

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

**VALIDIERUNG DES DEUTSCHEN
ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION
- REVISED (ACE-R)**

Elvira Schöll

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. A. Kurz
2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 06.06.2012 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.2012
angenommen.

„Ich kann, weil ich will, was ich muss.“

(Immanuel Kant)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung.....	1
2 Fragestellung	7
3 Bedeutung einfacher kognitiver Tests in der Diagnostik.....	8
4 Demenzerkrankungen	11
4.1 Alzheimer Demenz	12
4.2 Frontotemporale Lobärdegeneration.....	16
4.3 Leichte kognitive Störungen	19
5 Material und Methoden	26
5.1 Stichprobe	27
5.1.1 Patientengruppe	27
5.1.2 Kontrollgruppe.....	28
5.2 Untersuchungsinstrumente.....	29
5.2.1 Mini Mental State Examination (MMSE)	29
5.2.2 Addenbrooke´s Cognitive Examination Revised (ACE-R).....	30
5.3 Statistische Verfahren	34
6 Ergebnisse.....	37
6.1 Unterschiede zwischen Patienten mit leichten kognitiven Störungen und der Kontrollgruppe.....	39
6.2 Unterschiede zwischen Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und der Kontrollgruppe.....	40
6.3 Unterschiede zwischen Patienten mit Frontotemporaler Lobärdegeneration und der Kontrollgruppe.....	42
6.4 Unterschiede zwischen Patienten mit leichter FTLD und leichter AD.....	44
7 Diskussion.....	46
8 Zusammenfassung	50
9 Anhang.....	51
9.1 Mini Mental State Examination.....	51
9.2 Addenbrooke´s Cognitive Examination (ACE-R).....	53
9.3 Bayer-ADL.....	61

10	Danksagung	62
11	Curriculum Vitae.....	63
12	Literaturverzeichnis	65
13	Publikation der Dissertation.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland.....	3
Abbildung 2: ACE-R und MMSE Receiver Operator Curve (ROC) zum Ermitteln von Patienten mit LKS.....	40
Abbildung 3: ACE-R und MMSE Receiver Operator Curves (ROC) zum Ermitteln von Patienten mit leichter AD.....	41
Abbildung 4: ACE-R und MMSE Receiver Operator Curves (ROC) zum Ermitteln von Patienten mit leichter FTLD	43
Abbildung 5: ACE-R Gedächtnis/Verbale Flüssigkeit - Verhältnis (M/VF), ACE-R und MMSE Receiver Operator Curves (ROC) zur Unterscheidung zwischen Patienten mit leichter FTLD und leichter AD.....	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliche und ferne Lebenserwartung nach ausgewählten Altersstufen in Deutschland	2
Tabelle 2: Erforderliche Merkmale zur Diagnoseerhebung	18
Tabelle 3: Diagnostische Kriterien für die leichten kognitiven Störungen	21
Tabelle 4: MCI Diagnosekriterien nach Winblad et al. 2004	24
Tabelle 5: Zusammensetzung der Aufgabenbereiche im ACE-R.....	33
Tabelle 6: Beschreibung der Studienpopulation, Studienkomponenten und deren Mittelwerte ($\bar{x} \pm SD$) im ACE-R und im MMSE.....	38
Tabelle 7: Optimaler Cut-off-Wert und diagnostischer Nutzen des ACE-R und des MMSE zur Identifizierung einer LKS.....	39
Tabelle 8: Optimaler Cut-Off-Wert und diagnostischer Nutzen des ACE-R und des MMSE zur Identifizierung einer AD	41
Tabelle 9: Optimaler Cut-off-Wert und diagnostischer Nutzen des ACE-R und des MMSE zur Identifizierung einer FTLD	43

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Addenbrooke´s Cognitive Examination
ACE-R	Addenbrooke´s Cognitive Examination-Revised
AD	Alzheimer Demenz
ADRDA	Alzheimer´s Disease and Related Disorders Association
AUC	Area Under the Curve
Bayer ADL	Bayer Activities of Daily Living Score
CERAD-NAB	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer´s Disease Neuropsychological Assessment Battery
CT	Computertomogramm
CVLT	California Verbal Learning Test
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders der American Psychiatric Association
EEG	Elektroenzephalogramm
ICD-10	International Classification of Diseases der WHO
FTD	Frontotemporale Demenz
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration
LKS	Leichte Kognitive Störung
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomogramm
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer´s Disease and Related Disorders Asso- ciation
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PET	Positronen-Emissionstomogramm
PPA	Primär progressive Aphasie
ROC	Receiver Operator Curve
SD	Semantische Demenz
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Demenzen sind schon lange kein rein neuro-psychiatrisches Krankheitsbild mehr, da sie in allen Fachbereichen als Co-Morbiditäten auftreten und bei der Behandlung mitberücksichtigt werden müssen.

Der größte Risikofaktor zu erkranken ist und bleibt weiterhin das Alter.

Insbesondere in den letzten Jahrzehnten ist die Lebenserwartung in den Industrieländern deutlich gestiegen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes Deutschland betrug die durchschnittliche Lebenserwartung 1960 bei Frauen 72,4 Jahre (Westdeutschland) und bei Männern 66,9 Jahre (Westdeutschland) [170]. Aufgrund der rasant fortschreitenden Verbesserungen der Lebensumstände, Ernährung, medizinischen Versorgung und Hygiene, sowie des gestiegenen materiellen Wohlstandes und der verbesserten Arbeitsbedingungen konnte die Lebenserwartung deutlich ansteigen.

Anhand der Tabelle 1 ist zu erkennen, dass die durchschnittliche Lebenserwartung innerhalb von 5 Jahren (2003-2008) um ca. 1 Jahr angestiegen ist [169].

Sterbetafel		2003/2005	2004/2006	2005/2007	2006/2008
Alter 0	♂ Jahre	76,21	76,64	76,89	77,17
	♀ Jahre	81,78	82,08	82,25	82,40
Alter 20	♂ Jahre	56,85	57,24	57,49	57,74
	♀ Jahre	62,28	62,56	62,72	62,85
Alter 40	♂ Jahre	37,63	37,98	38,20	38,44
	♀ Jahre	42,66	42,92	43,08	43,20
Alter 60	♂ Jahre	20,27	20,58	20,75	20,93
	♀ Jahre	24,25	24,49	24,61	24,71
Alter 65	♂ Jahre	16,47	16,77	16,93	17,11
	♀ Jahre	19,94	20,18	20,31	20,41
Alter 80	♂ Jahre	7,35	7,51	7,56	7,65
	♀ Jahre	8,72	8,87	8,92	8,97

Tabelle 1: Durchschnittliche und ferne Lebenserwartung nach ausgewählten Altersstufen in Deutschland

(Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland)

Somit betrug die durchschnittliche Lebenserwartung 2008 bei Frauen 82,40 Jahre und bei Männern 77,17 Jahre. Das Statistische Bundesamt Deutschland geht davon aus, dass diese bis 2050 bei Frauen auf 86,6 Jahre und bei Männern auf 81,1 Jahre ansteigt [167].

Im Gegenzug des Anstieges der Lebenserwartung sanken die Geburtenrate und somit auch die Größe der Familie. Dieser Wechsel brachte eine Veränderung der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung mit sich (s. Grafik 1) [18]. Dieser Prozess schreitet weiter fort und wirft nicht nur finanzielle Problematiken auf, sondern erfordert auch im Bereich der medizinischen Versorgung Vordenken.

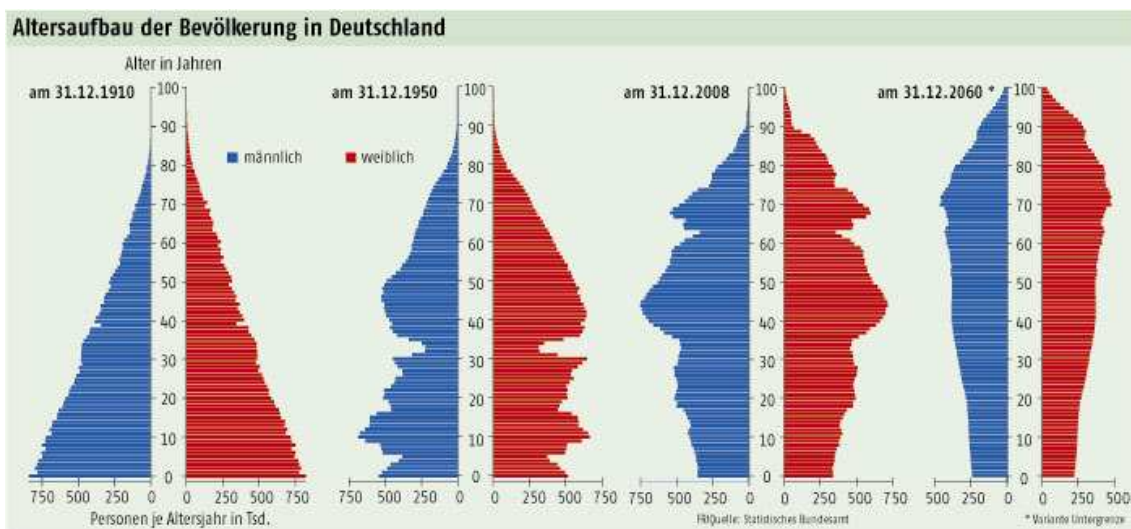


Abbildung 1: Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland
(Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland)

Im Alterungsprozess verändert sich die Krankheitsstruktur der Bevölkerung zwangsläufig und resultiert in altersbezogenen Erkrankungen, die an Häufigkeit zunehmen. Neben der großen Zahl an kardiovaskulären Erkrankungen betrifft es auch das Feld der degenerativen Erkrankungen, insbesondere Demenzen. Die steigende Zahl der Erkrankungen schlägt sich durch hohe finanzielle Ausgaben in der Pflege und Behandlung, sowie der Belastung der Angehörigen als gesamtwirtschaftliches Problem nieder.

Aus epidemiologischer Sicht stellen Demenzen die häufigste chronische Erkrankung im höheren Alter dar. Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit beträgt die gegenwärtige Anzahl an Demenzkranken in Deutschland ca. 1,1 Millionen und wird schätzungsweise bis 2030 auf 1,7 Millionen ansteigen.

Die Prävalenz der Demenzen beträgt

bei 65 – 69 – Jährigen Personen	ca. 1,2 %,
bei 70 – 74 – Jährigen	ca. 2,8 %
bei 75 – 79 – Jährigen	ca. 6 %
bei 80 – 84 – Jährigen	ca. 13,3%
bei 85 – 89 – Jährigen	ca. 23,9 %
bei über 90 – Jährigen	ca. 34,6%

Die Prävalenz der Demenzerkrankungen bei 60 – 95 -Jährigen verdoppelt sich alle fünf Jahre [65].

Die Jahresinzidenzrate schwankt zwischen 0,08% und 0,4% für die 60 – 64 -Jährigen und steigt auf Werte von 4,98% bis 13,57% bei den über 95 -Jährigen [55, 84, 89].

Obwohl bereits beachtliche Fortschritte in der Demenzforschung erzielt und symptombezogene Therapien entwickelt wurden, wird die frühzeitige Diagnosestellung und vor allem die richtige Zuordnung der Demenzform zwecks frühzeitigem Therapiebeginn und differenzierter Medikation immer wichtiger.

Eine wichtige Rolle bei der Frühdiagnostik spielen neuropsychologische Tests, in denen verschiedene Bereiche der Hirnleistungen erfasst werden können.

