftest, einen Zeichentest und einen kategorialen Flüssigkeitstest und konnten so mit einer Spezifität von 99% und einer Sensitivität von 73% eine spätere Konversion vorhersagen. 8

In der Tat ergab ein Review zu Konversionsstudien, dass, während viele andere mögliche Prädiktoren widersprüchliche Ergebnisse liefern, die MCI-Patienten in allen herangezogenen Studien von Beginn an schlechtere Ergebnisse in den unterschiedlichen neuropsychologischen Tests erreichten, wenn später eine Konversion festgestellt wurde. 17

Den besten positiven prädictiven Wert (PPP) unter den Subklassifikationen für die Konversion zu einer Demenz zeigte in einer Studie von Busse et al. die MCI amnestic-Kategorie mit ihren diagnostischen Operanden in ihrer ursprünglichen Variante, gefolgt von MCI-multiple domains slightly impaired. Wurde ein höherer Grad von > -1,5 oder >-2 Standardabweichungen gewählt, konnte der PPP weiter erhöht werden. Bis auf die Subklassifikation „MCI-multiple domains slightly impaired“ scheiterten jedoch alle Klassifikationen daran, eine
Demenzentwicklung sicher vorauszusagen. Den höchsten prognostischen Wert bei der Vorhersage einer Demenz in den folgendem 2 – 6 Jahren erreichten die drei modifizierten Subklassifikationen zusammengenommen. 67 % der Patienten mit MCI-multiple domains entwickelten eine Alzheimer – Demenz, 12 % eine vaskuläre Demenz und 21 % eine nicht näher bezeichnete andere Demenz. Die prädiktive Kraft konnte jedoch durch das Weglassen des Kriteriums subjektiver Gedächtnisbeschwerden verbessert werden. Darüber hinaus steigt zwar die Spezifität mit einem höheren Grad (SD>1,5 / 2), aber die Sensitivität sinkt dadurch, sodass die Anwendung niedriger Schweregrade und der modifizierten Kriterien empfohlen wurde, wenn eine hohe Sensitivität erforderlich ist, während höhere Schweregrade und die Originalkriterien angewandt werden sollten, wenn eine hohe Spezifität erreicht werden soll. 19

Diese Untersuchung der Subklassifikationsgruppen setzten Rasquin et al. 2005 fort. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass „MCI – multiple domains slightly impaired“ die höchste Sensitivität aufwies, „MCI-amnestic“ dagegen die höchste Spezifität.93

1.4 Zusammenfassung

Die zunehmende soziale und wirtschaftliche Bedeutung von Demenzerkrankungen im Alter, sowie die diesbezüglich zunehmende Besorgnis älterer Menschen, macht es erforderlich, sich mit dem Abbau kognitiver Funktionen im Allgemeinen und des Gedächtnisses im Speziellen auseinander zu setzen. Von besonderem Interesse ist die Gruppe älterer Menschen, deren kognitive Leistungsfähigkeit gegenüber Gleichaltrigen vermindert ist, jedoch nicht die Kriterien einer Demenz erfüllt. Viele unterschiedliche Konzepte wurden entwickelt, eines davon ist die MCI.

Lebens und Ausschluss einer Demenz.


Um das Dickicht definitorischer Konzepte nicht noch unübersichtlicher zu machen, bietet sich für die MCI eine allgemeine Definition an, die durch weitere Subklassifikationssysteme der Heterogenität der MCI-Patienten gerecht wird. Zur Zeit werden neben ätiologischen Subklassifikationen insbesondere prognostische aber vor allem solche Klassifikationen favorisiert, die das klinische Bild beschreiben. Von besonderer Bedeutung ist hier das Klassifikationssystem nach Bischkopf et al., welches die Kategorien „MCI amnestic“, „MCI-multiple domains slightly impaired“ und „MCI-single nonmemory domain“ unterscheidet.

Daten zur Epidemiologie sind zur Zeit aufgrund der definitorischen Probleme noch uneinheitlich. Jedoch ist mit einer Prävalenz der MCI von ca. 17 Prozent und einer Inzidenz von etwa 1% pro Jahr bei Personen über 70 zu rechnen.

Die Symptomatik der MCI unterliegt einer großen interindividuellen Schwankungsbreite. Im allgemeinen bestehen subjektive Gedächtnisbeschwerden im Alltag, die die alltäglichen Aktivitäten jedoch nicht oder nur in geringem Ausmaß stören. Häufig ist insbesondere das episodische Gedächtnis betroffen, während andere Gedächtnisfunktionen sowie andere kognitive Funktionen nicht beeinträchtigt sind.

Die Differenzialdiagnosen umfassen Erkrankungen organischer und psychischer Art, die ein ähnliches Bild wie das der MCI verursachen können. Dazu gehören Störungen des Elektrolythaushaltes oder der
Schildrüsenfunktion ebenso wie spezielle neurologische Erkrankungen, wie z. B. ein Hydrozephalus oder eine vaskuläre Enzephalopathie und die sogenannte sekundäre Demenz als Folge einer Polypharmakotherapie. Von psychologischer Seite spielt die Major Depression die größte Rolle, wobei die Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen Gedächtnisstörungen und Depressionen noch nicht abschließend geklärt ist.


Die Diagnose selbst wird dann zumeist anhand einiger klar definierter objektiver Kriterien zusammen mit allen anderen subjektiven Informationen im Konsensus von Geriatern, Psychologen und Neurologen getroffen. Eher die Ausnahme stellen objektive, computerisierte Verfahren dar.


Unter der Vorstellung, dass es sich bei der MCI um eine Vorstufe der Alzheimer – Demenz (AD) handelt, werden auf experimentellem Gebiet auch medicamentöse Therapieverfahren, die sich bei der AD bewährt haben, bereits im Stadium der MCI erprobt.

Abschließend muss festgestellt werden, dass die MCI für die Betroffenen nicht nur eine Befindlichkeitsstörung darstellt, sondern vielmehr mit einem erheblichen Verlust an Kompetenz und Selbstsicherheit einhergehen und letztlich Verunsicherung, Beschämung, Besorgnis und auch Angst auslösen kann. Die Erforschung des MCI-Syndroms ist daher von großer Bedeutung.
2. Untersuchungskollektiv und Methoden

2.1 Fragestellung

Nicht nur die psychische Belastung von MCI-Patienten und deren Angehörigen, sondern auch die soziale und wirtschaftliche Bedeutung von Demenzerkrankungen für die Gesellschaft machen eine Erforschung der MCI erforderlich. Wie in der Einleitung dargestellt, bestehen immer noch viele Unklarheiten bezüglich der Definition, der Ätiologie und Pathogenese, der Epidemiologie, der Diagnostik und insbesondere der Prognose und Therapie.


Daher wurde die vorliegende Studie in erster Linie entworfen, um prospektiv den Verlauf eines klar definierten Patientenkollektivs der Spezialambulanz eines Klinikums der Maximalversorgung zu analysieren. Insbesondere sollten die genauen Nachdiagnosen nach einem Mindestabstand zur Basisuntersuchung von einem Jahr festgehalten werden, um zu klären, zu welcher Art von Demenz die MCI-Patienten ggf. konvertieren.

Der von vielen Forschern diskutierte Einfluss unterschiedlicher Definitionen der MCI auf die Prognose sollte anhand dreier unterschiedlicher Definitionsgruppen analysiert werden.

In zweiter Linie sollten die bei der Erstuntersuchung erhobenen Parameter retrospektiv einzeln oder in Kombinationen auf ihren prädiktiven Wert hinsichtlich des Verlaufs der MCI untersucht werden.

2.2 Untersuchungskollektiv

2.2.1 Definition

Bei der folgenden Studie handelt es sich um eine Verlaufsstudie an Patienten der Memory-Ambulanz der Universitätsklinik Freiburg im Breisgau, die bei ihrer Erstuntersuchung die Diagnose MCI erhalten haben.

Um herauszufinden, ob unterschiedliche Definitionen der MCI einen maßgeblichen Einfluss auf den Verlauf der Patienten haben, wurden drei MCI-Definitionsgruppen gebildet: „MCI–amnestic“, „MCI–andere“ und „MCI–alle“.

Bei der Definitionsgruppe „MCI – alle“ stand neben der routinemäßigen neuropsychologischen Diagnostik der subjektive Eindruck der an der Befunderhebung beteiligten Personen im Vordergrund. Sehr schlechte oder sehr gute neuropsychologische Testergebnisse sollten so in den Kontext der Anamnese und des Alltags des Patienten gestellt und dem Problem der meist fehlenden Ausgangsleistungen Rechnung getragen werden. Die genaue operationale Definition ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 13  Definition der MCI-alle

- subjektive Gedächtnisstörungen bzw. Berichte über Gedächtnisstörungen durch geeignete Informanten (Angehörige, gute Bekannte, behandelnde Ärzte)
- Alltagskompetenz nicht oder nur in geringem Maß beeinträchtigt
- Ausschluss organischer oder psychischer Ursachen, die den Zustand in vollem Umfang erklären können, insbesondere einer Demenz (insbes. AD / vaskuläre Demenz)

Tabelle 14 Definition der Gruppe MCI-amnestic

- subjektive Gedächtnisstörungen bzw. Berichte über Gedächtnisstörungen durch geeignete Informanten (Angehörige, gute Bekannte, behandelnde Ärzte)
- Alltagskompetenz nicht oder nur in geringem Maß beeinträchtigt
- objektives Gedächtnisdefizit (SD > –1) in neuropsychologischen Testuntersuchungen im Vergleich mit einer bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung normierten Vergleichspopulation
- Ausschluss organischer oder psychischer Ursachen, die den Zustand ganz oder teilweise erklären können, insbesondere einer Demenz


Tabelle 15 Definition der Gruppe MCI-andere

- subjektive Gedächtnisstörungen bzw. Berichte über Gedächtnisstörungen durch geeignete Informanten (Angehörige, gute Bekannte, behandelnde Ärzte)
- Alltagskompetenz nicht oder nur in geringem Maß beeinträchtigt
- Gedächtnisleistungen mit einer durchschnittlichen Standardabweichung von < -1 in neuropsychologischen Testuntersuchungen im Vergleich zu einer bezüglich Alter, Geschlecht und Bildung stratifizierten Vergleichspopulation
- organische oder psychische Ursachen, die den Zustand teilweise erklären können, dürfen vorliegen
- Ausschluss anderer organischer oder psychischer Ursachen, die den Zustand vollständig erklären können, insbesondere einer Demenz (insbes. AD / vaskuläre Demenz)

2.2.2 Patientenkollektiv

Das in der vorliegenden Studie eingeschlossene Patientenkollektiv stammt aus einer Inanspruchnahmepopulation der Memory-Ambulanz der Universitätsklinik Freiburg. Insgesamt wurden 117 Patienten eingeschlossen.
Diese wurden gemäß der im vorhergehenden Abschnitt dargestellten Kriterien den Definitionsgruppen „MCI – alle“ (n=117), „MCI – amnestie“ (n=95) und „MCI – andere“ (n=22) zugeordnet.


2.2.3 Durchführung


Patienten, die zu einer Nachuntersuchung in die Klinik kamen, durchliefen ein


2.2.4 Diagnosemethoden

2.2.4.1 Anamnese

Bei der Basisuntersuchung wurde eine offene, bei den Nachuntersuchungen in der Regel eine semi-standardisierte Eigenanamnese erhoben. Der bei der Nachuntersuchung verwendete semi-standardisierte Fragebogen ist im Anhang wiedergegeben.
Der Patient bekam hier zunächst die Möglichkeit seine aktuellen Beschwerden frei zu schildern. Bei Bedarf wurde anschließend gezielt auf Art und Ausmaß der Gedächtnisprobleme eingegangen. Das subjektiv führende Symptom bezüglich des Gedächtnisses sowie die Dauer der Beschwerden wurden in Form nominaler Variabler festgehalten.

Berichte über Störungen der Alltagsaktivitäten gingen in die subjektive Beurteilung des Patienten durch den Untersucher mit ein, wurden aber nicht in Form nominaler Variabler festgehalten.

Andere gesundheitliche Probleme, psychischer, organischer oder insbesondere neurologischer Natur sowie bereits erfolgte bildgebende Untersuchungen wurden standardmäßig erfragt und als nominale Variablen ebenfalls festgehalten.

Bei der Medikamentenanamnese wurde gezielt die Einnahme von Antidementiva und Psychopharmaka erfragt und festgehalten. Im Fall der Antidementiva wurde jeweils nur registriert, ob solche eingenommen worden waren oder nicht, im Fall der Psychopharmaka wurde festgehalten, zu welcher Gruppe von Psychopharmaka das eingenommene Medikament jeweils gehörte.


Diese offene Anamneseerhebung wurde einem standardisierten Verfahren vorgezogen, um der Individualität des Krankheitsbildes bei jedem Einzelnen gerecht zu werden und eine optimale Einschätzung des Patienten zu ermöglichen.

Die Anamnese erforderte je nach Komplexität des Falles wenigstens eine halbe Stunde, maximal etwa 1 Stunde. Die folgende Abbildung fasst zusammen, welche Informationen aus der Eigen- und Fremdanamnese in der Datenbank
festgehalten wurden:

Tabelle 16   Variablen aus der Anamnese

- Alter (parametrisch)
- Geschlecht (nominal)
- Ausbildungszeit in Jahren (parametrisch)
- Dauer der Beschwerden vor dem ersten Arztbesuch in Jahren (parametrisch)
- Familienanamnese (nominal)
- Führendes Symptom bei der Erstuntersuchung (nominal)
- Ausschlaggebende Person für den Arztbesuch (nominal)
- Begleitende psychiatrische Diagnosen (nominal)
- Begleitende neurologische Diagnosen (nominal)
- Befunde in der Bildgebung (CT / MRT) (nominal)
- Wurden Antidementiva eingenommen? (nominal)
- Welche Psychopharmaka wurden eingenommen? (nominal)

2.2.4.2   Körperliche Untersuchung und ergänzende Diagnostik

Da die Patienten vor Aufsuchen der Memory-Ambulanz in der Regel bereits eine Routinediagnostik beim Hausarzt durchlaufen hatten, wurde auf die Durchführung einer routinemäßigen, vollständigen, körperlichen Untersuchung verzichtet. Nur in Einzelfällen, z.B. bei Hinweisen auf das Parkinson-Syndrom, wurde eine symptomorientierte, neurologische Untersuchung vorgenommen. Ergab diese irgendeinen Hinweis auf eine organische oder psychische Erkrankung, die die Gedächtnisdefizite möglicherweise in vollem Umfang hätte erklären können, wurden weitergehende diagnostische Maßnahmen angeordnet. Bereits vorliegende Befunde oder Befunde, die im Rahmen angeordneter weiterführender diagnostischer Maßnahmen in der Memory-Klinik gewonnen wurden, wurden bei Einschluss des Patienten in die Studie festgehalten.

2.2.4.3   Aktivitäten des täglichen Lebens

Diese Störungen wurden zum einen offen in der Anamnese erfragt. Aufgrund der Vielfalt und der Unterschiede alltäglicher Verrichtungen gingen die Informationen zwar in die Gesamteinschätzung mit ein, konnten aber nicht sinnvoll in nominaler Form erfasst werden. Daher wurde die begleitende
Person, wenn möglich, gebeten, einen standardisierten Fragebogen zu den Alltagsaktivitäten des Patienten auszufüllen.


Das Ausfüllen dieses Fragebogens erfolgte zumeist parallel zu den neuropsychologischen Tests des Patienten und dauerte etwa fünf bis zehn Minuten.