Besonderes Augenmerk ist bei der Unterscheidung der unterschiedlichen Demenzformen auf die betroffenen Gedächtnisbereiche zu legen, auf die bei der Testung eingegan-

gen werden muss: vor allem das Arbeits- (Kurzzeit-) und Langzeitgedächtnis müssen beurteilt werden.

Das von der Kapazität begrenzte Kurzzeitgedächtnis ist ein Informationsspeicher für die Dauer im Sekundenbereich, um Fähigkeiten wie z.B. Kopfrechnen oder Anwählen von Telefonnummern zu ermöglichen. Das Langzeitgedächtnis befähigt zu einer Informationsspeicherung im Bereich von Minuten bis Jahrzehnten.

In weiteren feineren Untergliederungen sind ein deklaratives (explizites) und ein nicht-deklaratives (implizites, prozedurales) Gedächtnis zu unterscheiden. Das deklarative Gedächtnis ist weiter in ein episodisches und semantisches Gedächtnis zu unterteilen und ermöglicht die bewusste Erinnerung an repräsentierte Informationen. Das episodische Gedächtnis umfasst die in einem räumlich-zeitlichen Kontext eingebundenen persönlichen Erinnerungen. Das semantische Gedächtnis hingegen erlaubt die Repräsentation der kontextunabhängigen Inhalte, wie z.B. erlernte Vokabeln. Im nicht-deklarativen Gedächtnis werden erfahrungsbedingte Verhaltensänderungen gespeichert und abgerufen. Dabei kann sich an die eigentlichen Lernepisoden nicht erinnert werden (Konditionierung).

Ein weiterer Bestandteil der Demenzerkrankungen ist eine Einschränkung der Aufmerksamkeit, die sich als komplexes System aus verschiedenen Subsystemen zusammensetzt. So umfasst die selektive Aufmerksamkeit die Fähigkeit, relevante von irrelevanten Reizen zu unterscheiden, um Wahrgenommenes zu selektieren und um adäquat reagieren zu können. Bei der Daueraufmerksamkeit besteht die Fähigkeit in einer gerichteten andauernden Aufmerksamkeit, die willentlich aufrechterhalten und auf bestimmte Aufgaben fokussiert werden kann. Geteilte Aufmerksamkeit ist hingegen ein Prozess, die Aufmerksamkeit auf verschiedene Reize zur gleichen Zeit zu richten.

Die Sprache ist in Sprachverständnis und -produktion untergliedert. Beide Fähigkeiten bleiben im Erwachsenenleben bei Gesunden relativ konstant. Verlust dieser Fähigkeit ist daher ein auffälliges Indiz für eine Demenz.

Ebenso spiegeln Störungen der exekutiven Funktionen eine Einschränkung wieder. Unter diesen Funktionen versteht man alle mentalen Prozesse, die ein planmäßiges, zielgerichtetes und effizientes Handeln ermöglichen.

Aber auch visuospatiale Fähigkeiten sind ein elementarer Bestandteil unserer Fähigkeiten und ermöglichen das Zeichnen von Objekten nach einer Vorlage oder aus dem Gedächtnis, das Einschätzen von räumlichen Proportionen oder das Lesen von Stadtplänen.

Alles in allem sind vielschichtige Anforderungen an Testbatterien zu stellen, um die Erfassung von unterschiedlichen kognitiven Bereichen zu ermöglichen.

Testpsychologische Verfahren (z.B. Screeningtests in der Demenzdiagnostik) dienen der Feststellung von Abweichungen gegenüber der Norm sowie dem Ausmaß der kognitiven Störungen.

Sie entsprechen weitestgehend den testtheoretischen Gütekriterien: Objektivität, Reliabilität, Validität, Normierung und Praktikabilität. Die Zahlenwerte verhalten sich im Sinne einer Gauß-Normalverteilung (Typ einer stetigen Wahrscheinlichkeitsverteilung) [133].

Testpsychologische Zusatzuntersuchungen richten ihr Augenmerk auf bestimmte Auffälligkeiten, die bereits durch den Untersucher in Betracht gezogen wurden, und werden genauer geprüft.

2 Fragestellung

Unterschiedliche Demenzformen, die in Symptomatik und Verlauf differenzierter erforscht werden, bedürfen einer signifikanten und zuverlässigen Testung.

So wird es im klinischen Alltag immer wichtiger, präzisere und zeiteffizientere Testbatterien zur Erfassung von unterschiedlichen Demenzformen zu erarbeiten, um eine möglichst spezifische Therapie zu ermöglichen.

Diese Dissertation befasst sich mit der Validierung der vorliegenden Version des Addenbrook's Cognitive Examination (ACE-R), einer neuropsychologischen Testbatterie zur Erfassung von kognitiven Defiziten, die dafür ins Deutsche übersetzt und kulturellen Besonderheiten angepasst wurde.

In einigen Ländern, wie z.B. England und Spanien, ist der Test bereits mit guten Ergebnissen zur Erfassung bestimmter Demenzformen validiert worden.

Die konkrete Fragestellung dieser Arbeit ist, ob eine Differenzierung zwischen bestimmten Formen von kognitiven Störungen (AD, FTLD, LKS) im deutschsprachigen Raum durch den Addenbrook's Cognitive-Examination (ACE-R) möglich ist. Es wurde eine psychisch und kognitiv gesunde Probandengruppe als Vergleich herangezogen.

3 Bedeutung einfacher kognitiver Tests in der Diagnostik

Klinische neuropsychiatrische Testungen sind ein elementarer Teil des klinischen Alltags geworden, im stationären wie auch im ambulanten Bereich. Somit wird es immer wichtiger über praktikable Tests zu verfügen, die zuverlässig, differenziert und auch schnell durchführbar sind. Sie sollten nach Möglichkeit eine hohe Spezifität und Sensitivität besitzen, die kognitiven Fähigkeiten und gegebenenfalls Störungen der betroffenen Patienten zu erfassen und aufzuzeigen [22, 117, 148].

Ziel einer neuropsychologischen Diagnostik ist die Identifizierung diverser Schädigungen des Gehirns und dessen Funktionen zu objektivieren, zu beschreiben und zwecks Vergleichbarkeit zu dokumentieren. Heutzutage kristallisiert sich immer deutlicher heraus, dass der Einsatz neuropsychologischer Tests im Rahmen der Untersuchung fallspezifisch erfolgen muss und von der betreffenden Fragestellung definiert wird [30]. Das wachsende Wissen auf dem Gebiet der kognitiven Funktionen und deren Störungen bei spezifischen Krankheitsbildern ermöglicht, auch mit weiteren Perspektiven für die Zukunft, eine Verfeinerung der neuropsychologischen Diagnoseverfahren. Als Grundlage werden standardisierte, zuverlässige und validierte Tests benötigt.

Besonderes Augenmerk sollte bei der neuropsychologischen Testung auf ein differenziertes Leistungsprofil der kognitiven Fähigkeiten des Patienten gelegt werden, um die Fragestellung zu beantworten, ob die kognitiven Leistungen eines Patienten seinem Alter entsprechen [23, 79, 117, 177]. Besteht nach der Testung eine Diskrepanz und somit ein Verdacht auf das Vorliegen einer Demenz, kann eine weitere Differenzierung erfolgen, um den Typ der Demenz oder ggf. organische Ursachen zu ermitteln.

Mit weiteren Testungen können Funktionseinbußen in spezifischen Leistungsbereichen objektiviert und quantifiziert werden, um mit adäquaten Behandlungskonzepten anzusetzen.

Durch die Entwicklung und den Einsatz von standardisierten Testverfahren wird eine Vereinheitlichung der Diagnosekriterien der Demenz ermöglicht, sodass Standards in der Diagnostik festgelegt und als fester Bestandteil im Klinikalltag integriert werden können [79]. Durch die Standardisierung der Testverfahren erreicht man außerdem eine

Vergleichbarkeit der gemessenen Ergebnisse sowie eine objektive Aussagekraft der Patienteninformationen [23, 117].

Der Demenztest ist ein zentrales Diagnostikum in der Demenzerkennung. Er sollte die Aufgabe erfüllen den Schweregrad des klinischen Symptoms und deren Typus zu ermitteln [78, 79, 114, 187].

Aufgrund dieser Anforderungen wird es immer notwendiger sich eines guten und vor allem schnellen diagnostischen Instruments zu bedienen.

Der Mini Mental State Examination (MMSE) [92] ist der älteste Screeningtest und bis heute als Standard anerkannt. Im Laufe der Zeit und mit zunehmenden klinischen Erfahrungen verschiedener Demenzformen wuchs die Erkenntnis über ungenügende Differenzierung des MMSE in der Einschätzung der Schwere und der Form der Demenz, was die Notwendigkeit der Entwicklung und Etablierung neuer Demenztests mit erweiterten kognitiven Aufgaben und breiterem Spektrum mentaler Fähigkeiten unabdingbar machte [40, 76, 79, 124].

Ein weiteres Kriterium ist die Testungsdauer. Je länger eine Testung andauert, desto deutlicher fluktuiert die Konzentration des Getesteten. Diese Tatsache beschränkt sich nicht nur auf Demenzpatienten, sondern gilt für jeden gesunden Menschen auch. Auf Grund einer erniedrigten Konzentrationsfähigkeit der Demenzkranken, erscheinen kurze, prägnante Testbatterien wesentlich sinnvoller, da sie den Patienten nicht ermüden und die aktuellen situationsabhängigen Fähigkeiten widerspiegeln. Durch diese kurzen Verfahren kann die Objektivität erhalten werden [79, 80, 117, 148].

Im Hinblick auf die ständig thematisierte Finanzierung des Gesundheitswesens liegt der kosten- und zeiteffiziente Einsatz von kurzen, prägnanten Testbatterien auf der Hand. Durch verminderten zeitlichen Aufwand bei der Diagnoseerhebung können solcherlei Elemente somit ohne erhebliche Mehrkosten in das System integriert und angewandt werden.

Unter diesen Voraussetzungen wurde auch der Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) ausgearbeitet. Er bietet ein kurzes sowie einfaches und für den klinischen Alltag praktikables kognitives Untersuchungswerkzeug. Der Test beinhaltet alle Elemente des MMSE und wurde durch weitere wichtige Bereiche, wie z.B. die frontal ausgeführten Fertigkeiten und visuell abhängigen Fähigkeiten, ergänzt.

In der Tat sollte die erste Version des ACE (2000) in der Aufdeckung von Demenzen sowie in der Differenzierung zwischen Alzheimerdemenz und Frontotemporalen Lobärdegeneration dem MMSE überlegen sein [13, 48, 105, 123].

Im Vergleich zu anderen, nach dem MMSE entwickelten, Demenztests, wie z.B. RBANS, ADAS-Cog, ist der ACE bei geringem Zeitaufwand und dennoch hoher Aussagekraft bei der Abdeckung multipler kognitiver Bereiche im klinischen Alltag breit einsetzbar [13, 40, 48, 123].

Diese Aussage wurde durch weitere praktische Anwendungen in Kliniken sowie im Bereich der Forschung erprobt und bestätigt. Aufgrund der neu gewonnenen internationalen Erfahrungen im englischsprachigen Raum wurden Änderungen an der Ursprungsversion vorgenommen, die zum derzeitigen ACE-R (R = Revised) führten.

Die Grundstruktur des ACE und die Unterteilung in fünf Abschnitte wurden beibehalten. Änderungen ergaben sich in den Anweisungen zur Bestimmung der Punktzahl sowie dem Einsetzen von individualisierten Test-Objekten [2, 3, 132].