2.2.4.4 Fragebogen für typische Symptome funktioneller Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen

Differenzialdiagnostisch wurden auch funktionelle Gedächtnisstörungen ausgeschlossen. Darunter versteht man eine länger anhaltende, erworbene und alltagsrelevante Symptomatik, die nicht auf neurlogische oder internistische Erkrankungen zurückgeführt werden kann, sondern der meist eine psychische Störung zugrunde liegt. Neben Gedächtnisdefiziten liegen hier auch Störungen der Aufmerksamkeit und der Konzentration vor.

2.2.4.5 CDR

Die Clinical Dementia Rating Scale \(^{109}\) (CDR) ist ein weit verbreitetes Instrument in Verlaufsuntersuchungen bei Alzheimer-Patienten. \(^{80}\) Da verschiedene Forscher annehmen, dass es sich bei der MCI um eine Vorstufe der Alzheimer-Demenz handelt, wird die CDR-Skala auch in der Diagnostik der MCI in vielen Studien angewendet. Entwickelt wurde diese Skala 1988 von Berg et al. \(^{11}\)


<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle 17</th>
<th>Punktevergabe in der CDR (^{2})</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0  =</td>
<td>normal (keine signifikanten Probleme)</td>
</tr>
<tr>
<td>0,5  =</td>
<td>fragliche Beeinträchtigung (über das normale Altersmaß hinausgehend)</td>
</tr>
<tr>
<td>1  =</td>
<td>leichte Beeinträchtigung (leicht beeinträchtigt im Vergleich mit Gleichaltrigen)</td>
</tr>
<tr>
<td>2  =</td>
<td>moderate Beeinträchtigung</td>
</tr>
<tr>
<td>3  =</td>
<td>schwere Beeinträchtigung</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Es gibt zwei Auswertungsmethoden. Eine Möglichkeit ist, den am häufigsten vorkommenden Wert als Endwert zu verwenden. Hat also ein Patient in vier von sechs Kategorien eine 0,5, so erhält er einen Gesamtscore von 0,5. Das würde bedeuten, dass der Patient eine sehr frühe Form der Demenz bzw. eine MCI hat. Ein Score von \(\geq 1\) gilt als sicheres Zeichen einer Demenz, zumeist einer Alzheimer-Demenz. \(^{2}\)

Bei einem Patientenkollektiv mit MCI wäre bei dieser Auswertungsvariante aber immer mit 0,5 zu rechnen. Um einen prädiktiven Wert dieses Parameters zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Studie daher die Summe aller Einzelwerte verwendet. Hat ein Patient z.B. 4 x 0,5, 1 x 0 und 1 x 1 erhalten, wird ein Gesamtscore von 3 festgehalten.
2.2.4.6 CERAD-NP


Die spezielle Testserie CERAD-NP, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde ist eine Weiterentwicklung der ursprünglichen CERAD-Serie. Sie prüft die Bereiche Gedächtnis, Sprache, Praxie und Orientierung, die bei der Alzheimer-Demenz besonders betroffen sind. 105, 81

Die Durchführung dauert ca. 30 bis 45 Minuten. Die CERAD-Testserie besteht aus fünf Untertests, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird. 105

Tabelle 18 Untertests der CERAD-NP

- Verbale Flüssigkeit
- Benennen
- Mini Mental Status Examination (MMSE)
- Verbales Gedächtnis
- Konstruktive Praxis

Für alle Untertests wurden die Leistungen zum einen in Form von Rohwerten festgehalten. Zum anderen wurden für jeden Wert nach folgender Formel automatisch z-Werte berechnet.

\[ z = \frac{x - M_x}{s_x} \]

M_x und s_x stehen hierbei für den Mittelwert und die Standardabweichung einer hinsichtlich Alter, Ausbildung und Geschlecht stratifizierten Normalpopulation. Diese Daten wurden im Rahmen der Testvalidierung für den deutschen Sprachraum von der Universität Basel erhoben. Mithilfe dieser z-Werte kann
dann das Testergebnis des Patienten mit den Leistungen von gleichaltrigen, gleichgeschlechtlichen Personen gleicher Bildung direkt verglichen werden.\textsuperscript{3}

Über diese z – Werte hinaus können für einzelne Tests weitere Parameter errechnet werden, auf die aber erst dort näher eingegangen werden soll.

2.2.4.6.1 *Verbale Flüssigkeit*

Der Untertest der verbalen Flüssigkeit wurde ursprünglich von Isaacs und Kennie 1973 entwickelt. Hierbei wird der Patient gebeten in einer Minute so viele Tiere aufzuzählen wie möglich. Die Anzahl der genannten Tiere wird als Rohwert festgehalten. Für diesen Test sind folgende kognitive Funktionen erforderlich: Sprachproduktion, semantisches Gedächtnis, exekutive Funktionen und kognitive Flexibilität.\textsuperscript{3}

2.2.4.6.2 *Benennen*

Hier wird der Boston Naming Test, in der für die CERAD-NP – Serie von Kaplan, Goodglass & Weintraub 1978 modifizierten Form, verwendet. Anstatt ursprünglich 60 Objekte muss der Patient hier nur 15 gezeichnete Objekte benennen. Die Objekte wurden so ausgewählt, dass jeweils 5 von ihnen in der deutschen Sprache häufig, mittelhäufig und selten vorkommen. Als Rohwert können sowohl die richtig benannten, als auch die nicht richtig genannten Objekte festgehalten werden. In der vorliegenden Studie wurde die Anzahl der Fehler bei der Benennung der Objekte in die SPSS-Datei aufgenommen. Dieser Test hilft bei der Erkennung von Störungen in der visuellen Wahrnehmung, im Benennen und in der Wortfindung.\textsuperscript{3}

2.2.4.6.3 *Mini Mental State Examination*

Punktewerte unter 17 deuten auf schwere kognitive Einschränkungen hin.\textsuperscript{76}

### 2.2.4.6.4 Verbales Gedächtnis

Die Testung des verbalen Gedächtnisses geschieht anhand von drei Untertests: „CERAD-Verbales Gedächtnis – Sofortabruf“, „- Spätabruf“ und „- Wiedererkennen“.

Zunächst lesen die Patienten 10 gedruckte Worte laut vor. Beim \textit{Sofortabruf} sollen diese 10 Wörter direkt nach Beenden des Vorlesens wiedergegeben werden. Darauf folgen zwei weitere Durchgänge, in denen der Patient wiederum die gleichen 10 Wörter in einer anderen Reihenfolge laut vorliest und anschließend sofort wiedergibt. Diese Grundwerte, jeweils maximal 10 Punkte, werden für jeden Durchgang getrennt festgehalten, um weitere Parameter errechnen zu können. Für unsere Auswertung wurde aber nur die Summe der Wörter in allen drei Durchgängen verwendet. Maximal kann hier also eine Punktzahl von 30 erreicht werden. Durch den Sofortabruf wird die Fähigkeit zur Aufnahme neuer, nicht assoziierter verbaler Information geprüft.\textsuperscript{3}

Der \textit{Spätabruf} erfolgt nach Durchführung einer anderen Aufgabe. Im vorliegenden Fall erfolgte der Test nach dem ersten Untertest zur Konstruktiven Praxis. Der Patient wird nun gebeten, die zuvor gelernten 10 Wörter nochmals zu nennen. Somit ist auch der maximal erreichbare Wert in diesem Test 10. Damit wird geprüft, ob der Patient sich über mehrere Minuten hinweg die neu gelernten verbalen Informationen merken kann.\textsuperscript{3}

Bei beiden Tests können zusätzlich die Intrusionen erfasst werden, also die Wörter, die der Patient fälschlicherweise zu erinnern glaubt.\textsuperscript{3}

Beim Spätabruf wird darüber hinaus festgehalten, wie viele Wörter im Vergleich mit dem 3. Durchgang des Sofortabrufs erinnert werden. Der Parameter heißt „Wortliste Savings“ und ergibt sich aus folgender Formel: \textsuperscript{3}

\[
\text{Wortliste Savings} = \frac{\text{Wortliste Abrufen Richtige}}{\text{Wortliste 3. Durchgang Richtige}} \times 100[\%]
\]

Der letzte Test zum verbalen Gedächtnis ist das Wiedererkennen. Hierbei werden dem Patienten nacheinander 20 Wörter vorgelesen, die die 10 zuvor gelernten enthalten. Der Patient muss nun die zuvor erlernten Wörter identifizieren. Festgehalten werden sowohl die richtigen als zuvor gelernten
erkannten (hits), wie auch die richtig als neu erkannten Wörter (correct rejections). Aus den Werten wird dann die sog. „Diskriminabilität“ nach folgender Formel errechnet: 

\[
\text{Diskriminabilität} = \left(1 - \frac{(10 - \text{hits}) + (10 - \text{correct rejections})}{20}\right) \times 100[\%]
\]

Der maximal erreichbare Wert ist hier 100%.

Dieser Test hilft bei der Unterscheidung zwischen primären Abruf- und Speicherstörungen zu unterscheiden. 

2.2.4.6.5 **Konstruktive Praxis**

Auch der Test der Konstruktiven Praxis gliedert sich in zwei Untertests: „CERAD-Konstruktive Praxis-Abzeichnen“ und „-Abruf“.


Neben den Rohwerten kann auch hier als weiterer Parameter die „Konstruktive Praxis Savings“ errechnet werden.

\[
\text{Konstrukt. Praxis Savings} = \frac{\text{Konstruk. Praxis Abrufen Total}}{\text{Konstruk. Praxis Total}} \times 100[\%]
\]

2.2.4.7 **Uhrentest nach Shulman**

Der Uhrentest wurde 1986 von Shulman et al. entwickelt. 1993 überarbeitete Shulman den Test nochmals und brachte ihn in die Form, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Hierbei wird dem Patienten ein Blatt Papier mit einem vorgedruckten Kreis vorgelegt. Der Patient wird dann gebeten zunächst die Ziffern und dann auch die Zeiger der Uhr so einzudezeichnen, dass sie die Uhrzeit 11:10 Uhr zeigen.
Anhand eines komplexen Beurteilungsschemas kann dem Patienten dann ein Punktwert von 1 bis 6 zugewiesen werden, wobei 1 bedeutet, dass keine Fehler gemacht wurden, während bei einem Punktwert von 6 keine Uhr mehr erkennbar ist.\textsuperscript{110}

2.2.4.8 Uhrenlesetest


2.2.4.9 Zahlenverbindungstest

In der Einleitung wurde bereits geschildert, dass der MCI pathogenetisch möglicherweise eine Verlangsamung zugrunde liegt. Diese könnte für eine Reduktion der Testleistungen verantwortlich sein, ohne dass die kognitiven Domänen an sich geschädigt sind.

2.2.4.10 GDS

Zur Objektivierung eventueller depressiver Verstimmungen wurde in der vorliegenden Studie die Geriatric Depression Scale (GDS) nach Yasavaqe et al. aus dem Jahre 1983 verwendet. Der Test besteht aus 15 Fragen zur Gemütslage in der letzten Woche, die jeweils mit ja oder nein zu beantworten sind. Eine Anzahl von 11 und mehr Antworten, die auf eine Depression hindeutet, lässt auf eine schwere, eine Punktzahl von 5 bis 10 auf eine milde Depression schließen. Erreicht der Patient eine Summe von 4 oder weniger, besteht kein Anhalt für eine Depression.

Diagramm 1
Übersicht über Minimal-und Maximalwert sowie Aussage der verwendeten Test

<table>
<thead>
<tr>
<th>normal</th>
<th>Test</th>
<th>pathologisch</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>8 Punkte</td>
<td>IADL</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>0 Punkte</td>
<td>Fragebogen – Funktionelle Störungen</td>
<td>10 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>0 Punkte</td>
<td>CDR-Summenscore</td>
<td>15 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>∞ Punkte</td>
<td>CERAD – Verbale Flüssigkeit</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>0 Punkte</td>
<td>CERAD-Benennen</td>
<td>15 Fehlerpunkte</td>
</tr>
<tr>
<td>30 Punkte</td>
<td>CERAD - MMSE</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>30 Punkte</td>
<td>CERAD–Verbales Gedächtnis-Sofortabrus</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>10 Punkte</td>
<td>CERAD–Verbales Gedächtnis-Spätabruf</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>10 Punkte</td>
<td>CERAD–Verbales Gedächtnis-Wiedererkennen</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>11 Punkte</td>
<td>CERAD–Konstruktive Praxis-Abzeichnen</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>11 Punkte</td>
<td>CERAD–Konstruktive Praxis-Abruf</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>1 Punkt</td>
<td>Uhrrentest nach Shulman</td>
<td>6 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>12 Punkt</td>
<td>Uhrenlesetest</td>
<td>0 Punkte</td>
</tr>
<tr>
<td>0 sec.</td>
<td>Zahlenverbindungstest</td>
<td>∞ sec</td>
</tr>
<tr>
<td>0 Punkt</td>
<td>GDS</td>
<td>15 Punkte</td>
</tr>
</tbody>
</table>
2.3 Auswertungsverfahren und statistische Analyse


2.3.1.1 Beschreibende Statistik


Diese Unterscheidung ist wichtig, da sich die Auswertungen nominaler und parametrischer Variablen grundsätzlich unterscheiden.

Für parametrische Variablen stellt der Mittelwert (\( \bar{x} \)) die zentrale Tendenz dar. Die Variabilität ergibt sich aus der jeweils errechneten Standardabweichung (s) und der Varianz (s^2). Für die jeweils zur Berechnung herangezogene Anzahl der Werte wird im Folgenden der Buchstabe n verwendet.


Grundsätzlich wurde auch für die Verlaufsdaten die oben beschriebene Vorgehensweise gewählt. Die Berechnung und Darstellung der Häufigkeiten der exakten und zusammengefassten Nachdiagnosen kann aus folgendem Grund jedoch nur näherungsweise die Verlaufsdaten darstellen. Angenommen ein Patient x habe ein Jahr nach der Basisuntersuchung bei seiner letzten Nachuntersuchung die Diagnose MCI erhalten. Ein zweiter Patient y habe zwei Jahre nach der Basisuntersuchung die Diagnose Demenz erhalten. Eine einfache Berechnung der Häufigkeitsverteilung ergäbe nun, dass 50% der Patienten nach 2 Jahren eine MCI haben und 50% konvertiert sind. Unberücksichtigt bleibt dabei, dass Patient x ohne Wissen des Untersuchers nach 2 Jahren ebenfalls konvertiert sein könnte. Dieses Problem hat keinen Einfluss auf die durchschnittliche jährliche Konversionsrate, die man erhält, wenn man die absolute Konversionsrate, hier 50%, durch den mittleren Nachuntersuchungszeitraum, der hier 1,5 Jahre beträgt, teilt (annualisierte Konversionsrate), jedoch sind zur Darstellung des des jeweiligen exakten Status jedes MCI – Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Basisuntersuchung (Konversion, MCI, Anderes) folgende Annahmen zu treffen:

2. Ein MCI-Patient, der anlässlich einer Nachuntersuchung in die Verlaufsgruppen „Konversion“ oder „Anderes“ fällt, behält diese Diagnose für jeden nachfolgenden Zeitpunkt bei.


Diagramm 2 Grafische Verdeutlichung der Annahmen 1. - 3.


2.3.1.2 Schließende Statistik

Entspricht die beschreibende Statistik der medizinischen Befunderhebung, so ist die schließende Statistik mit der Diagnosefindung vergleichbar. Ein klinischer Befund kann unter Berücksichtigung weiterer Variablen zu ganz unterschiedlichen Diagnosen führen. 48

Die beurteilende oder schließende Statistik setzt stets Zufallsstichproben voraus. Zufallsstichproben sind Teile einer Grundgesamtheit die durch einen Auswahlprozess mit Zufallsprinzip aus dieser entnommen und stellvertretend, repräsentativ für die Grundgesamtheit sind. 103 Im vorliegenden Fall besteht die Grundgesamtheit aus allen MCI – Patienten im Einzugsbereich der Memory-Ambulanz der Universitätsklinik Freiburg, während die MCI-Patienten, die sich in der Memory-Ambulanz tatsächlich vorstellten, die Zufallsstichprobe darstellen.

Auf der beschreibenden Statistik aufbauend, spielt die beurteilende, schließende Statistik die entscheidende Rolle. Sie ermöglicht die Schätzung unbekannter Parameter der Grundgesamtheit mit Angabe der Vertrauensgrenze (Schätzverfahren) sowie die Prüfung der Übertragbarkeit von Beobachtungen an der Zufallsstichprobe auf die Grundgesamtheit (Testverfahren). 103

Zur Durchführung eines Testverfahrens werden zunächst für unterschiedliche Gruppen anhand von Mittelwert und Varianz der untersuchten Stichprobe Erwartungswerte für die Grundgesamtheit geschätzt. Unter der Nullhypothese versteht man dann, dass die Erwartungswerte zweier unterschiedlicher Gruppen gleich sind, während die Alternativhypothese besagt, dass die Erwartungswerte sich unterscheiden. Hierbei handelt es sich um eine zweiseitige Alternativhypothese und somit um einen zweiseitigen Test. D.h. der Erwartungswert der einen Gruppe ist höher oder niedriger als in der anderen Gruppe. Aus einseitigen Fragestellungen ergeben sich alternativ die einseitigen Tests, die eine höhere Power (Trennschärfe) besitzen. Hierbei wird gezielt getestet, ob der Erwartungswert einer Gruppe z.B. höher ist als der Wert der anderen Gruppe. 103 Einseitige Tests sind jedoch nur dann anzuwenden, wenn ein sachlich begründetes Wissen darüber vorliegt, warum ein umgekehrtes Vorzeichen nicht zu erwarten ist. 48
Das jeweilige Testergebnis besagt dann, ob die Nullhypothese angenommen werden muss oder nicht. Kann die Nullhypothese abgelehnt werden, bedeutet das, dass der beobachtete Mittelwertunterschied nicht alleine durch den Zufall erklärt werden kann. Dass die in der Stichprobe beobachteten Unterschiede trotzdem noch zufallsbedingt sein können, liegt z.B. an Beobachtungsfehlern, unkontrollierten Einflussgrößen und nicht zuletzt an der genetisch bedingten Individualität der Untersuchungstiere.48

Kein Testverfahren ist jedoch absolut zuverlässig. Es besteht immer die Möglichkeit, dass die Nullhypothese in der Grundgesamtheit zutrifft, sie aber aufgrund der Stichprobe verworfen wird. Diesen Fehler bezeichnet man als Fehler 1. Art oder \( \alpha \)-Fehler. Der \( \alpha \)-Fehler bzw. das Testniveau muss vor der Durchführung des Tests gewählt werden. Die zumeist gewählten Werte 0,05, 0,01 oder 0,001 ergeben dann „schwach signifikante“, „signifikante“ oder „hochsignifikante“ Ergebnisse.48

Daneben besteht aber auch die Möglichkeit, dass der Mittelwertunterschied tatsächlich nicht nur durch den Zufall zustande kommt, die Nullhypothese aber dennoch aufgrund der Stichprobe angenommen werden muss. Dieser Fehler 2. Art wird auch \( \beta \)-Fehler genannt. Im Gegensatz zum \( \alpha \)-Fehler wird dieser Fehler durch viele Faktoren beeinflusst und kann nur grob geschätzt werden.48

2.3.1.2.1 Analyse der parametrischen Variablen

Basierend auf diesen Grundlagen muss für die jeweilige Datenanalyse das passende Testverfahren ausgewählt werden. Dabei soll zunächst auf die parametrischen Variablen eingegangen werden.

Für den Vergleich der empirischen Mittelwerte zweier unabhängiger Zufallsstichproben mit ungleichen Stichprobenumfängen \( n_1 \neq n_2 \) aus normalverteilten Grundgesamtheiten mit unbekannten aber gleichen Varianzen und der Nullhypothese \( \mu_1 = \mu_2 \) verwendet man den Zweistichproben-t-Test. Dabei wird der Prüfquotient \( \hat{t} \) nach der folgenden Formel berechnet.103

\[
\hat{t} = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}} \left( \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \right)^{1/2}} \quad \text{mit} \quad \nu = n_1 + n_2 - 2 \quad \text{Freiheitsgraden}
\]
Ist der Prüfquotient kleiner als die Schranke, kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Der Vergleich der empirischen Mittelwerte zweier unabhängiger Zufallsstichproben mit ungleichen Stichprobenumfängen \( n_1 \neq n_2 \) aus annähernd normalverteilten Grundgesamtheiten mit unbekannten und ungleichen Varianzen erfolgt nach folgender Formel:\(^{103}\)

\[

t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}
\]

mit \( n_1 \geq 6, \ n_2 \geq 6, \ n_1 \geq n_2 \) und \( \nu = n_2 - 1 \) Freiheitsgraden

Ist der Prüfquotient kleiner als die Schranke, kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Die Prüfung, ob zwei empirisch ermittelte Varianzen aus normalverteilten Grundgesamtheiten bei kleineren bis mittleren Stichprobenumfängen gleich sind erfolgt mittels des F-Tests nach der Formel:

\[
\hat{F} = \frac{s_1^2}{s_2^2}
\]

mit \( \nu_1 = n_1 - 1 \) und \( \nu_2 = n_2 - 1 \)

Ist der Prüfquotient kleiner als die Schranke, kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

SPSS führt bei Auswahl des T-Testes automatisch einen ähnlichen Test, den sog. Levene-Test in der Brown–Forsythe-Version durch. Er beruht auf den absoluten Abweichungen der jeweiligen Stichprobenbefunde von ihren jeweiligen Medianen. Diese Abweichungen werden dann mit einer einfachen Varianzanalyse geprüft. Ergibt sich hierbei eine Signifikanz, die größer als 0,05 ist, sind die Varianzen auf einem Testniveau von 5% gleich.\(^{36}\) Damit gelten die Werte des t-Tests für gleiche Varianzen. Ein Mittelwertunterschied auf dem Niveau von 0,05 gilt damit als statistisch nachgewiesen.

Tabelle 19  Grundlegende strukturprüfende multivariate Verfahren

<table>
<thead>
<tr>
<th>abhängige Variable</th>
<th>unabhängige Variable</th>
<th>metrisch</th>
<th>nominal</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Regressionsanalyse</td>
<td>Varianzanalyse</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Diskriminanzanalyse</td>
<td>Logistische Regression</td>
<td>Kontingenzanalyse</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

So soll z.B. getestet werden ob ein beobachtete Mittelwertunterschied der parametrischen, abhängigen Merkmale (Ergebnisse der neuropsychologischen Tests) in den durch eine unabhängige, nominale Variable definierten Teilgruppen (Verlaufsgruppen: „Konversion“, „MCI“, „Anderes“) signifikant ist, und damit von der vorliegenden Stichprobe auf die Grundgesamtheit übertragen werden kann.

Da die Varianzanalyse ebenfalls Normalverteilung und Gleichheit der Varianzen voraussetzt, ist zunächst die Homogenität der Varianzen zu prüfen. SPSS verwendet hier erneut den zuvor bereits erläuterten Levene-Test. Erhält man dabei eine Signifikanz, die größer als 0,05 ist, so kann Varianzgleichheit auf einem Testniveau von 5% angenommen werden.

Unter der Voraussetzung, dass das jeweilige abhängige Merkmal (Testergebnis) in den drei Verlaufsgruppen normalverteilt ist und Varianzhomogenität vorliegt, wird eine Varianzanalyse (ANOVA: analysis of variance models) durchgeführt.

Tabelle 20 Typen der Varianzanalyse

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zahl der abhängigen Variablen</th>
<th>Zahl der unabhängigen Variablen</th>
<th>Bezeichnung des Verfahrens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>1</td>
<td>Einfaktorielle Varianzanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>2</td>
<td>Zweifaktorielle Varianzanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>3</td>
<td>Drei faktorielle Varianzanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>usw.</td>
<td>Mehrdimensionale Varianzanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td>mindestens 2</td>
<td>eine oder mehrere</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bei einer abhängigen und einer unabhängigen Variablen erfolgt gemäß Tabelle 20 eine einfaktorielle Varianzanalyse. Hierbei wird der empirische F-Wert nach folgender Formel berechnet.
Die Beurteilung des errechneten F-Wertes bzw. die Ermittlung der Signifikanz erfolgt dann anhand der theoretischen F-Verteilung. Ist der Prüfquotient kleiner als die Schranke, kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.  

Wenn die einfache Varianzanalyse zu einem statistisch signifikanten Befund führt, dann ist man daran interessiert herauszufinden, welche zwei Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden. Hierfür wendet man den Scheffé-Test an. Hier wird der Prüfquotient $\hat{S}$ nach der folgenden Formel berechnet.  

$$\hat{S} = \frac{[\bar{x}_A - \bar{x}_B]}{s_{\bar{x}_A - \bar{x}_B}} > \sqrt{(k-1)(k-2)(k-3)} F_{(k-1,n-k,\alpha)} = S_{\alpha}$$  

mit $s_{\bar{x}_A - \bar{x}_B} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum \frac{c_i^2}{n_i}}$ und $s_{in}^2 = \frac{1}{n-k} \sum s_i^2(n_i - 1)$ und $\sum c_i = 0$  

Bei $k=3$ sind dafür folgende Kombinationen zu untersuchen:  

$$\bar{x}_1 - (\bar{x}_2 + \bar{x}_3)/2 \quad (\bar{x}_1 + \bar{x}_2)/2 - \bar{x}_3$$  

$$\bar{x}_2 - (\bar{x}_1 + \bar{x}_3)/2 \quad (\bar{x}_1 + \bar{x}_3)/2 - \bar{x}_2$$  

$$\bar{x}_3 - (\bar{x}_1 + \bar{x}_2)/2 \quad (\bar{x}_1 + \bar{x}_2)/2 - \bar{x}_1$$  


Von besonderem Interesse ist nun, ob und wie gut ein Patient, der diesen Test absolviert, aufgrund seiner Punktezahl der jeweiligen Stichprobe zugeordnet

Die standardisierte Form der statistischen Analyse des Zusammenwirkens von Sensitivität und Spezifität ist die ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic).


<table>
<thead>
<tr>
<th>Test</th>
<th>Gruppe</th>
<th>A</th>
<th>C</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt; 25</td>
<td>RP</td>
<td>50</td>
<td>FP</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 25</td>
<td>FN</td>
<td>1</td>
<td>RN</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Basierend auf dieser Tabelle können nun für diesen Cut-off-Wert eine Sensitivität und eine Spezifität nach folgenden Formeln errechnet werden.

\[
\text{Sensitivität} = \frac{RP}{RP + FN} = \frac{50}{50 + 1} = 98
\]

\[
\text{Spezifität} = \frac{RN}{RN + FP} = \frac{50}{50 + 1} = 98
\]

Mit Hilfe von SPSS werden nun die entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten für alle möglichen Cut-off Werte berechnet. Bei der grafischen Darstellung in Form der ROC-Kurve wird die Sensitivität gegen den
Komplementärwert der Spezifität zu 1 (1-Spezifität) aufgetragen. Läge ein diagnostischer Wert ohne jede Vorhersagekraft vor, ergäbe sich in einem solchen Diagramm eine 45°-Linie. Je bauchiger jedoch die ROC-Kurve ist, desto größer ist die Vorhersagekraft des Tests. Als Maß dafür wird die Fläche unter der Kurve angegeben. Maximal kann dieser Wert 1, minimal 0,5 annehmen.18

2.3.1.2.2 Analyse der nominalen Variablen

Ebenso wie bei den parametrischen Variablen stellt sich auch bei den nominalen Variablen die Frage, ob sie dazu beitragen können, den späteren Verlauf vorherzusagen.

Hierfür werden die Stichprobenwerte zunächst in eine Vierfeldertafel (Kreuztabelle) eingetragen.

Tabelle 22 Vierfeldertafel für den Vergleich zweier Stichproben, oder allgemeiner für den Vergleich zweier Alternativmerkmale103

<table>
<thead>
<tr>
<th>Merkmal 1</th>
<th>Ereignis</th>
<th>Komplementärereignis</th>
<th>Insgesamt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Erste Stichprobe</td>
<td>a</td>
<td>b</td>
<td>a+b=n1</td>
</tr>
<tr>
<td>Zweite Stichprobe</td>
<td>c</td>
<td>d</td>
<td>c+d=n2</td>
</tr>
<tr>
<td>Insgesamt</td>
<td>a+c</td>
<td>b+d</td>
<td>n1+n2=n</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zunächst sind die Erwartungshäufigkeiten zu ermitteln, z.B. \( E_a = \frac{(a+c)n_1}{n} \).

Zur Beurteilung, ob die beobachteten Werte a, b, c und d mit den erwarteten Werten \( E_a, E_b, E_c \) und \( E_d \) im Sinne der Nullhypothese übereinstimmen, wird die Prüfgröße \( \chi^2 \) nach folgender Formel errechnet:103

\[
\hat{\chi}^2 = \frac{n(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}
\]

Ist der Prüfwert kleiner als die angegebene Schranke kann die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Für \( k \times 2 \) Felder wird der entsprechende Prüfwert nach folgender Formel berechnet.103
Dabei errechnet sich der Freiheitsgrad (FG) für r x c Felder aus (r-1)(c-1). Für kleine k x 2-Feldertabellen (k<5) müssen alle Erwartungshäufigkeiten mindestens gleich 2 sein.\textsuperscript{103}

\[ \hat{\chi} = \frac{n^2}{x(n-x)} \left[ \sum_{j=1}^{k} \frac{x_j^2}{n_j} - \frac{x^2}{n} \right] \]

dabei bedeutet CC = 0 völlige Unabhängigkeit / CC\text{max} völlige Abhängigkeit.

\[ \chi^2 \text{-Tests, wie oben berechnet, können lediglich die Existenz eines Zusammenhanges aufzeigen. Über die Stärke des Zusammenhanges sagen sie nichts aus. Eine Maßzahl für den Grad des Zusammenhanges ist – wenn ein Zusammenhang, eine Kontingenz, zwischen den beiden Alternativmerkmalen gesichert ist – der Kontingenzkoeffizient von Pearson. Er ist als Maß für die Straffheit des Zusammenhangs der beiden Merkmale von Vier- und Mehrfeldtafeln aus dem } \hat{\chi}^2 \text{ und } n \text{ nach folgender Formel zu berechnen.}^{103} \]

\[ CC = \sqrt{\frac{\hat{\chi}^2}{n + \hat{\chi}^2}} \]

Dabei bedeutet CC = 0 völlige Unabhängigkeit / CC\text{max} völlige Abhängigkeit.
3. Ergebnisse

3.1 Gesamtdaten

3.1.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 61 Männer (52,1%) und 56 Frauen (47,9%) eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der insgesamt 117 Patienten betrug bei der Erstuntersuchung 74,3 Jahre (s=7,36), wobei der jüngste Patient 55 und der älteste 88 Jahre alt war. Die geringste Anzahl an Ausbildungsjahren betrug 2, die längste 18 Jahre, so dass eine durchschnittliche Ausbildungszeit von 9,97 Jahren (s=2,63) vorlag. Bezüglich Ausbildung und Alter bestanden zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede.

Diagramm 3   Histogramm zur Verteilung des Alters bei der Basisuntersuchung
3.1.2 Einteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung


3.1.3 Verlaufsdaten

5 Patienten (4%) verstarben weniger als ein Jahr nach der Basisuntersuchung. 13 Patienten (11,1%) wollten weder an der Nachuntersuchung teilnehmen, noch am Telefon Auskunft geben und untersagten auch eine Nachfrage beim Hausarzt, so dass insgesamt 18 Patienten (15,4%) nicht nachuntersucht werden konnten. Diese wurden in der Gruppe „lost to follow-up“ zusammengefasst.
Von den 99 Patienten, bei denen Verlaufsdaten erhoben werden konnten, wurden 70 Patienten (71%) an der Uniklinik Freiburg nachuntersucht. Fünfmal konnten zufriedenstellende Daten am Telefon erhoben werden (5%). In zwei von diesen Fällen stammten diese Informationen vom Patienten selbst, in drei Fällen wurden mit dem Einverständnis des Patienten auch nahestehende Angehörige befragt.