Diese Test-Objekte variieren länder- und kulturspezifisch, z.B. die Frage im deutschen ACE-R „Wie heißt der jetzige Bundeskanzler“ wird im spanischen ACE-R durch die Frage „Nennen Sie den Namen des Papstes“ ersetzt [19, 58, 122, 142, 171].

Alles in allem ist der ACE-R ein klinisch praktischer Kompromiss zwischen dem kurzem MMSE und den längeren Testbatterien der neuropsychologischen Demenzdiagnostik (z.B. ADAS-Cog) [40, 105].

4 Demenzerkrankungen

Nach ICD-10-GM 2010, Kapitel V (F00-F99) ist der Begriff Demenz wie folgt definiert: Demenz (F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen [46].

Anhand der im ICD-10 aufgezählten gestörten Fertigkeiten erhält man bereits einen Überblick über die Vielfalt der dementiellen Störungen, bei denen eine Vielzahl von verschiedenen Alltagsabläufen beeinträchtigt sein können. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass jedes Demenzsyndrom für sich ein einzigartiges kognitives Leistungsprofil aufweist. In der Entwicklung der Demenzdiagnostik sollte zum Ziel genommen werden, demenzformspezifische Diagnostik, inklusive Tests, zu erarbeiten und anzuwenden, um zielsicher die Demenzformen zu differenzieren und den Betroffenen entsprechende therapeutische Maßnahmen zuzuführen.

Die häufigste Form der Demenz ist der Morbus Alzheimer. Sie macht etwa 50-70% aller Demenzerkrankungen aus [10, 85, 144, 159]. Die vaskuläre Demenz nimmt den zweiten Platz mit einem Anteil von 20-30% ein [55].

Gemischte Demenzen, die sowohl durch Alzheimer Demenz als auch durch vaskuläre Demenzen bedingt sind, werden mit 10-23% aller Demenzen angegeben. Die Gruppe der Frontotemporalen Lobärdegeneration beträgt 10% aller Demenzformen [32, 64] und weitere 13-25% belegen die Lewy-Körper-Demenzen [31].

Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich mit der Verbesserung der Diagnostik die statistischen Werte verändern werden.

Frauen zeigen ein leicht erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine Alzheimer Demenz gegenüber Männern, aber ein geringeres bei vaskulären Demenzen. Ferner scheint eine geringere Schulbildung (< 6 Jahre) das Demenzrisiko zu verdoppeln [88].

Im weiteren Kapitel werden die für das Validierungsverfahren relevanten Demenzformen näher vorgestellt, um differenzialdiagnostisch die Alzheimer Demenz, Frontotemporale Lobärdegeneration sowie Leichte Kognitive Störungen voneinander zu unterscheiden.

4.1 Alzheimer Demenz

Nach ICD-10-GM 2010, Kapitel V (F00) ist die Alzheimer-Krankheit eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neurologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.

Kraepelin [96] benannte 1913 erstmalig das von Alois Alzheimer (1906) [6] beschriebene klinische sowie histopathologische Krankheitsbild als „Alzheimer´sche Krankheit“. Sie zählt heutzutage zu der Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen und läuft klinisch mit Persönlichkeits- und Verhaltensänderungen sowie mit einem progressiven Abbau höherer kognitiver Hirnfunktionen ab [91].

Makroanatomisch zeigt sich die Alzheimer-Krankheit durch eine diffuse Atrophie der Großhirnrinde, wobei der temporo-parietale und frontale Kortex sowie die Hippokampusformation besonders in Mitleidenschaft gezogen werden [102, 192].

Histopathologisch sind extrazelluläre neuritische Plaques, die sich aus abnormen β -Amyloidablagerungen zusammensetzen und intrazellulären neurofibrillären Tangles, die überwiegend TAU-Proteinablagerungen entsprechen, erkennbar. Die neurofibrillären Tangles schreiten im Krankheitsverlauf vom transentorhinalen Kortex über das limbi-

sche System bis in den Neokortex voran [102]. Es finden ein Neuronen- und Synapsenverlust sowie ein Anstieg der Gliazellen statt.

Eine Erhöhung des TAU-Proteins und eine Erniedrigung des β -Amyloids sind im Liquor cerebrospinalis nachweisbar.

Die definitive Diagnose einer Alzheimer Demenz anhand von Plaques oder Tangles ist bis dato nur post mortem verifizierbar und kann dementsprechend nie mit letzter Sicherheit am Patienten diagnostiziert werden [91].

Apparativ kann im Elektroenzephalogramm (EEG) ein verlangsamter Grundrhythmus der Hirnströme abgeleitet und mittels Visuell evozierter Potenziale (VEP) eine Verlängerung der P300-Latenz beobachtet werden [121].

Anhand epidemiologischer Studien stellt das zunehmende Alter den größten Risikofaktor dar, wobei Frauen ein leicht höheres Erkrankungsrisiko gegenüber der männlichen Bevölkerung aufweisen [88]. Desweiteren konnte eine familiäre Häufung festgestellt werden, die das Risiko bei Verwandten eines Alzheimerpatienten ersten Grades um ein vierfaches erhöht und auf eine genetische Komponente hinweist [109, 127, 138]. Bis heute sind drei autosomal dominanten Mutationen (des Amyloid Vorläufers Protein APP auf Chromosom 21, des Presenilins 1 auf Chromosom 14, des Presenilins 2 auf Chromosom 1) bekannt, die für die früh beginnende Form des Alzheimer verantwortlich sind. Die familiäre Form stellt nur einen kleinen Anteil der Fälle dar [115, 140, 162]. Die Mehrheit tritt jedoch sporadisch auf, wobei eine Erhöhung des Apolipoprotein E (Apo-E) einen Risikofaktor aufzeigt. Apo-E ist ein wichtiges Protein, das auf Chromosom 19 kodiert wird und die zelluläre Aufnahme und den Abbau der Lipoproteine reguliert. Bestimmt wird der Apo-E Status durch die Allele $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$. Ein Erkrankungsrisiko tritt bei der Allelen-Konstellation $\epsilon 3/\epsilon 4$ und $\epsilon 4/\epsilon 4$ mit 2.5-facher, resp. 8-facher Erhöhung auf [33, 179].

Zu den weltweit angesehenen diagnostischen Kriterien der Alzheimer Demenz zählen diejenigen des DSM-IV (Diagnostisches und Statistisches Manual Mentaler Störungen)

[7], ICD-10 (International Klassifikation Psychischer Störungen) [185], NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) und der ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [126]. Alle Kriterienskalen fordern den Nachweis einer schleichenden Progredienz der Gedächtnisleistungsstörung sowie ein zusätzlichen Abfall einer weiteren höheren kognitiven Funktion, um die Diagnose der Alzheimer Demenz zu stellen. Ferner sind schleichende und kontinuierlich fortschreitende, zur Beeinträchtigung der alltäglichen Kompetenzen führende Defizite typisch. Ebenfalls wird vorausgesetzt, dass weitere zerebrale wie systemische Erkrankungen, die mit ebendiesen Symptomen einhergehen, ausgeschlossen sind.

Testverfahren zur selektiven Abgrenzung verschiedener Demenzformen benötigen das Wissen um die unterschiedlichen Symptome bzw. Ausfallserscheinungen, die den Hinweis auf die jeweilige Form erbringen.

Bei der Alzheimer Demenz stellen Gedächtnisdefizite das Kernsymptom dar [1, 90, 100, 125, 131]. Hauptsächlich ist das deklarative Gedächtnis, episodisch wie auch semantisch, betroffen. Der Verlust der Gedächtnisleistung beginnt schleichend und verläuft progredient [155, 193].

Das episodische Gedächtnis ist als erstes beeinträchtigt [151, 183, 184] und betrifft in der Regel verbale sowie nonverbale Leistungen [90]. Besonders ausgeprägte unterdurchschnittliche Ergebnisse erbrachten die Alzheimer-Patienten bei mittel- sowie längerfristigen Gedächtnisleistungen, die in verschiedenen neuropsychologischen Testverfahren in frühen Erkrankungsstadien aufgezeigt werden konnten. Als besonders sensitiv erwiesen sich Tests zum verzögerten Abrufen zuvor gelernter Informationen [183, 193]. Bereits nach kürzester Zeit konnten erlernte Informationen oder Ereignisse nicht erneut rekonstruiert werden, während Erinnerung an Kindheit und Jugend erhalten blieben. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung werden jedoch auch diese Erinnerung eingebüßt und sogar Namen von nahen Angehörigen wie Ehepartner, Kinder und Geschwister vergessen.

Im Gegensatz zum episodischen Gedächtnis, wie in verschiedenen Studien belegt, ist die unmittelbare Gedächtnisspanne für Zahlen, Wörter oder Buchstaben im Frühstadium der Krankheit erhalten [119, 149, 181] oder nur bedingt betroffen [35, 168].

Weitere wichtige Testelemente für die Untersuchung der semantischen Gedächtnisfunktionen sind Benennen, Generieren von Wortdefinitionen, Exekutive Funktionen sowie Bild-Bild-Matching-Aufgaben [70]. Das Gebiet der Semantik ist bei Morbus Alzheimer ebenfalls im Frühstadium betroffen und äußert sich im Alltag durch Wortfindungsstörungen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen Alzheimer-Patienten unterdurchschnittliche Leistungen auf, indem sie überwiegend sprachliche, meist semantisch-übergeordnete (z.B. Tier statt Kamel) und semantisch-assoziative Fehler (z.B. Ägypten statt Pyramide) [71], jedoch kaum perzeptuelle (Worterkennung unter eingeschränkten Wahrnehmungsbedingungen, z.B. Wortstammerngänzung: Ele_ _ _ _, Wortfragmentergänzung: E_e_a_ _, Anagramme lesen: Telanef - gesuchtes Wort: Elefant) Fehler begingen [120].

Bei Aufgaben zur verbalen Flüssigkeit wurden weniger Wörter produziert sowie eine überproportionale semantische Beeinträchtigung im Vergleich zur phonemischen Flüssigkeit im frühen Stadium beobachtet [15, 135, 136].

Weitere Schwierigkeiten bereitete das Abzeichnen von komplexen dreidimensionalen sowie auch zweidimensionalen Figuren [67]. Beim Kopieren von Objekten zeigte sich das sogenannte „Closing-in“ Phänomen, indem die Patienten in die bereits bestehende Figur hineinzeichneten, anstatt ihre eigene gezeichnete Figur neben dem Original zu vervollständigen [59].

Im Alltag äußern sich die Gedächtnisstörungen durch häufiges Wiederholen von Fragen oder Geschichten, Vergessen von Namen, Gesprächsinhalten, vereinbarten Terminen, Ereignissen vergangener Tage oder verordneten Medikamenten. Oft können begonnene Aufgaben nach einer Unterbrechung nicht erneut aufgenommen und fortgeführt werden, da sie schlichtweg vergessen wurden [193].

Die im Vordergrund stehenden Gedächtnisstörungen bilden jedoch nur einen Teil der Alzheimer Demenz ab und werden von zeitlicher wie örtlicher Desorientiertheit und Beeinträchtigung des abstrakten Denkens begleitet und im weiteren Erkrankungsverlauf durch Depressionen, emotionale Störungen, Motivationsverlust, Veränderungen des Sozialverhalten und die Verminderung der Kommunikationsfähigkeit auf stereotype verbale und geistige Äußerungen geprägt [60].