Bei den restlichen 24 Patienten (24%) erfolgte die Verlaufsbeurteilung aufgrund von Informationen der jeweiligen Hausärzte.

73% der Patienten wurden nur einmal nachuntersucht, 20% kamen zweimal und 7% dreimal zur Nachuntersuchung.

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und letzten Untersuchung der Patienten betrug 601 Tage (1,6 Jahre). Drei Patienten entwickelten bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Basisuntersuchung eine Demenz, so dass der erste Patient 77 Tage (2½ Monate), der letzte 1360 Tage (3,7 Jahre) nach seiner Erstuntersuchung zum letzten Mal untersucht wurde.

Auf den Verlauf im einzelnen wird nun in den folgenden Abschnitten anhand der drei Definitionsgruppen eingegangen. Vorab wird im nächsten Abschnitt auf die Gruppe „lost to follow-up“ eingegangen.
Diagramm 6  Histogramm zur Anzahl der nachuntersuchten Patienten in Abhängigkeit von der Zeit (ohne lost to follow-up)

3.2 Analyse der Verlaufsgruppe „lost to follow-up“

Insgesamt konnten von 18 Patienten (15,4%) keine Verlaufsdaten erhoben werden. 5 (27,7%) von ihnen sind verstorben. Die übrigen 13 Patienten (72,3%) lehnten aus unterschiedlichen Gründen eine Nachuntersuchung ab. Einige hatten subjektiv keine Beschwerden mehr, anderen war die Anreise zu lang oder zu beschwerlich, wieder andere litten mittlerweile an schwerwiegenderen Erkrankungen, sodass die Gedächtnisproblematik im Hintergrund stand. Die Gründe waren jedoch so inhomogen, dass das Festhalten und Auswerten dieser Daten keine neuen Informationen erbrachte.

Untersucht wurde, ob sich die Patienten der Gruppe „lost to follow-up“ in den Erhebungen der Basisdaten in irgendeiner Weise von den Patienten unterschieden, die zu einer Nachuntersuchung kamen (Gruppe „Nachuntersuchte“).

Auf einem Testniveau von 5% im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte
sich die Gruppe „lost to follow-up“ lediglich im Test „CERAD – Verbales Gedächtnis – Sofortabru” signifikant besser. Es ergab sich für sie ein mittlerer Rohwert von 15,9 im Gegensatz zu 14,1 bei Patienten, die nachuntersucht werden konnten.

Tabelle 23  Signifikante Mittelwertunterschiede für die Verlaufsgruppen „lost to follow-up“ und „Nachuntersuchte“ / t-Test, Berechnung nach SPSS

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Outcome</th>
<th>n</th>
<th>( \bar{x} )</th>
<th>s</th>
<th>Signifikanz</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CERAD - Verbales Gedächtnis - Sofortabru (Summe)</td>
<td>lost to follow-up</td>
<td>18</td>
<td>15,89</td>
<td>4</td>
<td>0,05</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Nachuntersuchte</td>
<td>89</td>
<td>14,09</td>
<td>3,4</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Neben den parametrischen Variablen wurden auch die nominalen Variablen auf signifikante Unterschiede in den beiden Gruppen untersucht.

Während die Geschlechterverteilung bei den Patienten mit Nachuntersuchungen gleich war, zeigte die Gruppe ohne Nachuntersuchungen mit 66,7% einen wesentlich, jedoch nicht signifikant höheren Frauenanteil.

Bei der Familienanamnese ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Als führendes Symptom bei der Erstuntersuchung hatten die Patienten ohne Nachuntersuchungen wesentlich häufiger angegeben, dass sie sich auf Bemerkungen Dritter über ihr Gedächtnis hin vorstellten. Bezüglich dieses Parameters bestätigte die \( \chi^2 \)-Analyse das Vorliegen eines statistischen Zusammenhangs (\( \chi^2 = 27,78 \), asymptotische 2-seitige Signifikanz = 0,014). Mit einem Kontingenzkoeffizient von 0,438 und einer diesbezüglichen näherungsweisen Signifikanz von 0,001 ist dieser statistische Zusammenhang mittelmäßig ausgeprägt.
89

Tabelle 24  Führendes Symptom bei Erstuntersuchung („lost to follow-up“ / „Nachuntersuchte“)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptom</th>
<th>Nachuntersuchte</th>
<th>lost to follow-up</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>keine kognitiven Symptome</td>
<td>1/1%</td>
<td>2/11%</td>
</tr>
<tr>
<td>Bewältigung komplexer alltäglicher Anforderungen</td>
<td>4/4%</td>
<td>2/11%</td>
</tr>
<tr>
<td>Bewältigung komplexer beruflicher Anforderungen</td>
<td>2/2%</td>
<td>0/0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Bemerkungen Dritter</td>
<td>0/0%</td>
<td>3/17%</td>
</tr>
<tr>
<td>Gedächtnisstörungen</td>
<td>85/86%</td>
<td>10/56%</td>
</tr>
<tr>
<td>Verlangsamung</td>
<td>2/2%</td>
<td>1/6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwindel, Benommenheit</td>
<td>2/2%</td>
<td>0/0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Wortfindungsstörungen</td>
<td>2/2%</td>
<td>0/0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Blockierungen des Gedankenflusses</td>
<td>1/1%</td>
<td>0/0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>99/100%</td>
<td>18/100%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Auf die Frage nach der ausschlaggebenden Person für den Arztbesuch hin, antworteten die Patienten der Gruppe „lost to follow-up“ dem oben genannten Ergebnis entsprechend häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger, sie kämen auf Drängen von Angehörigen.

Sowohl in der Analyse der begleitenden ZNS-Erkrankungen als auch bzgl. der Befunde in der Bildgebung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Ebenso zeigten sich auch bei den begleitenden psychiatrischen Erkrankungen, den eingenommenen Antidementiva oder Psychopharmaka keine signifikant unterschiedlichen Häufigkeitsverteilungen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die 18 Patienten, über die keine Verlaufsdaten gewonnen werden konnten, sich lediglich im CERAD-Test „Verbales Gedächtnis – Sofortabruf“ signifikant besser zeigten und etwas häufiger angaben, hauptsächlich unter Bemerkungen Dritter über ihre Gedächtnisleistungen (n=3) zu leiden.

3.3  MCI – alle

3.3.1  Demographische Daten

In diese Gruppe fielen gemäß der Kriterien der Erstuntersuchung alle 117 Patienten. Davon waren 61 männlich und 56 weiblich. Bezüglich Alter oder Bildung unterschieden sich die Geschlechter nicht signifikant. Sie wiesen bei

3.3.2 Verlauf

Über den Verlauf von 18 Patienten (15,4%) konnten keine Verlaufsdaten erhoben werden, so dass in dieser Gruppe insgesamt 99 Patienten (84,6%) nachuntersucht wurden. Der Zeitraum bis zur Nachuntersuchung betrug im Mittel 601 Tage (1,6 Jahre). Die Mehrzahl der 99 Patienten, 72 Patienten (73%), wurde insgesamt zweimal untersucht, 20 Patienten (20%) wurden dreimal und 7 Patienten (7%) insgesamt viermal untersucht. 70 Patienten (71%) wurden in der Uniklinik Freiburg nachuntersucht, 24 mal (24%) wurden Verlaufsdaten beim Hausarzt erhoben und 5 mal (5%) wurden Telefoninterviews durchgeführt.

48 % der Patienten entwickelten eine Demenz, 43 % blieben stabil und erhielten auch bei der Nachuntersuchung die Diagnose „MCI“ und 9 % fielen unter die Kategorie „Anderes“. Damit ergibt sich für die Definitionsgruppe „MCI – alle“ eine durchschnittliche jährliche Konversionsrate von 30%.

Tabelle 25 Übersicht über den Verlauf der nachuntersuchten Patienten (MCI – alle)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Demenz</th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>DAT (Alzheimer)</td>
<td>47</td>
<td>47%</td>
</tr>
<tr>
<td>Lewy - Körp. - Demenz</td>
<td>44</td>
<td>44%</td>
</tr>
<tr>
<td>Parkinson mit Demenz</td>
<td>2</td>
<td>2%</td>
</tr>
<tr>
<td>MCI</td>
<td>43</td>
<td>43%</td>
</tr>
<tr>
<td>Anderes</td>
<td>9</td>
<td>9%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang nach Anfallsleiden</td>
<td>1</td>
<td>1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang nach Depression</td>
<td>3</td>
<td>3%</td>
</tr>
<tr>
<td>Substanzmissbrauch</td>
<td>1</td>
<td>1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang, kein sicheres kognitives Defizit mehr</td>
<td>3</td>
<td>3%</td>
</tr>
<tr>
<td>MCI bei Epilepsie und Raumforderung</td>
<td>1</td>
<td>1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>99</td>
<td>100%</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Diagramm 7  Kreisdiagramm zum Verlauf („MCI – alle“, ohne „lost to follow-up“)

Da diese Grafik nicht den zeitlichen Verlauf widerspiegelt, wurde, wie in den theoretischen statistischen Ausführungen näher ausgeführt, eine kumulative Darstellung berechnet, die den Status jedes Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten darstellt.

Diagramm 8  Histogramm zur kumulativen Darstellung der Diagnosen der Patienten der Gruppe „MCI – alle“ in Abhängigkeit von der Zeit
Diagramm 9  Histogramm zur Anzahl der im jeweiligen Intervall letztmals untersuchten Patienten (MCI – alle)

![Histogramm](image)


Der exakte Verlauf zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die zu 100% fehlende Fallanzahl besteht jeweils aus Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt als MCI diagnostiziert worden sind, von denen zum angegebenen Zeitpunkt aber der Status unbekannt ist, sowie den Patienten, die nicht zur Nachuntersuchung kamen.

Tabelle 26  Exakter Verlauf in Abhängigkeit von der Zeit für die Gruppe MCI – alle (in % von den 117 in die Studie eingeschlossenen Patienten)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Intervall</th>
<th>Demenz</th>
<th>MCI</th>
<th>Anderes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0 - 0,75</td>
<td>3</td>
<td>96</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>0,75 - 1,25</td>
<td>16</td>
<td>80</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>1,25 - 1,75</td>
<td>29</td>
<td>49</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>1,75 - 2,25</td>
<td>40</td>
<td>25</td>
<td>8</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 2,25</td>
<td>47</td>
<td>9</td>
<td>9</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 3.3.3 Prädiktive Parameter

#### 3.3.3.1 Parametrische Variablen


<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Outcome</th>
<th>n</th>
<th>$\bar{x}$</th>
<th>s</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CERAD - Verbales Gedächtnis - Sofortabruft</td>
<td>MCI</td>
<td>38</td>
<td>13,74</td>
<td>3,22</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Konversion</td>
<td>44</td>
<td>13,91</td>
<td>3,57</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Anderes</td>
<td>7</td>
<td>17,14</td>
<td>1,35</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Scheffé-Prozedur**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Outcomegruppen</th>
<th>N</th>
<th>$\bar{x}$</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MCI</td>
<td>38</td>
<td>13,74</td>
</tr>
<tr>
<td>Konversion</td>
<td>44</td>
<td>13,91</td>
</tr>
<tr>
<td>Anderes</td>
<td>7</td>
<td>17,14</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Mittelwerte für die in homogenen Untergruppen befindlichen Gruppen werden angezeigt.

Verwendet ein harmonisches Mittel für Stichprobengröße $a = 15,633$.


Tabelle 28  Signifikante Mittelwertunterschiede für die Verlaufsgruppen „Konversion“ und „MCI“ / t-Test nach SPSS („MCI – alle“)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Outcome</th>
<th>n</th>
<th>(\bar{X})</th>
<th>s</th>
<th>Signifikanz</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CERAD - Konstruktive Praxis - Spätabruf</td>
<td>Konversion</td>
<td>31</td>
<td>2,77</td>
<td>2,13</td>
<td>0,02</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>MCI</td>
<td>29</td>
<td>4,48</td>
<td>3,31</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bei einem Cut–off Wert von 3,5 erreicht dieser Parameter eine Sensitivität von 64,5% und eine Spezifität von 62,1%. Die Fläche unter der Kurve ergab für diesen Test 0,651.

Diagramm 11  ROC-Kurve für „CERAD–Konstruktive Praxis–Abzeichnen“ für die Verlaufsgruppen „Konversion“ und „MCI“ / Berechnung nach SPSS („MCI–alle“)

3.3.3.2  Nominale Variablen

Im Folgenden werden die nominalen Variablen zunächst in ihrer Häufigkeitsverteilung in der Gesamtgruppe betrachtet. Anschließend wird die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung in den einzelnen Verlaufsgruppen analysiert.

Nachuntersucht wurden insgesamt 50 Männer und 49 Frauen. Signifikante Unterschiede in der Geschlechterverteilung in den drei Verlaufsgruppen
„Konversion“, „MCI“ und „Anderes“ ergaben sich nicht.

Bezüglich der Frage nach einer Alzheimer-Erkrankung in der Familie war in 45 Fällen (46%) eine solche Erkrankung nicht bekannt. 20 Patienten (20%) berichteten über eine Alzheimer – Erkrankung bei Verwandten 1. Grades, 1 mal (1,0%) fand sich ein Verwandter 2.Grades mit einer Alzheimer-Demenz. Die verbleibenden 33 Patienten (33,3%) konnten keine Auskunft bezüglich der Familienamnese geben. Die Häufigkeitsverteilungen in den einzelnen Verlaufsgruppen unterscheiden sich nicht signifikant.


Tabelle 29  Führendes Symptom bei der Erstuntersuchung („MCI – alle“)
70% der Patienten kamen aus eigenem Antrieb. Ein Großteil der übrigen Patienten (17%) kam auf Drängen der Angehörigen und 4% auf Drängen des Hausarztes. Die Verteilung der Ausprägung dieser Variablen zeigt sich in allen drei Verlaufsgruppen ähnlich. Bemerkenswert ist jedoch, dass fast alle Patienten (89%), bei denen spätere andere Ursachen oder eine Besserung festgestellt wurde aus eigenem Antrieb kamen. Auch Patienten mit späterer Konversion kamen nur zu 15% auf Drängen ihrer Angehörigen. In der MCI-Gruppe dagegen stellten sich nur 61% selbst vor. 21% kamen auf Drängen ihrer Angehörigen. Diese Beobachtungen erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant.

Psychiatrische Begleiterkrankungen bestanden bei der Erstuntersuchung bei weniger als der Hälfte der nachuntersuchten Patienten. 30% litten unter einer leichten oder mittelschweren Depression und 3% unter Anpassungsstörungen. Des weiteren kamen in einzelnen Fällen Angststörungen, Persönlich-

In 72% der Fälle war keine Begleiterkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bekannt. In den übrigen Fällen fanden sich mit 7% am häufigsten eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) und mit 6% an Häufigkeit gleich danach zerebrale Krampfanfälle. Betrachtet man die Verteilung auf die späteren Verlaufsgruppen, so fällt auf, dass 15% der Patienten mit späterer Konversion bereits bei der Erstuntersuchung eine leichte SAE zeigten, während dies in keiner der beiden anderen Gruppen vorkam. In der Gruppe „Anderes“ fand sich dagegen mit 33% der größte Anteil an Patienten mit bekannten ZNS – Begleiterkrankungen. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Befunden der Bildgebung wieder, sind jedoch in beiden Fällen nicht statistisch signifikant.