4.2 Frontotemporale Lobärdegeneration

Die Frontotemporale Lobärdegeneration ist eine seltenere Demenzform des fortschreitenden intellektuellen Abbaus, bei der nicht die Beeinträchtigung von Gedächtnis und Orientierungsfähigkeit im Vordergrund steht, sondern fortschreitende Veränderungen der Persönlichkeit, der Sprachfähigkeit, des Antriebs und der sozialen Verhaltensweisen [74, 143, 145, 155].

Die Frontotemporale Lobärdegeneration wurde erstmals um 1900 durch den Prager Neurologen Arnold Pick beschrieben. Dieser veröffentlichte eine Fallbeschreibung über früh verstorbene Schwachsinnige, die eine Atrophie des Stirn- oder Schläfenlappens, ohne arteriosklerotische oder Alzheimer-typische Befunde, aufzuweisen. Nachdem in den 20er Jahren weitere Fälle beschrieben wurden, erhielt das Krankheitsbild des begrenzten Nervenzelluntergangs seinen Namen, „Pick`sche Krankheit“ oder Morbus Pick, nach dem Erstbeschreiber [63, 66, 77, 143, 191].

Die Frontotemporale Demenz (FTD) ist eine von drei Untergruppen der Frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD). Die weiteren Gliederungen sind die semantische Demenz (SD) und die primär progressive Aphasie (PPA) und sind durch umschriebene, fortschreitende Degenerationen im frontotemporalen Kortex gekennzeichnet. Ihre Ätiologie ist bislang nicht geklärt. Aufgrund einer hohen familiären Häufung kann in einigen Fällen von einer genetischen Komponente ausgegangen werden [63, 74, 77, 141].

Epidemiologisch lassen sich in der Literatur keine präzisen Angaben zur Häufigkeit des Auftretens finden. Jedoch spiegeln Autopsiestudien einen FTLD-Anteil von 10-12% aller Demenzen wieder. Die Geschlechterverteilung ist gleichmäßig. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn beträgt 56 Jahre und weist eine Verlaufsdauer von 8 Jahren auf, wobei zu beachten ist, dass der Beginn der Krankheit schwierig zu bestimmen ist und die Schätzungen der Krankheitsdauer und deren Verlauf ungenau sind [43].

Die Prävalenz der Erkrankung wird mit 3,4/100.000 angenommen, es ist jedoch zu berücksichtigen, dass das Auftreten erster Symptome im Rückblick nicht objektiv zu bestimmen ist. Nur bei 5-10% der Patienten mit FTLD lässt sich ein Rückschluss durch die Familienanamnese ziehen, dass die Erkrankung autosomal dominant vererbt wird.

Nur bei 5-10% der Patienten mit FTLD lässt sich anhand der Familienanamnese ein Rückschluss auf eine autosomal dominante Vererbung der Erkrankung ziehen. Kinder betroffener Patienten haben somit ein Risiko von 50% an einer FTLD zu erkranken [8, 21, 43, 44].

Die Bildgebung in Form von cCT oder cMRT zeigt bei den meisten Patienten einen unspezifischen Nervenzellverlust mit reaktiver Gliavermehrung. Seltener ist eine scharf gegen die Umgebung abgegrenzte frontotemporale Atrophie mit hochgradigem Zelluntergang, schwerer Gliose sowie kugelförmigen intraneuronalen Einschlusskörpern und blasse aufgeblähte Nervenzellen zu sehen (Pick-Körper, Pick-Zellen) [63, 77, 143, 191].

Die Hauptmerkmale der FTD sind eine Veränderung der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens. Die Patienten sind enthemmt, zwanghaft, zeigen eine mentale Rigidität, perseveratives und stereotypes Verhalten und eine fehlende Krankheitseinsicht [32, 74, 143].

Die verschiedenen Formen der FTLD lassen sich vor allem im Frühstadium voneinander abgrenzen [83].

Die vielfältige klinische Symptomatik der Frontotemporalen Demenz hängt von der Lokalisation der betroffenen Hirnareale ab. Nach den klinischen Diagnosekriterien, die aus der Zusammenarbeit der Forschergruppen aus Lund (Schweden) und Manchester (England) hervorgingen, kennzeichnen folgende Symptome die Erkrankung [130]:

- Schleichender Beginn und
- Allmähliche Verschlechterung der Symptomatik,
- früh im Verlauf auftretende Persönlichkeitsveränderung mit Vergrößerung des Sozialverhaltens,
- eine Verflachung des Affekts sowie
- Verlust der Krankheitseinsicht.

Die sprachlichen Fähigkeiten nehmen bereits früh ab. Die linguistischen Fähigkeiten bleiben zunächst erhalten und erst allmählich tritt ein Verlust des Sprachantriebs auf. Im späteren Verlauf wird eine Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten bemerkbar. Weitere Symptome und deren Ausprägung variieren bei Patienten individuell [39, 47, 74, 128, 139, 143, 178].

Neary veröffentlichte 1998 eine Zusammenstellung der klinischen Merkmale der Frontotemporalen Demenz:

Erforderliche Merkmale zur Diagnoseerhebung
Schleichender Beginn mit allmählicher Verschlechterung
Früh im Verlauf auftretende Vergröberung des sozialen Verhaltens
Früh im Verlauf auftretende Veränderungen der Persönlichkeit
Früh im Verlauf auftretende Verflachung des Affekts
Frühzeitiger Verlust der Krankheitseinsicht

Tabelle 2: Erforderliche Merkmale zur Diagnoseerhebung
(Quelle: Neary et al, 1998)

Ausgeprägte Störungen der exekutiven Funktionen werden bei neuropsychologischen Testung beobachtet. In der Spontansprache kommt es zu Stereotypien, Perseverationen und Echolalien. Die Wahrnehmung, das Gedächtnis, die räumliche Fähigkeit und die Praxie sind wenig beeinträchtigt. Die Orientierung bleibt ebenfalls lange erhalten [63, 64, 74, 77].

Das Erscheinungsbild ist schwer zu erkennen, da ihre Hauptsymptome nicht-organischen psychischen Störungen ähneln, vor allem der Manie, der Zwangsstörung und der Schizophrenie, manchmal der Depression und der Persönlichkeitsstörung. Die Diagnose ist auch deswegen schwierig, weil sämtliche klinische Instrumente zur Erfassung von kognitiven Störungen, Alltagsbehinderungen und nicht-kognitiven Symptomen auf die prototypische Demenz der Alzheimer-Krankheit zugeschnitten sind und die Verhaltensveränderungen der Stirnhirnerkrankungen nur sehr unzureichend abbilden.

Ganz anders als bei den weiter verbreiteten Formen der Demenz gestalten sich auch die Probleme der Angehörigen und Bezugspersonen [62].

Die Diagnostik weist begrenzte Mittel auf, da die gängigen Testbatterien überwiegend eine Kombination von Bereichen der Orientierung und des Gedächtnis testen und somit für die Erfassung der FTLD wenig geeignet sind. Hingegen sollte bei der Erfassung einer FTLD das Augenmerk auf sprachliche und exekutive Funktionen, Abstraktionsvermögen, planvolles Handeln, Problemlöseverhalten und geistige Flexibilität gerichtet werden [63, 66, 74, 77, 112, 139, 145, 156].

Strukturelle und funktionelle Neurobildgebungen könnten eine Hilfe zur Diagnosestellung darstellen, indem sie Atrophien, verminderte Bluthirnflüsse oder reduzierte Glucosemetabolismen der frontalen oder temporalen Areale darstellen [66, 108, 129].

4.3 Leichte kognitive Störungen

Als leichte kognitive Störungen werden erworbene Zustände mit einer Minderung von Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit oder Denkvermögen bezeichnet, die den Grad der Demenz noch nicht erreichen [5, 101, 104]. Sie beeinträchtigen den Alltagsablauf nur leicht, können aber zu einer Demenz fortschreiten [97, 98, 99].

Die leichte kognitive Störung und ihre Synonyme sind in den verschiedenen Diagnostiksystemen (DSM-IV, ICD-10, Canadian Study of Health and Aging) hinsichtlich der subjektiven Beschwerden, Art der betroffenen kognitiven Bereiche, Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivitäten und Nachweisnotwendigkeit eines ursächlichen Faktors unterschiedlich definiert (siehe Tabelle 4).

Merkmal	DSM-IV „Leichte neurokognitive Störungen“	ICD-10 „leichte kognitive Störungen“	Mayo-Klinik „Leichte kognitive Störungen“	Canadian Study of Health and Aging „Kognitiv eingeschränkt nicht dement“
Subjective Beschwerden	Bericht über kognitive Störungen entweder des Patienten oder einer Bezugsperson	Bericht über kognitive Störungen entweder des Patienten oder einer Bezugsperson	Klagen über Gedächtnisstörungen	Keine Festlegung
Bestätigung durch Bezugsperson			Kognitive Leistungsminderung soll möglichst durch Bezugsperson bestätigt werden	Keine Festlegung
Minstdauer	2 Wochen	2Wochen	Keine Festlegung	Keine Festlegung
Minderung gegenüber bisherigem Leistungsniveau	Ja	Keine Festlegung	Keine Festlegung	Keine Festlegung
Kognitiver Status	Beeinträchtigung in mind. zwei der folgenden Bereiche: 1. Gedächtnis 2. Exekutivfunktion 3. Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung 4. Perzeptorische Fähigkeiten 5. Sprache	Schwierigkeiten auf mind. einem der folgenden Gebiete: 1. Gedächtnis 2. Exekutivfunktion 3. Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung 4. Perzeptorische Fähigkeiten 5. Sprache	Gedächtnisstörungen im Vergleich zu gesunden Personen mit gleichem Alter und Ausbildungsniveau, anderweitig normale kognitive Funktionen: 1. Gedächtnis 2. Aufmerksamkeit 3. Denkvermögen 4. Visuell-räumliche Fähigkeiten 5. Sprache	Kognitive Leistungen unter dem Altersdurchschnitt in mind. einem Bereich

Gedächtnisstörungen obligat	Nein	Nein	Ja	Nein
Ätiologischer Faktor	Nachweis eines ursächlichen neurologischen oder medizinischen Krankheitsfaktors	Nachweis und/ oder Anamnese einer zerebralen oder systemischen Krankheit, die als Ursache in Frage kommt	Keine Festlegung	Keine Festlegung
Objektivierung durch psychometrische Tests	Ja	Ja	Nicht vorgeschrieben	Ja
Alltagsfunktionen	Die kognitiven Defizite führen zu deutlichem Leiden oder sozialen/ beruflicher Beeinträchtigung	Keine Festlegung	Alltagsbewältigung intakt	Keine Festlegung
Ausschluss	Delir, Demenz, amnestische Störung, andere psychische Störung	Delir, Demenz, organisches amnestisches Syndrom, andere Ursachen	Demenz	Demenz

Tabelle 3: Diagnostische Kriterien für die leichten kognitiven Störungen
(Quelle: Kurz et al, 2004)

Abhängig von den unterschiedlichen Bewertungskriterien in den Definitionen der leichten kognitiven Störungen ergeben sich auch sehr unterschiedliche Angaben in der Prävalenz.

In der Canadian Study of Health and Aging wurde für das Syndrom eines leicht kognitiv eingeschränkten, aber nicht demenziellen Krankheitsbildes eine Prävalenz von 17% festgestellt [61, 104].