Nach Medikamenten befragt, gaben 23% bereits bei der Erstuntersuchung an, Antidementiva eingenommen zu haben. Betrachtet man wieder die Verteilung auf die Verlaufsgruppen, zeigen sich die Gruppen „MCI“ und „Konversion“ in Bezug auf die Psychopharmakaeinnahme sehr ähnlich. 34% der Patienten mit späterer Konversion nahmen jedoch bereits bei der Erstuntersuchung Antidementiva ein, während dies nur 16% der Patienten taten, die später stabil blieben. Von den 9 Patienten, die später der Gruppe „Anderes“ angehören, hat kein Patient Antidementiva bei der Erstuntersuchung eingenommen. Die $\chi^2$-Analyse zeigte hier, dass ein statistischer Zusammenhang besteht ($\chi^2 = 6,969$, asymptot. 2-seitige Signifikanz = 0,031). Mit einem Kontingenzkoeffizienten von 0,256 und einer zugehörigen näherungsweisen Signifikanz von 0,031 ist das Maß des statistischen Zusammenhangs jedoch nur sehr schwach.

Tabelle 30  Einnahme von Antidementiva („MCI–alle“)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Konversion</th>
<th>MCI</th>
<th>Anderes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>nein</td>
<td>31  66%</td>
<td>36  84%</td>
<td>9  100%</td>
</tr>
<tr>
<td>ja</td>
<td>16  34%</td>
<td>7   16%</td>
<td>0  0%</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>47 100%</td>
<td>43 100%</td>
<td>9 100%</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Psychopharmaka nahmen insgesamt 17% der Patienten ein. Mit 6% waren Hypnotika hier am häufigsten, es folgten zu gleichen Teilen Neuroleptika und Thymotika. Die Analyse der Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Verlaufsgruppen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge.

### 3.4 MCI – amnestic

#### 3.4.1 Demographische Daten


#### 3.4.2 Verlauf

Über den Verlauf von 14 Patienten konnten in dieser Gruppe keine
Verlaufdaten erhoben werden, so dass insgesamt 81 Patienten nachuntersucht wurden. Der Zeitraum bis zur Nachuntersuchung betrug im Mittel 604 Tage (1,7 Jahre). Die Mehrzahl der Patienten (74%) wurde insgesamt zweimal untersucht. Ebenso wurde die Mehrzahl (69%) in der Uniklinik Freiburg nachuntersucht.

Von den nachuntersuchten Patienten entwickelten 48% eine Demenz, 46% blieben stabil und erhielten auch bei der Nachuntersuchung die Diagnose MCI und 6% fielen unter die Kategorie Anderes. Damit liegt die durchschnittliche jährliche Konversionsrate der Definitionsgruppe „MCI – amnestic“ bei 28%.

Diagramm 14 Kreisdiagramm der letzten bekannten Diagnose der Gruppe „MCI–amnestic“

Die genauen Nachdiagnosen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 31 Letzte bekannte Diagnosen der Gruppe „MCI–amnestic“

<table>
<thead>
<tr>
<th>Diagnose</th>
<th>Häufigkeit</th>
<th>Prozentsatz</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Demenz</td>
<td>39</td>
<td>48%</td>
</tr>
<tr>
<td>DAT</td>
<td>37</td>
<td>46%</td>
</tr>
<tr>
<td>Lewy-D.</td>
<td>1</td>
<td>1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Parkinson D.</td>
<td>1</td>
<td>1%</td>
</tr>
<tr>
<td>MCI</td>
<td>37</td>
<td>46%</td>
</tr>
<tr>
<td>Anderes</td>
<td>5</td>
<td>6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang nach Depression</td>
<td>2</td>
<td>2%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang, kein sicheres kognitives Defizit mehr</td>
<td>2</td>
<td>2%</td>
</tr>
<tr>
<td>MCI bei Epilepsie und Raumforderung</td>
<td>1</td>
<td>1%</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>81</td>
<td>100%</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Da diese Grafik nicht den zeitlichen Verlauf widerspiegelt, wurde, wie in Abschnitt 2 der Erläuterungen zur theoretischen Statistik ausgeführt, eine kumulative Darstellung gewählt, die den exakten und sicheren Status jedes Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten darstellt.

Diagramm 15 Kumulative Darstellung der Diagnosen der Patienten der Gruppe „MCI–amnestic“ in Abhängigkeit von der Zeit
Diagramm 16 Histogramm zur Anzahl der im jeweiligen Intervall letztmals untersuchten Patienten für die Gruppe „MCI–amnestic“


Das exakte Verlauf zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die zu 100% fehlende Menge besteht jeweils aus Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt als MCI diagnostiziert worden sind, von denen zum angegebenen Zeitpunkt aber der Status unbekannt ist sowie den Patienten, die nicht zur Nachuntersuchung kamen.
Tabelle 32  Konversionsraten in Abhängigkeit von der Zeit für die Gruppe „MCI–amnestic“ (in % der 95 in die Studie eingeschlossener Patienten)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Intervall</th>
<th>Demenz</th>
<th>MCI</th>
<th>Anderes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0 - 0,75</td>
<td>2</td>
<td>79</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>0,75 - 1,25</td>
<td>13</td>
<td>67</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>1,25 - 1,75</td>
<td>24</td>
<td>40</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>1,75 - 2,25</td>
<td>33</td>
<td>21</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 2,25</td>
<td>39</td>
<td>7</td>
<td>5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3.4.3  Prädiktive Parameter

3.4.3.1  Parametrische Variablen

Auf einem Signifikanzniveau von 5 % ergab die ANOVA lediglich für den Rohwert der Mini Mental State Examination bei der Erstuntersuchung den Hinweis auf möglicherweise signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Dies konnte die daraufhin durchgeführte Scheffé-Analyse dieses Parameters jedoch nicht bestätigen.


Tabelle 33  Signifikante Mittelwertunterschiede für die Verlaufsgruppen „Konversion“ und „MCI“ / T-Test in SPSS („MCI–amnestic“)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Outcome</th>
<th>n</th>
<th>( \bar{x} )</th>
<th>s</th>
<th>Signifikanz</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>MMSE</td>
<td>Konversion</td>
<td>33</td>
<td>25,42</td>
<td>2,12</td>
<td>0,04</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>MCI</td>
<td>31</td>
<td>26,58</td>
<td>2,2</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>MMSE (z)</td>
<td>Konversion</td>
<td>33</td>
<td>-2,04</td>
<td>1,15</td>
<td>0,05</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>MCI</td>
<td>31</td>
<td>-1,4</td>
<td>1,39</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Mit Hilfe eines Cut-off-Wertes von 26,5 für den Parameter MMSE lässt sich
mit einer Sensitivität von 66,7% und einer Spezifität von 58,1% eine spätere Konversion vorhersagen. Die Fläche unter der Kurve liegt hier bei 0,656.

Die ROC–Analyse liefert für den z-Wert des Parameters MMS (z) einen Cut-off –Wert von –1,805 mit einer Sensitivität von 60,6% und einer Spezifität von 61,3%, bei einer Fläche unter der Kurve von 0,659.

Diagramm 17 ROC-Kurve für „MMSE“ in Hinblick auf die Verlaufsgruppen „Konversion“ gegen „MCI“ („MCI–amnestic“)

Diagramm 18 ROC-Kurve für „MMSE (z)“ in Hinblick auf die Verlaufsgruppen „Konversion“ gegen „MCI“ („MCI–amnestic“)
3.4.3.2  Nominale Variablen

Insgesamt wurden 37 Männer und 44 Frauen nachuntersucht. Betrachtet man die Geschlechterverteilung auf die einzelnen Verlaufsgruppen ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede bezüglich der Gruppen „Konversion“ und „MCI“. In der Gruppe „Anderes“ findet sich mit 80% ein wesentlich höherer, jedoch nicht signifikant höherer Männeranteil.


Tabelle 34  Führendes Symptom bei der Erstuntersuchung („MCI–amnestic“)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptom</th>
<th>Konversion</th>
<th>MCI</th>
<th>Anderes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Bewältigung komplexer alläglicher Anforderungen</td>
<td>2</td>
<td>1</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Bewältigung komplexer beruflicher Anforderungen</td>
<td>3</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Gedächtnisstörungen</td>
<td>34 (87%)</td>
<td>34 (92%)</td>
<td>3 (60%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Verlangsamung</td>
<td>1 (3%)</td>
<td>1 (3%)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwindel, Benommenheit</td>
<td>1 (3%)</td>
<td>1 (3%)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Wortfindungsstörungen</td>
<td>0 (0%)</td>
<td>0 (0%)</td>
<td>1 (20%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Blockierungen des Gedankenflusses</td>
<td>1 (3%)</td>
<td>0 (0%)</td>
<td>0 (0%)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>39 (100%)</td>
<td>37 (100%)</td>
<td>5 (100%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Diagramm 19  Balkendiagramm zum führenden Symptom bei Erstuntersuchung (MCI–amnestic)

Bei der Frage nach der ausschlaggebenden Person für den Arztbesuch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Verlaufsgruppen.

Psychiatrische Begleiterkrankungen bestanden bei der Erstuntersuchung bei weniger als der Hälfte der nachuntersuchten Patienten. Der mit 30 % größte
Anteil litt unter einer leichten oder mittelschweren Depression. Die Verlaufsgruppen zeigten auch hier keine signifikanten Unterschiede.

In 23% aller Fälle war eine Begleiterkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bekannt. Mit jeweils 6% am häufigsten handelte es sich dabei um eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) oder um zerebrale Krampfanfälle. Betrachtet man die Verteilung auf die späteren Verlaufsgruppen, so fällt auf, dass 13% der Patienten mit späterer Konversion bereits bei der Erstuntersuchung eine leichte subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie zeigten, während dies in keiner der beiden anderen Gruppen vorkommt. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den Befunden der Bildgebung wieder, beide Parameter zeigen sich jedoch nicht signifikant.


3.5 MCI – andere

3.5.1 Demographische Daten

3.5.2 Verlauf

Ein Patient ist innerhalb eines Jahres nach der Basisuntersuchung verstorben und über den Verlauf von weiteren 3 Patienten konnten in dieser Gruppe keine Verlaufsdaten erhoben werden, sodass insgesamt 18 Patienten nachuntersucht wurden. Der Zeitraum bis zur Nachuntersuchung betrug im Mittel 589 Tage (1,6 Jahre). Der erste Patient wurde nach 125, der letzte nach 1236 Tagen untersucht. Die Mehrzahl der Patienten (67%) wurde insgesamt zweimal untersucht. Ebenso wurde die Mehrzahl (78%) in der Uniklinik Freiburg nachuntersucht.

44% der nachuntersuchten Patienten entwickelten eine Demenz, 33% blieben stabil und erhielten auch bei der Nachuntersuchung die Diagnose MCI und 22% fielen unter die Kategorie „Anderes“. Damit liegt die durchschnittliche jährliche Konversionsrate für die Definitionsgruppe „MCI–andere“ bei 28%.

Diagramm 20 Letzte bekannte Diagnose der Gruppe „MCI–andere“

Die genauen Nachdiagnosen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.
Tabelle 35  Letzte bekannte Diagnosen der Gruppe „MCI–andere“

<table>
<thead>
<tr>
<th>Diagnose</th>
<th>Anzahl</th>
<th>Prozentsatz</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Demenz</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>DAT</td>
<td>8</td>
<td>44%</td>
</tr>
<tr>
<td>Lewy-D.</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>MCI</td>
<td>6</td>
<td>33%</td>
</tr>
<tr>
<td>Anderes</td>
<td>4</td>
<td>22%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang nach Anfallsleiden</td>
<td>1</td>
<td>6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang nach Depression</td>
<td>1</td>
<td>6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Substanzmissbrauch</td>
<td>1</td>
<td>6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Rückgang, kein sicheres kognitives Defizit mehr</td>
<td>1</td>
<td>6%</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>18</td>
<td>100%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Da diese Grafik nicht den zeitlichen Verlauf widerspiegelt, wurde wie oben ausgeführt, eine kumulative Darstellung berechnet, die den exakten und sicheren Status jedes Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten darstellt.

Tabelle 36  Kumulative Darstellung der Diagnosen der Patienten der Gruppe „MCI–andere“ in Abhängigkeit von der Zeit
Diagramm 21 Histogramm zur Anzahl der im jeweiligen Intervall letztmals untersuchten Patienten („MCI–andere“)

Damit ergeben sich folgenden exakten Konversionsraten für die Definitionsgruppe „MCI – andere“: 14% nach einem Jahr, 23% nach anderthalb Jahren und 32% nach 2 Jahren.

Das exakte Verlauf zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ist der folgenden Tabelle zu entnehmen. Die zu 100% fehlende Menge besteht jeweils aus Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt als MCI diagnostiziert worden sind, von denen zum angegebenen Zeitpunkt aber der Status unbekannt ist.

Tabelle 37 Konversionsraten in Abhängigkeit von der Zeit für die Gruppe „MCI–andere“ (in Prozent der 22 in die Studie eingeschlossenen Patienten)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Intervall (Jahren)</th>
<th>Demenz</th>
<th>MCI</th>
<th>Anderes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>0 - 0,75</td>
<td>1</td>
<td>17</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>0,75 - 1,25</td>
<td>3</td>
<td>13</td>
<td>2</td>
</tr>
<tr>
<td>1,25 - 1,75</td>
<td>5</td>
<td>9</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>1,75 - 2,25</td>
<td>7</td>
<td>4</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt; 2,25</td>
<td>8</td>
<td>2</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>

3.5.3 Prädiktive Parameter
3.5.3.1 Parametrische Variablen

Auf einem Signifikanzniveau von 5% konnte in der Varianzanalyse kein
Parameter gefunden werden, in dem sich die drei Verlaufsgruppen bei der Basisuntersuchung signifikant unterschieden.


3.5.3.2 Nominale Variablen

Insgesamt wurden 13 Männer und 5 Frauen nachuntersucht. Betrachtet man die Geschlechterverteilung auf die verschiedenen Verlaufsgruppen, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Auch bei den übrigen nominalen Parametern mit Ausnahme der Medikamenteneinnahme zeigen sich die Häufigkeitsverteilungen nicht signifikant unterschiedlich.

Nach Medikamenten befragt, gaben 22% bereits bei der Erstuntersuchung an, Antidementiva eingenommen zu haben. Betrachtet man hier die Verteilung auf die Verlaufsgruppen, zeigt sich, dass die Gruppe „Anderes“ keine Antidementiva einnahm. Auch die Gruppe mit später stabilem Zustand nahm keine Antidementiva ein. In der χ²-Analyse ergab sich bezüglich dieses Parameters ein statistischer Zusammenhang (χ² = 6,429, asymptot. 2-seitige Signifikanz 0,040). Mit einem Kontingenzkoeffizienten von 0,513 und einer zugehörigen näherungsweisen Signifikanz von 0,040 handelt es sich hierbei jedoch lediglich um einen schwachen statistischen Zusammenhang.

Tabelle 38 Einnahme von Antidementiva („MCI–anderes“)

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>Konversion</th>
<th>MCI</th>
<th>Anderes</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>nein</td>
<td>4</td>
<td>6</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>ja</td>
<td>4</td>
<td>0</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Gesamt</td>
<td>8</td>
<td>6</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Diagramm 22 Balkendiagramm zur Einnahme von Antidementiva („MCI–andere“)
4. Diskussion


Neben MCI-Patienten, die über einen langen Zeitraum hinweg stabil bleiben gibt es auch Patienten, deren kognitiver Zustand sich im Verlauf wieder normalisiert. Von größter Bedeutung ist jedoch, das durchschnittlich etwa 10% der Patienten pro Jahr eine Demenz entwickeln. 17 Bei einer durchschnittlichen Demenzinzidenz von 1 – 2% pro Jahr 58 stellt die MCI damit einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz, insbesondere einer Alzheimer – Demenz, dar.

Vom Konzept MCI wird daher erwartet die Patienten möglichst genau zu identifizieren, die später einmal eine Demenz entwickeln werden, nicht zuletzt, um eventuelle therapeutische Maßnahmen bereits in einem früheren Stadium einleiten zu können. Die Entwicklung eines solchen Konzeptes erfordert die Suche nach geeigneten Definitionen. Nur longitudinalen Studien zum Verlauf exakt definierter Patientenkollektive erlauben letztlich Aussagen über die Brauchbarkeit der jeweiligen Definition. Analysen der verwendeten diagnostischen Maßnahmen in Hinblick auf die Vorhersage des Verlaufs tragen dazu bei, die Definitionen und die Diagnostik der MCI zu verbessern. Aus diesem Grund wurde die folgende longitudinale Studie zum Verlauf von MCI – Patienten an der Memory-Ambulanz der Universitätsklinik Freiburg mit klaren
operationalen Definitionen durchgeführt. Die zur Diagnostik herangezogenen Parameter wurden im Anschluss auf ihren prädiktiven Wert hin untersucht.

### 4.1 Patientenkollektiv


### 4.2 Verlauf

#### 4.2.1 MCI – alle


Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und letzten Untersuchung der Patienten betrug in der vorliegenden Studie 601 Tage (1,6 Jahre). Der erste Patient wurde nach 77 Tagen, der letzte nach 1360 Tagen (3,7 Jahre).
untersucht. Die vergleichbaren Studien weisen mittlere Nachbeobachtungszeiträume von 24 - 48 Monaten auf. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer aller 9 Studien betrug damit 33,6 Monate (2,8 Jahre). Die mittleren jährlichen Konversionsraten reichen von 10,9% bis 31,1%, was insgesamt eine durchschnittliche jährliche Konversionsrate von 16,73% ergibt. Absolute Konversionsraten nach einem Jahr liegen zwischen 1 und 25%. und nach zwei Jahren um die 30% Geslani et al. erhielten in ihrer Studie im Vergleich dazu sehr hohe absolute Konversionsraten von 41% nach einem und 64% nach 2 Jahren.

In der hier untersuchten Definitionsgruppe wurden folgende absolute Konversionsraten gefunden: 25% nach 1,5 Jahren und 34% nach 2 Jahren. Bei einer Konversion von insgesamt 48% (n=47) der Patienten betrug die durchschnittliche jährliche Konversionsrate in der Gruppe „MCI – alle“ 30%.

Stabil geblieben sind insgesamt 43% (n=43) der Patienten. Der Verlaufsgruppe „Anderes“ wurden 9% (n=9) der Patienten zugeordnet.

Die absolute Konversionsrate nach 1,5 Jahren liegt damit im mittleren Bereich der Vergleichswerte, die absolute Konversionsrate nach 2 Jahren sogar leicht darüber. Im Vergleich zu den von Geslani et al. gefundenen Konversionsraten sind sie jedoch niedrig. Dies liegt vermutlich daran, dass Geslani et al. in ihrer Studie die in der folgenden Tabelle zusammengefassten noch restriktiveren Einschlusskriterien verwenden.

### Tabelle 39 Operationale Definition von MCI nach Geslani et al.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kriterium</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Bericht über subjektive Gedächtnisstörungen durch den Patienten selbst oder einen nahestehenden Dritten</td>
</tr>
<tr>
<td>objektive Testdefizite in neuropsychologischer Untersuchung von mehr als -1,5 Standardabweichungen im Vergleich mit Gleichaltrigen</td>
</tr>
<tr>
<td>GDS (Global Deterioration Scale) größer/gleich 2</td>
</tr>
<tr>
<td>keine Demenz</td>
</tr>
<tr>
<td>Ausschluss aller neurologischen und psychiatrischen Begleiterkrankungen, die Gedächtnisdefizite auslösen können</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Wurde stattdessen nur eine schlechte Testleistung von mehr als –1 Standardabweichung in neuropsychologischen Tests als Kriterium verwendet, lagen die Konversionsraten auch bei Geslani et al. nur noch bei 30% nach
einem Jahr und 48% im zweiten Jahr.\textsuperscript{44} Auch die Studie mit der höchsten durchschnittlichen jährlichen Konversionsrate von 31,1\% verwendete zusätzlich als Kriterium, dass auf der Global Deterioration Scale (GDS) ein Punktwert von 3 erreicht werden musste. \textsuperscript{40} Dieses Ergebnis könnte auf die bei beiden als Kriterium verwendete GDS zurückzuführen sein, oder aber allgemein auf die stärkere Selektion der Patienten. Demzufolge scheinen restriktivere Einschlusskriterien gesunde Personen und Personen mit anderen Ursachen besser ausschließen zu können. Patienten, die die jeweiligen Kriterien dann noch erfüllen weisen anscheinend höhere absolute Konversionsraten auf. Mit einer durchschnittlichen jährlichen Konversionsrate von 30\% liegt die hier untersuchte Definitionsgruppe „MCI – alle“ aber dennoch gleich nach der Studie von Flicker et al. aus dem Jahre 1999 an zweiter Stelle.


\subsection*{4.2.2 MCI – amnestic}

Diese Gruppe umfasste 95 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 74 Jahren und einer mittleren Ausbildungszeit von 10 Jahren. Das Verhältnis von Frauen zu Männern war 1,2:1. Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und letzten Untersuchung der Patienten betrug 604 Tage (1,7 Jahre). Verglichen mit den bereits unter 4.2.1 aufgeführten Werten zeigen die
Die vorliegenden Parameter keine nennenswerten Abweichungen von vergleichbaren Studien.


Stabil geblieben sind insgesamt 46% (n=37) der Patienten. Der Verlaufsgruppe „Anderes“ konnten 6% (n=5) der Patienten zugeordnet werden.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tabelle 40</th>
<th>Verlauf der Definitionsgruppen „MCI – alle“ und „MCI – amnestische“ im Vergleich</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>MCI - alle</td>
</tr>
<tr>
<td>Outcome insgesamt</td>
<td>Konversion 48%</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>MCI 43%</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Anderes 9%</td>
</tr>
<tr>
<td>durchschnittliche jährliche Konversionsrate</td>
<td>30%</td>
</tr>
</tbody>
</table>


### 4.2.3 MCI – andere


Der durchschnittliche Zeitraum zwischen der ersten und letzten Untersuchung der Patienten betrug 589 Tage (1,6 Jahre). Der erste Patient wurde nach 125 Tagen, der letzte nach 1236 Tagen (3,7 Jahre) untersucht. Der mittlere Nachuntersuchungszeitraum unterscheidet sich somit nicht von dem der beiden anderen Gruppen.

In der hier untersuchten Definitionsgruppe wurden folgende absolute Konversionsraten gefunden: 25% nach 1,5 Jahren und 34% nach 2 Jahren. Bei einer Konversion von insgesamt 44% (n=8) der Patienten betrug die durchschnittliche jährliche Konversionsrate in der Gruppe „MCI – andere“ 28%. Stabil geblieben sind insgesamt 33% (n=6) der Patienten. Der Verlaufsgruppe „Anderes“ wurden 22% (n=4) der Patienten zugeordnet.

Tabelle 41 Verlauf der Definitionsgruppen „MCI – alle“ und „MCI – amnestisch“ im Vergleich

<table>
<thead>
<tr>
<th>Outcome insgesamt</th>
<th>MCI - alle</th>
<th>MCI - amnestisch</th>
<th>MCI - andere</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Konversion</td>
<td>48%</td>
<td>48%</td>
<td>44%</td>
</tr>
<tr>
<td>MCI</td>
<td>43%</td>
<td>46%</td>
<td>33%</td>
</tr>
<tr>
<td>Anderes</td>
<td>9%</td>
<td>6%</td>
<td>22%</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die Tabelle 41 zeigt den Verlauf der Gruppe „MCI-andere“ im Vergleich mit den beiden anderen Definitionsgruppen. Erwartungsgemäß zeigt sich ein wesentlich höherer Anteil der Verlaufsgruppe „Anderes“ in der
Definitionsgruppe „MCI – andere“. Dennoch ist die Konversionsrate in dieser Gruppe mit 44% nicht wie erwartet deutlich niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Auch die durchschnittliche jährliche Konversionsrate liegt nur knapp unter der Rate der Gruppen „MCI – alle“ und „MCI – amnestic“ und weit über der Inzidenz für Demenzen in der Allgemeinbevölkerung von 1 – 2 % pro Jahr.\textsuperscript{58} Das liegt daran, dass sich in der Gruppe „MCI-andere“ entgegen der Erwartungen auch Patienten befinden, die später konvertieren. Durch schärfere Ausschlusskriterien kann also einerseits zwar die Anzahl an Fehldiagnosen, dargestellt durch den Verlauf „Anderes“ reduziert werden, gleichzeitig werden aber auch Patienten ausgeschlossen, die später konvertieren.

### 4.3 Prädiktoren des Verlaufs


<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>N / MCI-all</th>
<th>N / MCI-amnestic</th>
<th>N / MCI-andere</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Clinical Dementia Rating Scale</td>
<td>93</td>
<td>76</td>
<td>17</td>
</tr>
<tr>
<td>CERAD - Verbales Gedächtnis - Sofortabrfü</td>
<td>89</td>
<td>75</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>Uhrentest (Shulman)</td>
<td>76</td>
<td>61</td>
<td>15</td>
</tr>
<tr>
<td>CERAD - Konstruktive Praxis - Spätabrfü</td>
<td>64</td>
<td>52</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td>Dauer der Beschwerden vor der Erstuntersuchung</td>
<td>53</td>
<td>42</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td>Geriatrische Depressionsskala</td>
<td>16</td>
<td>13</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td>Fragebogen zu funktionellen Störungen</td>
<td>14</td>
<td>10</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Die Analyse von Tests, die in der vorliegenden Studie bei weniger als 20 Patienten durchgeführt wurden (Funktioneller Fragebogen, Geriatrische Depressionsskala) hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes für den Verlauf ist nur als richtungsweisend zu bezeichnen. Eine klare statistische Aussage für die Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit kann aufgrund der geringen Fallzahlen nicht getroffen werden. Die übrigen Fallzahlen bewegen sich jedoch im Bereich der bereits oben aufgeführten vergleichbaren Studien.

Darüber hinaus gilt für alle im Folgenden getroffenen Aussagen zur Vorhersage des Verlaufs, dass es hierbei lediglich um die Vorhersage des Verlaufs in den nächsten ein bis zwei Jahren geht. Da die MCI einer Demenz um bis zu ein Jahrzehnt vorangehen kann können keine Aussagen darüber getroffen werden, ob der Patient irgendwann im weiteren Verlauf eine Demenz entwickeln wird.

4.3.1 MCI – alle


fanden für die Dreierkombination aus einem verzögerten auditiven verbalen Abruftest, einem Test der Konstruktiven Praxis und einem Wortflüssigkeitstest eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 99%.\(^8\)


Dass Parameter wie das Alter, das Geschlecht oder die Ausbildungszeit keinen prädiktiven Wert erreichten, wurde dagegen bereits in mehreren Studien festgestellt.\(^6,119,16\)


Einen schwachen signifikanten statistischen Zusammenhang mit dem Verlauf zeigte auch die Einnahme von Antidementiva. So zeigte sich, dass 34% der Patienten mit späterer Konversion bereits bei der Erstuntersuchung Antidementiva einnahmen, während dies nur 16% der Patienten taten, die später stabil blieben. Von den 9 Patienten, die später der Gruppe „Anderes“ angehörten, hatte kein Patient Antidementiva eingenommen. Daraus kann

Einige Forscher stellten fest, dass eine zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegende Depression ein erhöhtes Risiko für eine Konversion darstellt.55 In der vorliegenden Studie wiesen zwar immerhin 30% aller Patienten eine leichte oder mittelschwere Depression auf, ein signifikanter Zusammenhang mit dem Verlauf konnte jedoch innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes nicht nachgewiesen werden.

Ebenfalls nicht signifikant aber dennoch bemerkenswert sind die Begleiterkrankungen des zentralen Nervensystems, die in 28% aller Fälle bei der Erstuntersuchung vorlagen. Mit 7% am häufigsten handelte es sich dabei um eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE). Mit 6% standen an Häufigkeit gleich danach zerebrale Krampfanfälle. Betrachtet man die Verteilung auf die späteren Verlaufsgruppen, so fiel auf, dass 15 % der Patienten mit späterer Konversion bereits bei der Erstuntersuchung eine leichte subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie zeigten, während dies in keiner der beiden anderen Gruppen vorkam. Dies ist insofern von Bedeutung,
als DeCarli 2003 aufgrund einer Studie postulierte, dass die ätiologische Heterogenität bei der MCI größer sein könnte als vermutet. Insbesondere zerebrovaskuläre Erkrankungen würden als Grund für eine MCI unterschätzt. 30

4.3.2 MCI –amnestic

Die Varianzanalyse ergab keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Unter Vernachlässigung der Verlaufsgruppe „Anderes“ zeigte die Verlaufsgruppe „MCI“ im t-Test signifikant bessere Werte für den Rohwert (\( \bar{x}_{MCI} = 26.6 \), \( \bar{x}_{Konv.} = 25.4 \)) und den z-Wert (\( \bar{x}_{MCI} = -2 \), \( \bar{x}_{Konv.} = -1.4 \)) der „CERAD–Mini Mental State Examination“ als die Verlaufsgruppe „Konversion“.

Wurde für den Rohwert der Mini Metal State Examination ein Cut-off-Wert von 26,5 gewählt, konnte für diesen Parameter in der ROC – Analyse eine Sensitivität von 66,7% und eine Spezifität von 58,1% erreicht werden. Ein Cut-off–Wert von –1,805 für den z-Wert desselben Parameters ergab eine niedrige Sensitivität von 60,6% und Spezifität von 61,3. Einen im Mittel zwei Punkte höheren MMSE-Wert bei Patienten, die stabil blieben, im Gegensatz zu denen die konvertierten, fanden auch Huang et al. in ihrer Studie. 53 In einer Studie von Hogan et al. an Hausarztkollektiven erreichte dieser Parameter eine Spezifität von 56% und eine Sensitivität von 79%. 52 Eine individuelle Prädiktion ist damit jedoch nicht möglich.


4.3.3 MCI –andere

Für die Definitionsgruppe „MCI – andere“ ergaben sich weder in der Varianzanalyse noch im t-Test signifikante Mittelwertunterschiede. Dies war
aber aufgrund der zur Definition angewendeten Kriterien und der niedrigen Fallzahl auch nicht zu erwarten.

Bei der Kontingenzanalyse der nominalen Variablen konnte, wie bereits unter 4.3.1 diskutiert, ein schwacher statistischer Zusammenhang zwischen dem Verlauf und der Einnahme von Antidementiva festgestellt werden. 22% aller Patienten nahmen bereits bei der Erstuntersuchung Antidementiva ein. Während sich darunter jedoch keine Patienten der Verlaufsgruppen „MCI“ oder „Anderes“ befanden, nahm die Hälfte der Patienten mit späterer Konversion Antidementiva ein.
5. Zusammenfassung


Ziel der vorliegenden Studie war es, den Verlauf eines klar definierten MCI-Patientenkollektivs einer Spezialambulanz eines Klinikums der Maximalversorgung zu analysieren und die zur Erstdiagnose erhobenen Parameter auf ihren prädiktiven Wert hinsichtlich des Verlaufs zu untersuchen.