Die Italian Longitudinal Study on Aging berechnete eine Prävalenzrate von 10,7% [42, 104]. Demenzsyndrome wurden in beiden Studien mit einer Prävalenz von 8% und

5,5% festgestellt, wobei die Prävalenz der leichten kognitiven Störungen im Alter doppelt so hoch ist wie die der Demenz [11].

Nach einer Studie haben etwa 22,2% der über 70-Jährigen eine leichte kognitive Störung ohne Demenz. Etwa 11,7% der Patienten mit leichten kognitiven Störungen entwickeln jährlich eine Demenz. Subtypen mit bestehenden prodromalen Alzheimersymptomen gehen mit bis zu 20% pro Jahr in eine Demenz über. Menschen mit einer leichten kognitiven Störung haben zudem eine im Vergleich zur Altersnorm verkürzte Lebenserwartung [154].

Die Prävalenz der leichten kognitiven Beeinträchtigungen wird von 13,5% bis 98% angegeben [107]. Sinnvoll ist daher die Interpretation der Angaben unter Berücksichtigung der jeweiligen diagnostischen Konzepte und methodischen Besonderheiten der Studien. Hinsichtlich möglicher Stichprobeneffekte sind Gruppen aus Inanspruchnahmepopulationen bzw. der Allgemeinbevölkerung zu unterscheiden. Tatsächlich erbrachte eine Metaanalyse höhere Konversionsraten der leichten kognitiven Beeinträchtigung zur manifesten Alzheimer Demenz bei Inanspruchnahmepopulationen [27].

Eine leichte kognitive Störung ist ein Zwischenzustand zwischen Altersvergesslichkeit und Demenz. Darunter versteht man verschiedene Störungen der kognitiven Fähigkeiten in Form von schleichend einsetzenden Gedächtnisstörungen, die sich durch Vergessen von Terminen oder Verlegen von Gegenständen äußern. Ferner bestehen Lernschwierigkeiten, Konzentrationsstörungen und eine verminderte Fähigkeit, sich längere Zeit auf eine Aufgabe zu konzentrieren. Die entsprechenden Beeinträchtigungen gehen über die Leistungsabnahme, die im Alter normal ist, hinaus. Einige Patienten berichten über Wortfindungsstörungen, Reizbarkeit und Stimmungs labilität. Durch die Befragung der Bezugspersonen werden Auffälligkeiten der Gedächtnisleistungen bemerkt. Ferner werden im zeitlichen Vergleich eine verminderte Aufmerksamkeit, sowie der Verlust der Fähigkeit mehrere Aufgaben gleichzeitig zu erfüllen oder die gänzlichen Meidung anspruchsvoller Aufgaben, beschrieben [104, 111].

In Gedächtnistests können Leistungseinbußen nachgewiesen werden, ohne dass mehrere Bereiche, wie zum Beispiel die Orientierung, die Lern- und Urteilsfähigkeit oder alltäg-

liche Aktivitäten erheblich beeinträchtigt werden. Die Ergebnisse liegen unterhalb der Altersnorm, erfüllen jedoch nicht die Kriterien für die Diagnose einer Demenz. Der klinische Demenztest ist nicht optimal zur Differenzierung einer LKS geeignet, da bei etwa einem Viertel der Betroffenen die Ergebnisse im Streubereich der jeweiligen Altersgruppe liegen. Der durchschnittliche Summenwert im MMSE beträgt 27 von 30 Punkten [104, 111].

In den letzten Jahren nimmt das Interesse an LKS stetig zu, da das morphologische Erscheinungsbild Merkmale einer Alzheimer-Demenz aufweist [14, 34, 36, 94, 104, 107, 165] und als Prädemenzstadium der Alzheimer-Krankheit aufgefasst werden kann [54, 116].

Eine Katamnese studie verfolgte die Entwicklung von 100 LKS Patienten. Im mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 19 Monaten verschlechterten sich 45% der Patienten zu einer Demenz, bei 10% kristallisierten sich unerkannte Ursachen der Gedächtnisstörungen heraus [163]. Im Durchschnitt schreiten 10 – 23% pro Jahr zu einer Demenz fort [24, 38, 41, 51, 93, 104, 137, 152, 153, 161, 175, 180]. Nach einem Zeitraum von 6 Jahren entwickeln ca. 80% der LKS- Patienten eine Demenz [150].

Patienten mit einer leichten kognitiven Störung stellen eine Risikogruppe für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz dar [72], es ist jedoch nicht zwingend eine Vorstufe der Demenz [110, 147, 148].

Petersen und Kollegen stellten 1999 Kriterien für die Diagnose eines „mild cognitive impairment“ (MCI) auf und etablierten somit den Begriff des „mild cognitive impairment“ (MCI). 2004 erarbeiteten Winblad et al. Eine neue Empfehlung zur Diagnosestellung der MCI (Tabelle 4) [188].

Empfehlung für die Hauptkriterien zur Diagnose einer MCI (Mild Cognitive Impairment) nach Winblad et al.
Nicht normal, nicht dement (DSM IV, ICD 10)
Kognitiver Verfall <ul style="list-style-type: none">- Patient und/ oder Betreuer berichten und eine Beeinträchtigung ist anhand von objektiven kognitiven Aufgaben erkennbar- Beweis des Abfalls von objektiven kognitiven Aufgaben im Laufe der Zeit
Erhalten grundlegender Aktivitäten des täglichen Lebens/ minimale Beeinträchtigung bei komplexen Tätigkeiten

Tabelle 4: MCI Diagnosekriterien nach Winblad et al. 2004
(Quelle: Winblad et al, 2004)

Die Diagnostik wird primär durch Testbatterien durchgeführt, die für LKS unterschiedliche Eignung besitzen. Der MMSE besitzt nur eine geringe Sensitivität [57, 103, 148], der Uhren-Test hingegen zeigt höhere Empfindlichkeit bei noch ausreichender Spezifität [29, 104]. Als besonders geeignet im klinischen Alltag erwies sich der verzögerte Abruf der Wortliste, ein Subtest des CERAD-NP, um Patienten mit sehr leichtgradigen Alzheimer-Krankheiten (MMSE >23 Punkte) von kognitiv gesunden Probanden zu unterscheiden [183]. Weitere Erfolge zur Detektion von LKS scheint der CVLT zu ermöglichen, indem er eine höhere Sensitivität aufweist [87]. Der DemTect wies eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 92% bei dem Screening von LKS auf [148].

Ein einmaliges Ergebnis einer der Testbatterien stellt noch keinen eindeutigen Nachweis einer LKS dar und muss durch Wiederholungen bestätigt werden. Das Ergebnis kann durch Tagesform abhängige Zustände, Seh- oder Hörminderung, fehlende Sprachkompetenzen, Bildungsstand, Nervosität oder Ermüdung beeinflusst werden. Sinnvoll sind Wiederholungsuntersuchungen in Abständen von 6 – 12 Monaten, um den Verlauf sowie die Progredienz zu dokumentieren [104].

Die Ursachenabklärung wird mittels apparativer Verfahren wie das MRT, 18F-FDR-PET oder das T-Protein und B-Amyloid im Liquor vorgenommen, die unter anderem zum Ausschluss einer neurodegenerativen Erkrankung eingesetzt werden.

In der MRT können bei LKS eine Atrophie des medialen Temporallappens und der Hippokampusregion nachgewiesen werden [82]. Die Volumenabnahme des Hippokampus beträgt bei LKS 9-15% im Vergleich zu gesunden Probanden [189]. Die momentanen Untersuchungsverfahren bieten jedoch noch ein relativ unzureichendes Spektrum, um anhand dieser eine eindeutige Diagnose stellen zu können, und werden somit nicht als Kriterien zur Diagnoseerhebung gefordert.

5 Material und Methoden

Zur Validierung wurde der ACE-R aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt und die Untersuchungsinstrumente der deutschen Sprache angepasst. Der Autor der Originalfassung unterstützte uns dabei.

Es wurden unabhängige externe Übersetzungen angefertigt, Tests zu Namen- und Adresserinnerung, Wiedererkennung, retrogrades Gedächtnis sowie Wortwiederholungen dem Deutschen angepasst. In Anlehnung an die Originalkriterien wurde die deutsche Adresse aus gewöhnlichen Straßennamen und wenig bekannten Städten zusammengefügt, um eine assoziative Erinnerung an bekannte Städte zu vermeiden. Beim Test des retrograden Gedächtnisses wurde anstatt des derzeitigen und vorherigen Premierministers der derzeitige und vorherige Bundeskanzler eingefügt. Die Wörter für den Test des Nachsprechens wurden anhand ihrer langsamen Redegeschwindigkeit, Länge und dem Schwierigkeitsgrad der Aussprache gewählt, wobei dieselben Auswahlkriterien beim englischen ACE-R verwendet worden waren.

Nach der Übersetzung ins Deutsche wurde eine erneute Rückübersetzung ins Englische durch einen Übersetzer der Universität von Cambridge veranlasst, um die Übereinstimmung des deutschen Tests gegenüber dem Englischen zu überprüfen. Es ergab sich, ausgenommen der ins Deutsche angepassten Punkte, eine zum englischen Original vergleichbare Rückübersetzung [3].

Das Bewertungssystem wurde unverändert belassen und die Durchführungszeit von 15-20 Minuten konnte, wie bei der englischen Version, beibehalten werden.

Die Validierung der deutschen Fassung des ACE-R wurde an den Universitätskliniken

- Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München
- Klinik für Neurologie der Ludwig-Maximilian-Universität München
- Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

durchgeführt. Durch diese Aufteilung bestand die Möglichkeit in einem zeitökonomischen Rahmen viele Patienten, bei denen eine umfangreiche Diagnostik durchgeführt und die Diagnose einer AD, FTLD oder LKS gestellt worden war, zu testen.

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden die Stichproben der Validierungsstudie beschrieben. Sie werden in eine Kontrollgruppe von gesunden Probanden und Patienten unterteilt, die von den oben genannten Institutionen getestet wurden. Desweiteren schließen sich die Untersuchungsinstrumente sowie das Vorgehen bei der Datenerhebung an. Zuletzt werden die für die Datenauswertung verwendeten statistischen Verfahren dargelegt.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg überprüft und zugelassen.

5.1 Stichprobe

Die Stichprobe der Patienten setzt sich aus 153 Patienten und 76 kognitiv normalen Probanden (Kontrollgruppe) zusammen. In diesem Kapitel wird auf Ein- sowie Ausschlusskriterien der Testpersonen eingegangen.

5.1.1 Patientengruppe

Die Patientengruppe bestand aus drei Krankheitsgruppen, die sich aus 56 AD Patienten, 75 LKS Patienten und 22 FTLD Patienten zusammensetzten.

Voraussetzung zur weiteren Diagnoseerhebung waren gute Deutschkenntnisse sowie ein adäquates Hör- wie Sehvermögen. Ausgleichs mit Hilfe von Hörgeräten oder Brillen waren möglich.

Die Diagnose wurde anhand von Eigen- sowie Fremdanamnese der Angehörigen oder Betreuer gestellt, sowie durch eine medizinische, neurologische und psychiatrische Untersuchung, Laboranalysen und einer Bildgebung in Form eines CT oder MRT erhärtet. Der diagnostische Nachweis wurde basierend auf der etablierten deutschen Testbatterie (CERAD-NAB), die den MMSE beinhaltet, erbracht [53, 174]. Die weitere neuropsychologische Untersuchung bestand aus einem Fragebogen zur Einschätzung der Alltagsfähigkeit anhand des Bayer Activities of Daily Living (Bayer ADL) [49, 52, 69, 113, 160], des Trail Making Test [157] und des Neuropsychiatric Inventory (NPI) [37]. Die

identischen Anteile des MMSE im ACE-R wurden bei der Testung nicht wiederholt, um ein Lerneffekt zu vermeiden. Zur Diagnosestellung einer Demenz wurde auf das ICD-10 zurückgegriffen, welches sich an der klinischen Symptomatik orientiert [46].