Die absoluten Raten der Konversion zu einer Demenz in den Gruppen „MCI–alle“ und „MCI–amnestic“ betrugen nach 1,5 Jahren 25% und nach 2 Jahren 34% bzw. 35%. Bei einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 1,6 bzw. 1,7 Jahren ergaben sich durchschnittliche annualisierte Konversionsraten von 30% bzw. 28%. 94% der Patienten mit Konversion entwickelten eine Alzheimer-Demenz.


In der Gruppe „MCI–amnestic“ zeigte die Verlaufsgruppe „MCI“ bessere Ausgangswerte in der Mini Mental State Examination als die Gruppe „Konversion“. Bei einem angenommenen Cut-off-Wert von 26,5 P. würde sich eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 58% für die Prädiktion einer späteren Konversion zu Demenz ergeben. Unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen zeigten sich auch für das „Führende Symptom bei Erstuntersuchung“.

Die Fallzahlen der Untergruppe „MCI–andere“ waren zu gering um verlässliche statistische Aussagen treffen zu können.


### 6. Anhang

#### 6.1 Unterlagen zur Nachuntersuchung

#### 6.1.1 Klinische Einschätzung des Schweregrades einer Demenz (CDR)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kategorie</th>
<th>Keine</th>
<th>Fraglich</th>
<th>Leicht</th>
<th>Mäßig</th>
<th>Schwer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gedächtnis</td>
<td>Kein Gedächtnis verloren oder leicht, nicht täglich auftretende Vergesslichkeit</td>
<td>Restriktive leichte Vergesslichkeit, leichte Einstellung an Ereignisse, „gealterte“ Verzögerung</td>
<td>Mittlere Gedächtnisverlust, alltägliche Dinge vergessen, zuordnungsvermehrende Fragen prüfen</td>
<td>Schwere Gedächtnisverlust, nur einzelne Gedächtnisdefekte, keine Alltagsverwaltungsprobleme</td>
<td>Schwere Gedächtnisverlust, zu Störungen der Orientierung, zu Störungen der Lebensführung führen</td>
</tr>
<tr>
<td>Orientierungsverlust</td>
<td>vollständig orientiert</td>
<td>vollständig orientiert, nur leichte Zeitsynchronisation</td>
<td>Mäßige Schwierigkeiten bei der Einstellung von Problemen und Schwerpunkten von Tätigkeiten und Umgebungen, sowie Leistungsdarstellung normal</td>
<td>Gute Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Ortsverlustes, kein Orientierungsdefekt</td>
<td>Schwere Orientierungsstörungen, zu Orientierungsverluste führt</td>
</tr>
<tr>
<td>Haushalt und Hobbys</td>
<td>Der Haushalt zu Hause, unabhängig und inhaltlich interessant ist gut durchgeführt</td>
<td>Der Haushalt zu Hause, unabhängig und inhaltlich interessant ist nur mangelhaft durchgeführt</td>
<td>Leicht beeinträchtigte Leistungsfähigkeit zu Hause, schwierige Aufgaben werden nicht mehr durchgeführt, komplexe Hobbys werden nicht mehr durchgeführt</td>
<td>Schwere Leistungsfähigkeit zu Hause, schwierige Aufgaben werden nicht mehr durchgeführt, komplexe Hobbys werden nicht mehr durchgeführt</td>
<td>Schwere Leistungsfähigkeit zu Hause, schwierige Aufgaben werden nicht mehr durchgeführt, komplexe Hobbys werden nicht mehr durchgeführt</td>
</tr>
<tr>
<td>Körperpflege</td>
<td>Vollständig selbständig, sicheres Erkennen von Problemen</td>
<td>Mangelhaft durchgeführt</td>
<td>Mangelhaft durchgeführt</td>
<td>Mangelhaft durchgeführt</td>
<td>Mangelhaft durchgeführt</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Name, Vorname der Testperson**

**Untersuchungsdatum**

**Name, Vorname der Testperson**

**Untersuchungsdatum**
### 6.1.2 Fragebogen für typische Symptome funktioneller Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen

#### Fragebogen für typische Symptome funktioneller Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen

nach: K. Schmidtke

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptome im Sinne einer Neugedächtnisstörung</th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Vergessen von Aufträgen, Terminen, Gesprächsinhalten, Vorhaben (binnen Stunden bis Tagen; gemeint ist hier nicht das „sofortige Vergessen“ von einem zum nächsten Moment)</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Nicht-Aufnehmen von Nachrichten, Lektüre, Vorträgen etc. (z.B. am Ende einer Buchseite nicht wissen, was man gelesen hat; Gehörtes geht „zum anderen Ohr wieder hinaus“; Unterricht und Referaten kann nicht bis zum Ende gefolgt werden)</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Symptome im Sinne einer Abrufstörung

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptome im Sinne einer Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung</th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Vorübergehende Blockierung von überlerntem Wissen wie Namen, Telefonnummern, orthografischen Fragen (typischerweise: späteres Wieder-Einfallen)</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Flüchtigkeitsfehler, Fehlleistungen und Blockierungserlebnisse bei Routinetätigkeiten (z.B. Autofahren, Bedienung von Geräten, berufliche Verrichtungen)</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Wortfindungsstörungen (für Begriffe, für Namen von Bekannten)</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Verlaufsmerkmal

<table>
<thead>
<tr>
<th>Verlaufsmerkmal</th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Wechselnd starke Ausprägung der geistigen Leistungsmängel (spontan schwankender Zustand, oder besser in Phasen besseren Allgemeinbefindens, Zeitrahmen von Tagen oder Wochen)</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

#### Somatische und allgemeine Symptome

<table>
<thead>
<tr>
<th>Somatische und allgemeine Symptome</th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kopfdruck oder Leeregefühl im Kopf</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Benommenheit oder unspezifischer Schwindel</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>gesteigerte Müdigkeit und Schlafbedürfnis</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>allgemeine Leistungsminde</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>
6.1.3 CERAD – Auswertungsbogen

Name, Vorname der Testperson

Untersuchungsdatum

Name des Untersuchenden

CERAD
The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease

Neuropsychologische Testbatterie
1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“

Zeitintervall:

a) 0-15 s

b) 16-30 s

c) 31-45 s

d) 46-60 s

2. Boston Naming Test

„Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heißen.“ (max. 10s)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bild</th>
<th>Antwort des Patienten</th>
<th>falsch</th>
<th>richtig</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Baum</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Bett</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Pfeife</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Blume</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Haus</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Kanu</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Zahnbürste</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Vulkan</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Maske</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Kamel</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Mundharm.</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Zange</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Hängematte</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Trichter</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Dominost.</td>
<td></td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>
131

3. Mini-Mental Status

„Nun möchte ich Ihnen einige Fragen stellen, um Ihr Gedächtnis und Ihre Konzentration zu prüfen. Einige Fragen mögen einfach, andere schwieriger sein.”

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>f</th>
<th>r</th>
<th>n.b.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>Welches Jahr haben wir?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>Welche Jahreszeit?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Den wievielten haben wir?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>Welchen Wochentag?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>Welchen Monat?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>In welchem Land sind wir?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>7</td>
<td>In welchem Bundesland?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>8</td>
<td>In welchem Ort?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>Auf welchem Stockwerk?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>An welchem Ort?</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Zitrone</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Schlüssel</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Ball</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>„Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitte Sie dieses vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist „PREIS”. Können Sie dieses Wort vorwärts buchstabieren? Bitte buchstabieren Sie es jetzt rückwärts!”</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>S I E R P (r: 1-5; 9 n.b./n.d.)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>13</td>
<td>Zitrone</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>14</td>
<td>Schlüssel</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>15</td>
<td>Ball</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>16</td>
<td>(Zeigen Sie der TP ihre Armbanduhr)</td>
<td>„Was ist das?”</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>(Zeigen Sie der TP einen Bleistift)</td>
<td>„Was ist das?”</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>„Sprechen Sie mir nach (nur ein Versuch): BITTE KEINE WENN UND ABER</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>19</td>
<td>„Lesen Sie bitte was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus!”</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>20</td>
<td>„Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand, falten Sie es mit beiden Händen und legen es dann auf Ihren Schoss!”</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>„Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier!”</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>„Hier ist eine Figur. Bitte zeichnen Sie diese Figur auf dem gleichen Blatt Papier ab!”</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
</tr>
</tbody>
</table>
4. Wortliste Gedächtnis


je ein Wort im Abstand von 2 s ; Erinnerungszeit max. 90 s

<table>
<thead>
<tr>
<th>kann nicht lesen</th>
<th>1. Durchgang</th>
<th>2. Durchgang</th>
<th>3. Durchgang</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Butter</td>
<td>Karte</td>
<td>Königin</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Arm</td>
<td>Hütte</td>
<td>Gras</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Strand</td>
<td>Butter</td>
<td>Arm</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Brief</td>
<td>Strand</td>
<td>Hütte</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Königin</td>
<td>Motor</td>
<td>Stange</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hütte</td>
<td>Arm</td>
<td>Strand</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stange</td>
<td>Königin</td>
<td>Butter</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Karte</td>
<td>Brief</td>
<td>Motor</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gras</td>
<td>Stange</td>
<td>Karte</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Motor</td>
<td>Gras</td>
<td>Brief</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Intrusionen:

richtige Intrus.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Piece of cheese</th>
<th>Vase</th>
<th>Bicycle</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
5. **Konstruktive Praxis**

„Hier sehen Sie einen Kreis/einen Rhombus/Rechtecke/einen Würfel. Bitte zeichnen Sie die Figur direkt darunter ab!“ (max. 2 min pro Figur)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 1: „Kreis“</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) geschlossener Kreis (Lücken = 3 mm)</td>
</tr>
<tr>
<td>b) annähernd kreisförmig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 2: „Rhombus“</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) vier Seiten vorhanden</td>
</tr>
<tr>
<td>b) geschlossene Linien (Lücken = 3 mm)</td>
</tr>
<tr>
<td>c) Seiten alle etwa gleich lang</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 3: „Rechtecke“</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) beide Figuren haben vier Seiten (durchgezogene Linien)</td>
</tr>
<tr>
<td>b) überschneidende Rechtecke sehen Original ähnlich</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 4: „Würfel“</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) Figur ist dreidimensional</td>
</tr>
<tr>
<td>b) Frontseite korrekt orientiert</td>
</tr>
<tr>
<td>c) innere Linien korrekt gezeichnet</td>
</tr>
<tr>
<td>d) gegenüberliegende Seiten sind parallel (10°)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

6. **Wortliste Abrufen**

„Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen aus dem Ordner vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzählen!“ (Nummerieren!) (max. 90 s)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Wörter</th>
<th>Intrusionen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Butter</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Arm</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Strand</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Brief</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Königin</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hütte</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stange</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Karte</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gras</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Motor</td>
<td>Richtig</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*intrusionen*

<table>
<thead>
<tr>
<th>Wort</th>
<th>richtig-positiv</th>
<th>richtig negativ</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Kirche</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Kaffee</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Butter</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dollar</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Arm</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Strand</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Fünf</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Brief</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hotel</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Berg</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Königin</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hütte</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pantoffel</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stange</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dorf</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Band</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Karte</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Heer</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gras</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Motor</td>
<td>1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
8. Konstruktive Praxis

„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 bitten, diese Figuren aus dem Gedächtnis auf dieses Blatt Papier zu zeichnen.“

Gegebenenfalls Cue: „Waren da noch andere Figuren?“

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 1: „Kreis“</th>
<th>erinnert</th>
<th>mit Cue</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) geschlossener Kreis (Lücken = 3 mm)</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b) annähernd kreuiformig</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 2: „Rhombus“</th>
<th>erinnert</th>
<th>mit Cue</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) vier Seiten vorhanden</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b) geschlossene Linien (Lücken = 3 mm)</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>c) Seiten alle etwa gleich lang</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 3: „Rechtecke“</th>
<th>erinnert</th>
<th>mit Cue</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) beide Figuren haben vier durchgez. Seiten</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b) überschneidende Rechtecke sehen Original ähnlich</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 4: „Würfel“</th>
<th>erinnert</th>
<th>mit Cue</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) Figur ist dreidimensional</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b) Frontseite korrekt orientiert</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>c) innere Linien korrekt gezeichnet</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>d) gegenüberliegende Seiten sind parallel (10°)</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Figur 5: „Fünfecke“</th>
<th>erinnert</th>
<th>mit Cue</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>a) zwei fünfseitige Figuren</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b) sich überschneiden</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>c) der sich überschneidende Teil ist eine Figur mit 4 S.</td>
<td>0 1 0 1</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
6.1.4 Auswertungsbogen Uhrentest, Uhrenlesetest und Zahlenverbindungstest

Sonstige

Uhrenlese-Test
Uhrenzeichen-Test
ZVT-NAI
1. Uhrenlese-Test

„Sie sehen auf dem Blatt vor sich 12 Uhren. Bitte sagen Sie mir, wie spät es auf jeder Uhr ist.“

<table>
<thead>
<tr>
<th>Uhrzeit</th>
<th>r</th>
<th>h.r.</th>
<th>f</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2.15 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>10.30 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>4.25 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>9.55 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>7.35 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>12.55 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>1.42 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>8.22 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>1.47 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>4.43 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>1.05 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>7.45 Uhr</td>
<td>1</td>
<td>½</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

2. Uhrenzeichen-Test

Shulman Score

3. ZVT-NAI

Zeit:

1. Durchgang
2. Durchgang

Durchschnitt
6.1.5 Instrumentelle ADL – Skala nach Lawton und Brody

<table>
<thead>
<tr>
<th>Instrumentelle ADL-Skala nach Lawton und Brody</th>
<th>Ambulantes geriatrisches Assessment</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>A. Fähigkeit, ein Telefon zu benutzen</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. benützt Telefon in Eigeninitiative, schlägt Tel.-Nr. nach, wählt etc.</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. wählt einige wenige gut bekannte Nummern</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>3. bedient Telefon, wenn er/sie angerufen wird</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>4. kann Telefon nicht benützen</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>B. Einkaufen</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. kümmert sich selbständig um alle Einkäufe</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. erledigt kleine Einkäufe selbständig</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>3. muss bei jedem Einkauf begleitet werden</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>4. völlig unfähig einzukaufen</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>C. Zubereitung einer Mahlzeit</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. adäquate Mahlzeiten werden selbständig geplant, zubereitet und serviert</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. adäquate Mahlzeiten werden zubereitet, wenn Zutaten zur Verfügung gestellt werden</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>3. wärmt Mahlzeiten auf, serviert und bereitet sie zu oder bereitet Mahlzeiten zu, aber hält keine angemessene Nahrungsaufnahme aufrecht</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>4. Mahlzeiten müssen vorbereitet und serviert werden</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>D. Hauswirtschaft</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. führt Hauswirtschaftsarbeiten selbständig durch oder mit nur gelegentlicher Hilfe (z.B. für schwere Arbeiten Haushaltshilfe)</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. führt leichte tägliche Arbeiten aus, wie Geschirrspülen und Betten machen</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>3. führt leichte tägliche Arbeiten aus, kann aber kein akzeptables Niveau der Sauberkeit aufrechterhalten</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>4. braucht Hilfe bei allen Arbeiten zur Aufrechterhaltung des Haushaltes</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>5. nimmt nicht an irgendwelchen Haushaltsaufgaben teil</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>E. Wäsche waschen</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. wascht persönliche Wäsche völlig selbständig</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. wascht kleine Teile, z.B. Strümpfe</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>3. die gesamte Wäsche wird von anderen gewaschen</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>F. Transport / Reisen</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. benützt selbständig öffentliche Verkehrsmittel oder fährt das eigene Auto</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. arrangiert eigene Fahrten mit dem Taxi, aber benützt keine sonstigen Verkehrsmittel</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>3. benützt öffentliche Verkehrsmittel in Begleitung anderer</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>4. Reisen begrenzt auf Taxifahrten oder Fahrten im Auto mit Begleitung anderer</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>5. reist nicht</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>G. Kompetenz für eigene Medikation</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. ist kompetent, die Medikamente in korrekter Dosierung und zur rechten Zeit einzunehmen</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. ist kompetent, die Medikamente einzunehmen, wenn sie in separaten Dosierungen vorbereitet sind</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>3. ist nicht zur selbständigen Medikamenteneinnahme in der Lage</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>H. Fähigkeit, Finanzen zu handhaben</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>1. erledigt finanzielle Angelegenheiten selbständig (Haushaltsplan, schreibt Schecks aus, zahlte Miete und Rechnungen, geht zur Bank), regelt Gelderinnahmen und ist über seine Einkünfte auf dem Laufenden</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>2. erledigt alltägliche Einkäufe, aber braucht Hilfe in Bankangelegenheiten und bei größeren Einkäufen</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>3. nicht in der Lage, finanzielle Angelegenheiten zu regeln</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### Geriatrische Depressions-Skala (GDS)


<p>| | |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1.</td>
<td>Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?</td>
</tr>
<tr>
<td>2.</td>
<td>Haben Sie viele Ihrer Tätigkeiten und Interessen aufgegeben?</td>
</tr>
<tr>
<td>3.</td>
<td>Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?</td>
</tr>
<tr>
<td>4.</td>
<td>Ist Ihnen oft langweilig?</td>
</tr>
<tr>
<td>5.</td>
<td>Sind Sie meistens guter Laune?</td>
</tr>
<tr>
<td>6.</td>
<td>Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen könnte?</td>
</tr>
<tr>
<td>7.</td>
<td>Fühlen Sie sich meistens glücklich?</td>
</tr>
<tr>
<td>8.</td>
<td>Fühlen Sie sich oft hilflos?</td>
</tr>
<tr>
<td>9.</td>
<td>Sind Sie lieber zu Hause, statt auszugehen und etwas zu unternehmen?</td>
</tr>
<tr>
<td>10.</td>
<td>Haben Sie das Gefühl mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten zu haben als andere Leute?</td>
</tr>
<tr>
<td>11.</td>
<td>Finden Sie, es sei schön am Leben zu sein?</td>
</tr>
<tr>
<td>12.</td>
<td>Haben Sie im Moment das Gefühl, wertlos zu sein?</td>
</tr>
<tr>
<td>13.</td>
<td>Fühlen Sie sich noch kraftvoll?</td>
</tr>
<tr>
<td>14.</td>
<td>Finden Sie, Ihre Lage sei hoffnungslos?</td>
</tr>
<tr>
<td>15.</td>
<td>Haben Sie das Gefühl, dass es den meisten Leuten Ihres Alters besser geht als Ihnen?</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Name, Vorname der Testperson

Untersuchungsdatum
### 6.2 standardisierter Hausarztfragebogen

<table>
<thead>
<tr>
<th>Patientenname:</th>
<th>Name des Patienten, Geburtsdatum</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Bitte kreuzen Sie die aktuelle Diagnose an:**
- O unverändert, d.h. weiterhin eine Leichte Kognitive Störung (=organische Gedächtnisstörung ohne Demenz)
- O jetzt keine Gedächtnisstörung mehr, keine organische Erkrankung
- O jetzt allein funktionelle (nicht-organische) Störung
- O wahrscheinliche Alzheimer-Demenz
- O organische Erkrankung des Gehirns, aber keine Demenz:
  - ____________________________________________________
- O sonstige Erkrankung: ____________________________________

**Welche Störungen des Gedächtnisses und anderer geistiger Leistungen haben der Patient oder Angehörige im letzten Jahr vorgebracht?**
- O Störung der zeitlichen Orientierung
- O Störung des Gedächtnisses
- O Wortfindungsstörungen
- O Störung bei der Bewältigung schwierigerer Alltagsaktivitäten
- O Störung bei der Bewältigung einfacher Alltagsaktivitäten
- O sonstiges:
  - ____________________________________________________

**Bestehen aktuell neue psychiatrische oder neurologische Symptome oder Befunde?**
- O Depression
- O gefäßbedingte Gehirnerkrankung
- O Angststörung
- O sonstiges:
  - ____________________________________________________

**Liegen aktuelle neuropsychologische Testresultate vor?**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Test</th>
<th>Punktwert</th>
<th>Datum der Erhebung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>O Mini-Mental-Status-Examination</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>O DemTect</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>O Uhrentest</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>O Sonstiges:</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Bitte senden Sie uns nun den Fragebogen per Fax an die Nummer 0761 / 270-7077, oder per Post an die umseitig aufgedruckte Adresse.

**Besten Dank für Ihre Unterstützung**
7. Literaturverzeichnis

1. **50plus**; (2005); Uhrentest nach Shulman;  
   *http://www.50plus.at/gedaechtnis/uhrtest.htm.*

2. **ADRC**; (2005); Clinical Dementia Rating Scale;  
   *http://www.adrc.wustl.edu/cdrScale.html.*

3. **Aebi, C.**; (2002); Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP eine Multi-Center Studie; *Basel.*


7. **Artero, S.; K. Ritchie**; (2003); The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting; *Aging and Mental Health 7 (4): 251-8.*


10. **Bennett, D.A.**; (2003); Update on mild cognitive impairment; *Current Neurology and Neuroscience Reports 3 (5): 379-84.*


12. **Bischkopf, J.; A. Busse, M.C. Angermeyer**; (2002); Mild cognitive impairment – a review of prevalence, incidence and Verlauf according to current approaches; *Acta Psychiatrica Scandinavica, 106: 403-414.*


<table>
<thead>
<tr>
<th>Page</th>
<th>Reference</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>16</td>
<td>Bozoki, A.; B. Giordani, J.L. Heidebrink, S. Berent, N.L. Foster; (2001); Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss; <em>Archives of Neurology</em>, 58: 411 – 416.</td>
</tr>
<tr>
<td>17</td>
<td>Bruscoli, M.; S. Lovestone; (2004); Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies; <em>International Psychogeriatrics</em> 16: 2 129-140.</td>
</tr>
<tr>
<td>18</td>
<td>Bühl, A.; P. Zöfel; (2002); SPSS 11 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows; <em>Pearson Studium - München</em>; 8. Auflage.</td>
</tr>
<tr>
<td>21</td>
<td>Caine, E.D.; (1993); Should aging-associated cognitive decline be included in DSM-IV?; <em>Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences</em> 5: 1-5.</td>
</tr>
<tr>
<td>22</td>
<td>Chertkow, H.; (2002); Mild cognitive impairment; <em>Current Opinion in Neurology</em> 15: 401-407.</td>
</tr>
<tr>
<td>23</td>
<td>Chételat, G.; F. Eustache, F. Viader, V. de la Sayette, A. Pélerin, F. Mézenge, D. Hannequin, B. Dupuy, J.C. Baron, B. Desgranges; (2005); FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment; <em>Neurocase</em> 11, 14-25.</td>
</tr>
<tr>
<td>26</td>
<td>Collie, Alexander; P. Maruff; (2002); An analysis of systems of classifying mild cognitive impairment in older people; <em>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</em> 36:133-140.</td>
</tr>
<tr>
<td>27</td>
<td>Crook, T.; R.T. Bartus, S.H. Ferris; (1986); Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: Report of a National Institute of Mental Health work group; <em>Development Neuropsychology</em> 2: 261-76.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Darby, D.; P. Maruff, A. Collie, M. McStephen; (2002); Mild cognitive impairment can be detected by multiple assessments in a single day; Neurology 59: 43-47.

de Mendonca, A.; M. Guerreiro, F. Ribeiro, T. Mendes, C. Garcia; (2004); Mild cognitive impairment: focus on diagnosis; Journal of Molecular Neuroscience 23 (1-2): 143-8.


Digel, W.; G. Kwiatkowski; (1990); Meyers Großes Taschenlexikon; BI-Taschenbuch-Verlag, Mannheim, Wien, Zürich.

Dornblüth, O.; W. Pschyrembel; (1998); Pschyrembel Klinisches Wörterbuch; de Gruyter.


Eckstein, P.P.; (1999); Angewandte Statistik mit SPSS : praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler; Wiesbaden: Gabler 2. vollst. überarb. und erw. Aufl..


Fisk, J.D.; H.R. Merry, K. Rockwood; (2003); Variations in case definition affect prevalence but not Verlaufs of mild cognitive impairment; Neurology 61: 1179-1184.

Flexicon; (2005); IADL-Skala nach Lawton und Brody; http://flexicon.doccheck.com/IADL-Skala_nach_Lawton_und_Brody.


42 Friedel, K.; F.M. Reischies, R. Hellweg; (2000); Prediction of Deterioration in Mild Cognitive Disorder in Old Age - Neuropsychological and Neurochemical Parameters of Dementia Diseases; Comprehensive Psychiatry Vol. 41 No. 2 Suppl. 1: pp 66-75.

43 Frisoni, GB.; R. Rossi, A. Beltramello; (2002); The radial width of the temporal horn in mild cognitive impairment; Journal of Neuroimaging 12 (4): 351-4.


45 Graham, JE.; K. Rockwood, EL. Beattie; (1997); Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population; The Lancet 349: 1793-96.


48 Harms, V.; (1998); Biomathematik, Statistik und Dokumentation, 7. Auflage; Harms Verlag, Kiel.

49 Helmchen, H.; F.M. Reischies; (1998); Normales und pathologisches kognitives Altern; Nervenarzt 69: 369-378.

50 Henderson, A.S.; F.A. Huppert; (1984); The problem of mild dementia; Psychological Medicine, 14: 5-11.


52 Hogan, D.B.; E.M. Ebly; (2000); Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors; Canadian Journal of Neurological Science 27: 18 – 24.


Ihl, R.; (2003); The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment; Pharmacopsychiatry 36 Suppl 1: 38-43.

Ihl, R.; (2003); “Leichte kognitive Störungen”, Zwischen gesundem Altern und Demenz; DNP.


Kähler, W.-M.; (1998); SPSS für Windows: eine Einführung in die Datenanalyse für die aktuelle Version; 4. Auflage; Vieweg-Verlag, Wiesbaden.


Krasuki, J.S.; G.E. Alexander, B. Horwitz; (1998); Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls); Biological Psychiatry 43: 60-68.

Kriegstein, J.; (1990); Hirnlleistungsstörungen: Pharmakologie und Ansätze für die Therapie; Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Lambon, M.A.R.; K. Patterson, N. Graham, K. Dawson, J.R. Hodges; (2003); Homogeneity an heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer´s disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases; Brain 126.


Lawton, M.P.; E.M. Brody; (1969); Assessment of older people: Self maintaining and instrumental activities of daily living; Gerontologist 9: 176-186.


Luis, C.A., D.A. Loewenstein, A. Acevedo, W.W. Barker, R. Duara; (2003); Mild cognitive impairment, Directions for future research; Neurology 61: 438-444.

Medwell; (2005); Einige Instrumente des Basis-Assessments; http://medwell24.at/CDA_Master/1,3008,3087_4700_11463,00.htm l.


Modrego, P.J.; J. Ferrandez; (2004); Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study; Archives of Neurology 61 (8): 1290-1293.


82 Mumenthaler, M.; H. Mattle; (2002); Neurologie; *Thieme, 11. überarbeitete Auflage*.


85 Oxford Department; (2005); The Geriatric Depression Scale; http://www.jr2.ox.ac.uk/geratol/GDSdoc.htm.


93 Rasquin, S.M.C.; J. Lodder, P.J. Visser, R. Lousberg, F.R.J. Verhay; (2005); Predictive Accuracy of MCI Subtypes for Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia in Subjects with Mid Cognitive Impairment: A 2-Year Follow-Up Study; Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 19: 113-119.


95 Reischies, F. M.; D. Felsenberg, R. Geßner, A.Kage, W. Rossius, P. Schlattmann; (2003); Age and dementia effect on neuropsychological test performance in very old age – influence of risk factors for dementia; Report of the Berlin Aging Study (BASE).

96 Reischies, F.M.; P. Neu; (2000); Comorbidity of mild cognitive disorder and depression - a neuropsychological analysis; European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 250: 186-193.

97 Reischies, F.M.; R.T. Schaub, P. Schlattmann; (1996); Normal ageing, impaired cognitive functioning and senile dementia - a mixture distribution analysis; Psychological Medicine 26: 785-790.


99 Ritchie K.; S. Artero, J. Touchon; (2001); Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study; Neurology 56: 37-42.

100 Ritchie, K.; J. Touchon; (2000); Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status; The Lancet 355: 225-228.

101 Ritchie, K.; S. Arturo, J. Touchon; (2001); Classification criteria for mild cognitive impairment, A population-based validation study; Neurology 56: 37-42.


103 Sachs, L.; (2002); Angewandte Statistik; Springer, 11. überarbeitete und aktualisierte Auflage.


107 **Schmidtke, K.**; (1995); Funktionelle Gedächtnisstörungen; *Nervenarzt 66*: 338-346.


109 **Shulman K.I.; R. Shedletsky, I.L. Silver**; (1986); The Challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly; *International Journal of Geriatric Psychiatry 1*: 135-140.

110 **Shulman, K.I.; D.P. Gold**; (1993); Clock-Drawing and dementia in the community: a longitudinal study; *International Journal of Geriatric Psychiatry 8*: 487 – 496.


112 **Stuerenburg H.J.; S. Ganzer, S. Arlt, T. Muller-Thomsen**; (2005); The influence of smoking on plasma folate and lipoproteins in Alzheimer disease, mild cognitive impairment and depression; *Neuroendocrinology Letters Jun;26(3): 261-3.*


115 **Tuokko, H.; C. Morris, P. Ebert**; (2005); Mild cognitive impairment and everyday functioning in older adults; *Neurocase 11*: 40-47.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Page</th>
<th>Reference</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>118</td>
<td>Weltgesundheitsorganisation; (1994); Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V (F) Forschungskriterien; <em>Verlag Hans Huber</em>.</td>
</tr>
<tr>
<td>120</td>
<td>Yasavaqe, J.A.; (1983); Geriatric Depression Scale; <em>Journal of Psychiatric Research</em> 39: 37-49.</td>
</tr>
<tr>
<td>121</td>
<td>Zaudig, M.; (1995); Demenz und „leichte kognitive Beeinträchtigung“ im Alter: Diagnostik, Früherkennung und Therapie; <em>Huber 1. Auflage</em>.</td>
</tr>
<tr>
<td>122</td>
<td>Zaudig, M.; J. Mittelhammer, W. Hiller; (1990); SIDAM - Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologien nach DSM-III-R und ICD-10; <em>Logomed Verlag F. Höpker, München</em>.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
geb. 26.09.80 in Lemgo (Nordrhein-Westfalen); Familienstand: ledig


1990 - 1999 Besuch des Hans-Thoma-Gymnasiums in Lörrach mit Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

1997 Praktikum am Kantonsspital Basel im Bereich Neurologie

1999 Krankenpflegepraktikum am Kreiskrankenhaus Lörrach in der Abteilung Allgemeine Chirurgie

Okt. 1999 Aufnahme des Medizinstudiums an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

2001 Absolvieren der Ärztlichen Vorprüfung

2002 Absolvieren des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen auf den Gebieten Betriebs- und Arbeitsmedizin, Radiologie, Viszeralchirurgie und Neurochirurgie

Nov. 2002 Beginn der Doktorarbeit zum Thema MCI (Mild Cognitive Impairment) (Abteilung Neurogeriatrie Universitätsklinik Freiburg)

2004 Absolvieren des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung

2004 / 05 Praktisches Jahr an der Universität klinik Freiburg, Wahlfach Radiologie

Nov. 2005 Absolvieren des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung und Abschluss des Medizinstudiums

seit März 2006 Klinikum Bremerhaven Reinkenheide: Assistenzärztin in Weiterbildung in der Abteilung Allgemeinchirurgie (Prof. Böttger)