Der MMSE ist ein nachgewiesenes und anerkanntes Verfahren zur Demenzdiagnostik [95]. Die Diagnoseerhebung basierte bei AD auf dem National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA [126]), bei LKS auf der International Working Group on Mild Cognitive Impairment [188] und bei FTLD auf den Lund-Manchester Kriterien [141].

Um zu garantieren, dass Patienten mit signifikanten funktionellen Beeinträchtigungen, die die Schwelle zur mittelschweren Demenz überschritten, erkannt wurden, wurde eine Selektionsgrenze im MMSE festgesetzt, die Patienten mit <15 Punkte ausschloss [95]. Diese Regelung ermöglichte die Abgrenzung der mittelschweren zur leichtgradigen Demenz im Voraus.

5.1.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus 76 Probanden, die der deutschen Sprache mächtig sein mussten, und sowohl auditiv wie visuell keine unausgeglichenen Beeinträchtigungen aufwiesen.

Das Alter der Patienten wurde im gleichen Spektrum wie das der Erkrankten gewählt, um Vergleichbarkeit gewährleisten zu können.

Die Kontrollgruppe setzte sich aus Ehepartnern bzw. Freunden der Patienten, die klinisch-neuropsychologisch normale kognitive Eigenschaften aufwiesen, zusammen. Ebenfalls wurde ein Bayer ADL [49, 52, 69, 113, 160] zur Überprüfung der alltäglichen Selbständigkeit durchgeführt. Als Einschlusskriterium musste ein MMSE-Score von mind. 28 Punkten erbracht werden.

Vorbestehende Erkrankungen mit ernsthaften medizinischen, psychischen oder neurologischen Auffälligkeiten (z.B. Depressionen, Schizophrenie, Anfallserkrankungen, Kopf-

verletzungen), die sich auf die Leistung des zentralen Nervensystems und dessen kognitive Fähigkeiten auswirken könnten, genauso wie Patienten mit gemischten Demenzen oder Demenzen unspezifischer Ursache, wurden ausgeschlossen.

5.2 Untersuchungsinstrumente

Die Grundlage der Validierung bestand aus dem ACE-R und den darin beinhalteten Aufgaben des MMSE. In diesem Abschnitt werden die unterschiedlichen Aufgabenstellungen des Tests vorgestellt.

5.2.1 Mini Mental State Examination (MMSE)

Der Mini Mental State Examination (MMSE, MMST, Mini-Mental) ist der am meisten genutzte Test zur Erfassung des kognitiven Status. Der MMSE ist ein Fragebogen, der zur Beurteilung des Vorliegens von demenziellen Erkrankungen eingesetzt wird [28, 86, 103, 166, 173, 176]. Er wurde 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt und hat sich seither alleine sowie als Bestandteil weiterer Testbatterien (z.B. CERAD [174], ACE-R [132]) in Klinik, Praxis und wissenschaftlichen Studien etabliert. Er erwies sich als zuverlässiges Hilfsmittel zur Erstbeurteilung von Patienten mit Demenzen sowie zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung.

Der Aufbau des Tests gestaltet sich aus Aufgaben, die die Bereiche

- Zeitliche und örtliche Orientierung (10 Punkte)
- Merk- und Erinnerungsfähigkeit (6 Punkte)
- Aufmerksamkeit und Flexibilität (5 Punkte)
- Sprache (3 Punkte)
- Befolgen von Anweisungen (3 Punkte)
- Lesen, Schreiben, Nachzeichnen (je 1 Punkt)

abdecken [53]. Die Testdauer beträgt zwischen 5 und 10 Minuten und ist von kognitiv unbeeinträchtigten Personen problemlos zu meistern. Die Auswertung der Aufgaben

erfolgt durch addieren der erreichten Teilpunkte und wird anhand der von 0 – 30 reichenden Skala vorgenommen und interpretiert [9, 16, 53].

27-23 Punkte	leichte kognitive Störung
< 23 Punkte	Demenzverdacht
17-10 Punkte	mittelschwere Demenz
< 10 Punkte	schwere Demenz

Kontinuierliche Verschlechterungen mit Abnahme des MMSE-Scores von 3 – 4 Punkten pro Jahr erhärten z.B. den Verdacht einer Alzheimer Demenz. Die Grenzwerte sollten nicht als absolut angesehen werden, sondern als Richtlinie dienen, die individuell und vor allem altersabhängig bewertet werden müssen [56].

Ohne Ergänzung durch andere Tests weist der MMSE eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität auf und ermöglicht auch nicht die selektive Abgrenzung verschiedener Demenzarten voneinander, sodass das Heranziehen weiterer neuropsychologischer Untersuchungen empfehlenswert ist. Er eignet sich somit hervorragend, um zwischen gesunden und deutlich beeinträchtigten Demenzpatienten zu selektieren, erzielt jedoch nur unzureichende bis pseudonegative Ergebnisse bei milden Erscheinungsformen, beginnender Demenz oder bei Patienten mit hohem Ausgangsniveau (z.B. mit langen anspruchsvollen Ausbildungen) [103, 118, 172, 173].

5.2.2 Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R)

Der ACE-R ist ein kurzer Test zur Überprüfung von kognitiven Leistungen. Er wurde mit der Zielsetzung der Aufdeckung von Demenzen konzipiert und bereits aus dem Englischen in mehrere Sprachen übersetzt [19, 20, 58, 106, 122, 142, 171]. Desweiteren kann der ACE-R zwischen AD und FTLD differenzieren [3, 105, 123, 158, 171].

Die Testbatterie des ACE-R benötigt keine weiteren Materialien wie z.B. Bildhefte oder Gegenstände. Die Durchführung nimmt ca. 15 Minuten in Anspruch und besteht aus 24 Aufgaben, die in fünf Aufgabengebiete eingeteilt sind [5, 12, 40, 132, 190]:

- Aufmerksamkeit und Orientierung,

- Gedächtnis,
- Verbale Flüssigkeit,
- Sprache und
- Visuell - räumliche Orientierung.

Die maximal erreichbare Punktzahl ist 100 Punkte und setzt sich aus Aufgaben des MMSE und neuen Aufgaben zusammen [13, 48].

Nachfolgend die Gliederung der fünf Aufgabengebiete:

- Aufmerksamkeit und Orientierung

Dieses Aufgabenfeld setzt sich ausschließlich aus Aufgaben des MMSE zusammen. Diese beinhalten die Bereiche räumliche und zeitliche Orientierung, Wahrnehmen und Wiederholen von drei Wörtern sowie Aufmerksamkeit und Konzentration in Form von fortlaufender Subtraktion bzw. das Rückwärtsbuchstabieren eines Wortes.

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 18 Punkte.

- Gedächtnis

Die Gedächtnistestung des ACE reicht weit über das Niveau des MMSE hinaus, da nur das Wiederholen der drei im Voraus genannten Worte gleich ist. Dem Patienten wird ein Name und eine Adresse einer fiktiven Person (Martin Matzke, Frauenstraße 24, Spremberg, Brandenburg) vorgelesen, die drei Mal wiederholt und ca. 10 Minuten später, am Ende des Testes erneut abgefragt wird. Wenn die Daten nach diesen 10 Minuten nicht benannt werden können, werden der Testperson drei Alternativen als Hilfestellung genannt, unter denen gewählt werden kann. Dieser Abschnitt beinhaltet den Bereich zur Testung des semantischen Altgedächtnisses in Form von Fragestellungen über das Benennen des aktuellen Bundeskanzlers, dessen Vorgänger, des derzeitigen Präsidenten der USA sowie eines ermordeten Präsidenten der USA.

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 26 Punkte.

- Verbale Flüssigkeit

Dieser Abschnitt testet zwei Bereiche der verbalen Flüssigkeit. In der ersten Aufgabenstellung wird die Flüssigkeit im Umgang mit Buchstaben getestet, wobei der Patient 60 Sekunden Zeit erhält, um möglichst viele Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „P“ zu benennen. Namen und Städtenamen sind ausgeschlossen.

Der zweite Themenbereich bezieht sich auf die kategoriale Flüssigkeit und somit das Benennen von möglichst vielen Tieren in weiteren 60 Sekunden. Der Anfangsbuchstabe der Tiere spielt dabei keine Rolle.

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 14 Punkte.

- Sprache

Der Sprachteil bildet $\frac{1}{4}$ der Gesamtpunktzahl des ACE und beinhaltet Aufgabenstellungen aus dem MMSE und setzt sich aus insgesamt 9 Aufgaben zusammen. Das erste Feld deckt das Sprachverständnis ab, in dem der Patient nach Anweisung ein Blatt Papier mit aufgeschriebenem Satz vorgelegt bekommt, diesen laut vorlesen muss und die Aufforderung darauf durchführen soll. Die zweite Aufgabe beinhaltet einen dreistufigen Auftrag: ein Blatt Papier mit der rechten Hand entgegen zu nehmen, es mit beiden Händen in der Mitte zu falten und danach auf den Boden abzulegen. Jede richtig durchgeführte Handlung wird mit einem Punkt bewertet.

Im nächsten Schritt wird die Schreibfähigkeit überprüft, wobei ein beliebiger Satz in ein freies Feld geschrieben werden soll. Bewertet werden das richtige Einsätzen von Verb und Subjekt in den Kontext und der Sinn des Satzes.

Daraufhin kommen mehrere Wörter sowie kleine Sätze zum Nachsprechen an die Reihe, gefolgt von 12 Bildern (z.B. Bleistift, Kamel, Krone) die der Patient benennt und vier Fragen zu diesen Bildern beantwortet. Als letzte Aufgabenstellung in diesem Bereich liest der Proband fünf Wörter laut vor.

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 26 Punkte.

- Visuell - räumliche Orientierung

Der Proband wird aufgefordert zwei sich überlappende Fünfecke und einen dreidimensionalen Würfel abzuzeichnen, sowie eine Uhr mit Ziffernblatt und der Uhrzeit „Zehn nach Fünf“ zu zeichnen [164]. Als Nächstes wird ein viergeteiltes Blatt gezeigt, in dessen Felder unterschiedliche Anzahlen von Punkten angeordnet sind. Der Patient wird aufgefordert diese zu zählen, ohne eine Zeigehilfe zu benutzen.

Daraufhin liest der Patient auf einem separaten Aufgabenblatt vier Buchstaben vor, die durch ein Kästchenmuster erschwert wahrnehmbar sind.

Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 16 Punkte.

Aufgabenbereiche (Punkte)	MMSE	ACE-R Erweiterungen
Orientierung (10)	10/10	-
Kurzzeitgedächtnis und Enkodierung (3)	3/3	-
Aufmerksamkeit und Konzentration (5)	5/5	-
Gedächtnis – Abruf (3)	3/3	-
Gedächtnis – Neugedächtnis (7)	-	7/7
Gedächtnis – Semantisches Altgedächtnis (4)	-	4/4
Wortflüssigkeit (14)	-	14/14
Sprache – Sprachverständnis (4)	4/4	-
Sprache – Schreiben (1)	1/1	-
Sprache – Nachsprechen (4)	1/4	3/4
Sprache – Benennen (12)	2/12	10/12
Sprache – Sprachverständnis (4)	-	4/4
Sprache – Lesen (1)	-	1/1
Visuell-räumliche Fähigkeiten (8)	1/8	7/8
Wahrnehmungsleistung (8)	-	8/8
Gedächtnis – Abruf (7)	-	7/7
Gedächtnis – Wiedererkennen (5)	-	5/5

Tabelle 5: Zusammensetzung der Aufgabenbereiche im ACE-R

5.3 Statistische Verfahren

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Statistik Programmes PASW Statistics 17.0 für Windows (SPSS, Chicago IL) durchgeführt.

Die statistischen Vergleiche zwischen den unterschiedlichen diagnostischen Gruppen und den demographischen Daten erfolgten mittels One way Analysis of Variance und wurden anhand der MMSE Ergebnisse sowie der Teilkomponenten und der Komplettwerte des ACE-R dargestellt.

Beinhaltet ein Versuch mehr als zwei Gruppen, wie im vorliegenden Fall, kann ein einfacher t-Test zum Vergleich der Mittelwerte nur schlecht angewandt werden, da die Gefahr bestünde, dass man bei vielen Vergleichen zu einem gemeinsamen α falsche Signifikanzen findet. In solchen Fällen bedient man sich multipler Mittelwertvergleiche, die ein korrektes vielfaches Testen erlauben und trotz dessen nicht zu Fehlentscheidungen führen. Die Methode nach Bonferroni (Bonferroni-Test oder -Korrektur) passt das Signifikanzniveau α an [68, 182].

Unterschiede in nominalskalierten Daten wurden mit dem Chi²-Test getestet. Der Chi²-Test überprüft die Nullhypothese, dass in einer Kreuztabelle die Zeilen- und Spaltenvariable sich nicht gegenseitig beeinflussen und somit unabhängig voneinander sind. Somit können Unterschiedshypothesen überprüft werden. Ziel ist es, einen Unterschied zwischen zwei oder mehreren Gruppen im Hinblick auf ein bestimmtes Merkmal nachzuweisen. Besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen, so sind Zeilen- und Spaltenvariable abhängig voneinander [68, 182].

Falls Differenzen mit statistischer Signifikanz auftraten, wurde eine lineare Regression erstellt, um mögliche Zusammenhänge zwischen der demographischen Variable, welche sich zwischen den Diagnosegruppen signifikant unterscheidet, und der Leistung der ACE-R Probanden zu eruieren.

Als ersten Schritt der Prüfung der Validität des ACE-R und des MMSE wurde eine logistische Regressionsanalyse zur Prüfung der diagnostischen Sensitivität erstellt, um die Eignung der beiden Verfahren (ACE-R und MMSE-Werte) zur Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und Patienten zu überprüfen. Die ACE-R und MMSE-Werte wurden als erklärende Variablen und die klinischen Diagnosen als Ergebnisgrößen aufgetragen. Im Fall von signifikant höher auftretenden Nutzwertanalysen wurde die Exaktheit des ACE-R in ihrer Urteilsfähigkeit zwischen kognitiv gesunden Probanden und Patienten im Vergleich zum MMSE gesetzt. Um herauszufinden, welche Komponente des ACE-R zur höheren Diagnosesicherheit beitrug, wurde eine logistische Regressionsanalyse angefertigt.

Um die Nützlichkeit des ACE-R sowie des MMSE in Bezug auf die Diagnosestellung einer AD, LKS, und FTLD zu ermitteln, wurde als zweiter Schritt eine Receiver Operator Curve (ROC) angelegt. Eine ROC Kurve charakterisiert die Verteilung der Testwerte in einer Studienstichprobe und quantifiziert, wie genau ein Test zwischen zwei Gruppen, im vorliegenden Fall zwischen Patienten und Kontrollgruppe, unterscheiden kann. Zu diesem Zweck werden bei der ROC Kurvenberechnung die Testwerte der gesamten Stichprobe der Größe nach geordnet und von jeweils zwei benachbarten Testwerten wird der Mittelwert gebildet. Zu jedem dieser Mittelwerte wird die korrespondierende Sensitivität (Anteil exakt klassifizierter Patienten) und Spezifität (Anteil exakt klassifizierter Kontrollpersonen) berechnet. Die ROC Kurve ist somit eine Graphik, in der zu jedem Wert jeweils die Sensitivität gegen 1-Spezifität aufgetragen wird. Das statistische Maß, das bei der ROC Kurvenberechnung ermittelt wird, ist die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC). Sie stellt ein Maß der diagnostischen Diskriminationsfähigkeit eines Tests dar. Somit spiegelt sie die Wahrscheinlichkeit wider, mit der ein Patient einen schlechteren Testwert aufweist im Vergleich zu einer Kontrollperson, wenn aus den Populationen, d.h. der Patientengruppe und der Kontrollgruppe, zufällig je eine Person gezogen wird. Eine AUC von 1 entspräche somit einer einwandfreien Diskriminationsfähigkeit, eine AUC von 0.5 würde hingegen darauf deuten, dass ein Test beliebig zwischen Gesunden und Kranken trennt und somit keine diagnostische Relevanz darstellt [68, 182].

Mit Hilfe der ROC Kurve wurde für die ACE-R Variablen ein Cut-Off-Wert bestimmt, der zwischen zwei Testergebnissen (Kontrollgruppe, Demenzpatienten nach ätiologisch klinischer Diagnose trennt) unterscheidet und damit einen Patienten einer der zwei un-

tersuchten Demenzformen (z.B. AD vs. Gesund) zuordnet. Dabei ist zu beachten, dass ein Überlappungsbereich, in dem, je nach Lage des Cut-Off-Punktes, Patienten als falsch positiv oder falsch negativ eingestuft werden können, besteht. Aus diesem Grund ist die Wahl des Cut-Off-Wertes sorgfältig zu bestimmen.

Die Berechnung des p-Wertes wurde ebenfalls hinzugezogen, um die statistische Signifikanz des Testes darzustellen. Der p-Wert zeigt die Wahrscheinlichkeit an, dass unter der Annahme, die Nullhypothese sei wahr, die Teststatistik den beobachteten oder einen extremeren Wert annimmt. Wenn diese Wahrscheinlichkeit klein ist, so spricht dieses Ergebnis gegen die Nullhypothese (H_0) und demonstriert Evidenz für die Richtigkeit der Alternativhypothese. Die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau α) wurde mit $\alpha = 0.05$ festgelegt. Ist der p-Wert kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau, so liegt eine statistische Signifikanz zum Niveau α vor [17].

6 Ergebnisse

Die Ergebnisse der gegenwärtigen Validierungsstudie des ACE-R basieren auf dem Patientengut von 56 Patienten mit leichter AD-, 75 LKS- und 22 leichte FTLD-Patienten (14 davon mit der Variante der frontalen Beteiligung und 8 der Sprachvariante) sowie 76 geistig gesunden Probanden als Kontrollgruppe. In Tabelle 6 sind die demografischen Daten aller vier Gruppen sowie die Gesamt- und Teilpunktwerte des MMSE und des ACE-R aufgeschlüsselt. Es bestanden keine statistischen Differenzen bezüglich Alter und Ausbildungsjahre zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Lediglich die LKS-Gruppe verfügte über deutlich mehr weibliche Patienten als die Kontrollgruppe bei einem Chi²-Test von $p = 0.015$.

Zur Erstellung der linearen Regressionsanalyse wurden die ACE-R Werte als abhängige Variablen herangezogen. Diagnosen (LKS vs. keine kognitive Beeinträchtigungen) sowie geschlechtliche Verteilung wurden als unabhängige Faktoren eingesetzt ($F = 28.523$, $P < 0.0001$). Die Werte enthüllten jedoch keine signifikanten Wirkungen der Geschlechtsverteilung im Hinblick auf die ACE-R Leistungen (Regressionskoeffizient = -0.03 , $p = 0.72$), wobei die klinischen Diagnosen dies annahmen (standardisierter anteiliger Regressionskoeffizient der klinischen Diagnosen = -0.523 , $p < 0.0001$). Es wurden keine relevanten Unterschiede zwischen der FTLD- und der AD-Gruppe in Bezug auf Alter, Ausbildung und Geschlecht festgestellt.

Die LKS Patienten erreichten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant verminderte Testwerte im ACE-R Summenwert sowie im MMSE ($p < 0.0001$ für beide Tests). Im Bezug auf die ACE-R Teilkomponenten Aufmerksamkeit und Orientierung, sowie visuell-räumliche Fähigkeiten wurde eine statistische Signifikanz aufgezeigt (Gedächtnis $p < 0.0001$, Verbale Flüssigkeit $p < 0.0001$, Sprache $p = 0.016$).

Patienten mit AD und FTLD schnitten in allen Teilbereichen des ACE-R vergleichsweise schlechter als die Kontrollgruppen ab. Mit Hilfe der MMSE – und ACE-R – Gesamtwerte konnte dieser Abfall ebenfalls belegt werden ($p < 0.0001$). Die Analyse der Leistungsfähigkeit von AD- und FTLD- Patienten ergab, dass die AD- im Vergleich zu den FTLD-Patienten höhere Ergebnisse ($p = 0.044$) im Teilbereich Verbale Flüssigkeit im ACE-R erreichten, jedoch im Teilbereich Gedächtnis schlechter ($p = 0.008$) abschnitten.

Letztendlich konnten keine Unterschiede zwischen den zwei Gruppen hinsichtlich anderer kognitiver Leistungen anhand der ACE-R Gesamtergebnisse eruiert werden.

Studienpopulation [Ø±SD]	Kognitiv gesunde Kontrollgruppe	Patienten mit Leichten Kognitiven Störungen	Patienten mit leichter Alzheimer Demenz	Patienten mit leichter Frontotemporaler Lobärdegeneration
N	76	75	56	22
Alter	69.64±7.53	67.83±8.01	72.00±8.18	69.64±6.18
Geschlecht: weiblich %	61.5%	40.0%*	64.2%	40.9%
Schulbildung, (in Jahren)	11.78±2.51	12.00±3.27	11.02±2.63	11.70±3.52
MMSE Score	29.09±0.73	27.29±1.82*	23.21±3.25*	23.45±5.54*
ACE-R (Gesamtscore)	90.37±4.99	81.34±9.09*	64.80±11.32*	64.50±17.82*
Orientierung & Aufmerksamkeit ACE-R Teilkomponente	17.95±0.23	17.31±0.97	14.30±3.07*	14.91±3.74*
Gedächtnis ACE-R Teilkomponente	22.45±2.70	18.04±4.75*	10.46±5.26*	14.14±6.24*‡
Verbale Flüssigkeit ACE-R Teilkomponente	9.82±2.06	7.99±2.56*	6.21±3.60*	4.36±2.68*‡
Sprache ACE-R Teilkomponente	25.13±1.25	23.53±2.30*	21.23±4.24*	19.18±6.43*
Visuell - räumliche Orientierung ACE-R Teilkomponente	15.05±1.53	14.65±1.75	12.59±2.98*	11.41±3.50*
*Signifikante Unterschiede zur kognitiv gesunden Kontrollgruppe, p<0.05				
‡Signifikante Unterschiede zu AD Patienten, p<0.05				

Tabelle 6: Beschreibung der Studienpopulation, Studienkomponenten und deren Mittelwerte (Ø±SD) im ACE-R und im MMSE

6.1 Unterschiede zwischen Patienten mit leichten kognitiven Störungen und der Kontrollgruppe

Die logistische Regressionsanalyse (Likelihoodfunktion $\text{Chi}^2 = 73.74$, $p < 0.0001$) mit klinischen Diagnosen (LKS vs. Kontrollgruppe) als abhängige Variable und den ACE-R- (Regressionskoeffizient = -0.16 , $p < 0.001$) und MMSE-Werten (Regressionskoeffizient = -0.87 , $p < 0.0001$) als unabhängige Faktoren zeigte auf, dass beide Tests einen ähnlich signifikanten Beitrag zur Unterscheidung zwischen Gesunden und LKS Patienten aufweisen. Die Ergebnisse der ROC – Analysen zeigen eine größere AUC des ACE-R (0.83) gegenüber dem MMSE (0.81) auf. Die Differenz war jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0.05$) (Abbildung 2 und Tabelle 7). Daraus lässt sich ableiten, dass beide Verfahren bei der klinischen Diagnostik gleichwertig einsetzbar sind.

Der optimale Cut-Off-Wert für eine Unterscheidung beträgt 86/87 beim ACE-R und 28/29 beim MMSE. 82% der LKS Patienten (Sensitivität) und 68% der Vergleichsgruppe (Spezifität) wurden richtig vom ACE-R selektiert. Die Sensitivität des MMSE war 78% und die Spezifität 73%.

	ACE-R	MMSE
Unterscheidung zwischen Patienten mit LKS und der kognitiv gesunden Kontrollgruppe		
Optimaler Cut-Off-Wert	86/87	28/29
Sensitivität	0.82	0.78
Spezifität	0.68	0.73
Area Under the Curve (AUC)	0.83	0.81

Tabelle 7: Optimaler Cut-off-Wert und diagnostischer Nutzen des ACE-R und des MMSE zur Identifizierung einer LKS

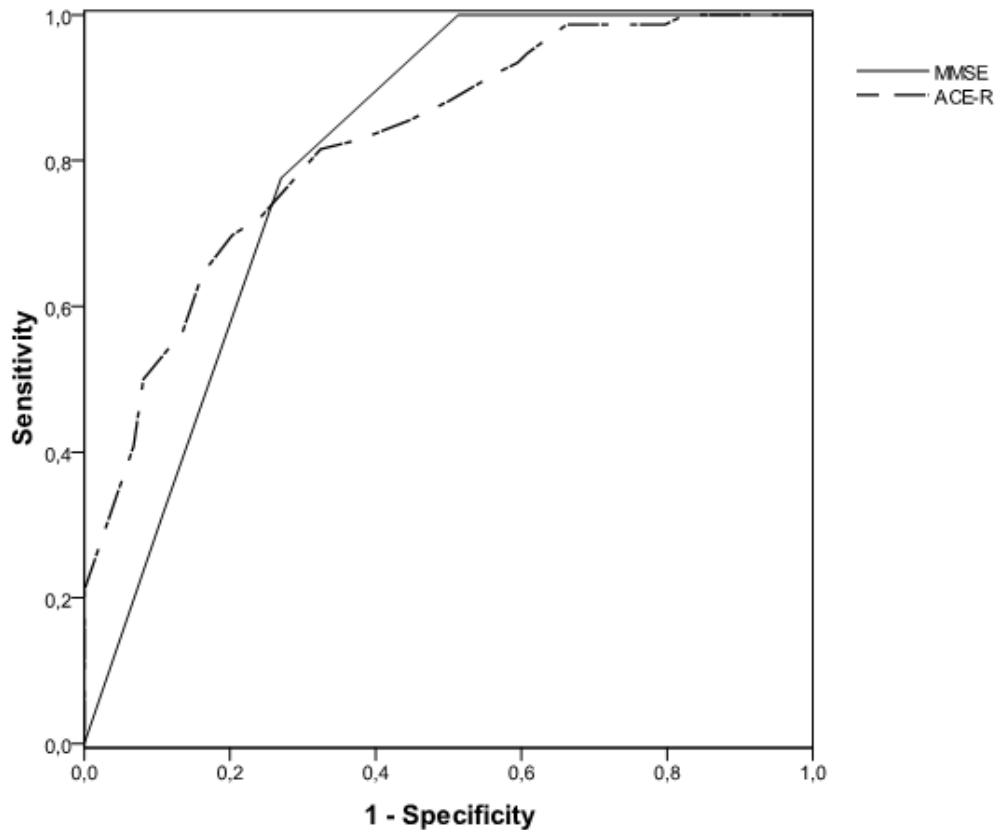


Abbildung 2: ACE-R und MMSE Receiver Operator Curve (ROC) zum Ermitteln von Patienten mit LKS

6.2 Unterschiede zwischen Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und der Kontrollgruppe

Beide Testverfahren (ACE-R und MMSE) zeigten keinen signifikanten Unterschied bei ihrer diagnostischen Treffsicherheit zur Selektion zwischen AD und klinisch gesunden Probanden in Übereinstimmung mit der logistischen Regressionsanalyse (Likelihoodfunktion $\text{Chi}^2 = 167.68$, $p < 0.0001$), mit der klinischen Diagnose (AD vs. Kontrollgruppe) als abhängige Variable, dem ACE-R- (Regressionskoeffizient = -0.44, $p = 0.02$) und MMSE-Werten (Regressionskoeffizient = -6,48, $p = 0.05$) als unabhängige Faktoren. Bei der Unterscheidung zwischen Patienten mit leichter AD und Probanden der Kontrollgruppe lag der Cut-Off-Wert für ein optimales Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität bei 82/83 für den ACE-R und 27/28 für den MMSE (Abbildung 3, Tabelle 8). Verwendet man diesen Cut-Off-Wert, beträgt die Sensitivität für den ACE-R

92% und 100% für den MMSE. Die Spezifität war für ersteres Instrument 96% und für letzteres 93%. Die AUC zeigte mit 0.99 für beide Tests keinen Unterschied an.

	ACE-R	MMSE
Unterscheidung zwischen Patienten mit leichter AD und der kognitiv gesunden Kontrollgruppe		
Optimaler Cut-Off-Wert	82/83	27/28
Sensitivität	0.92	1.00
Spezifität	0.96	0.93
Area Under the Curve (AUC)	0.99	0.99

Tabelle 8: Optimaler Cut-Off-Wert und diagnostischer Nutzen des ACE-R und des MMSE zur Identifizierung einer AD

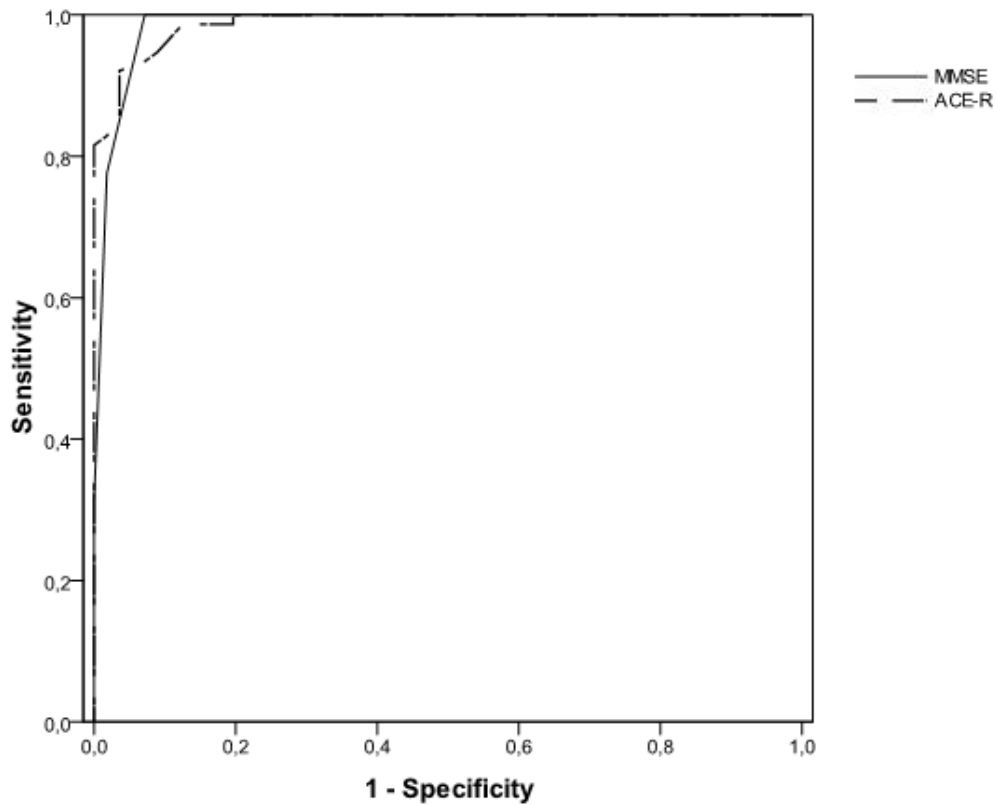


Abbildung 3: ACE-R und MMSE Receiver Operator Curves (ROC) zum Ermitteln von Patienten mit leichter AD

6.3 Unterschiede zwischen Patienten mit Frontotemporaler Lobärdegeneration und der Kontrollgruppe

Die logistische Regressionsanalyse (Likelihoodfunktion $\text{Chi}^2 = 72.28$, $p < 0.0001$) für die klinischen Diagnosen (FTLD vs. Kontrollgruppe) als abhängige Variable und den Ergebnissen des ACE-R (Regressionskoeffizient = -0.28 , $p = 0.01$) und des MMSE (Regressionskoeffizient = -0.85 , $p = 0.19$) als unabhängige Variablen gab an, dass ausschließlich der ACE-R eine signifikante Aussagekraft bezüglich der Unterscheidung zwischen FTLD-Patienten und gesunden Probanden erbrachte. Abgesehen von den signifikanten Unterschieden zwischen den Fähigkeiten der beiden Tests, wurde eine weitere logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Likelihoodfunktion $\text{Chi}^2 = 80.8$, $p < 0.0001$), um einzuschätzen, welcher Teilbereich des ACE-R zu der signifikanten Unterscheidung zwischen FTLD-Patienten und Gesunden beitrug. Die unabhängigen Teilbereiche des ACE-R und die klinischen Diagnosen (FTLD vs. Kontrollgruppe) wurden als abhängige Faktoren in die neue statistische Bewertung eingeschlossen. Dabei stellte sich heraus, dass die Teilbereiche Verbale Flüssigkeit (Regressionskoeffizient = -0.73 , $p = 0.01$) und Sprache (Regressionskoeffizient = -0.92 , $p = 0.02$) für die Selektionsfähigkeit zwischen FTLD-Patienten und Gesunden verantwortlich waren und die Exekutivfunktionen testen. Hingegen weisen die Teilbereiche Gedächtnis (Regressionskoeffizient = -0.24 , $p = 0.17$), visuell-räumliche Fähigkeit (Regressionskoeffizient = 0.38 , $p = 0.37$) sowie Aufmerksamkeit und Orientierung (Regressionskoeffizient = -3.31 , $p = 0.07$) diese Fähigkeit nicht auf.

Der optimale Cut-Off-Wert, um einen Patienten mit FTLD zu selektieren, betrug 83/84 für den ACE-R und 27/28 für den MMSE (Abbildung 4, Tabelle 9). Verwendet man diesen Cut-Off-Wert, so erreicht der ACE-R eine Sensitivität von 0.88 und eine Spezifität von 0.96. Dagegen erlangt der MMSE Werte von 0.73 für die Sensitivität und 0.97 für die Spezifität. Anhand der Grafik in Abbildung 4 lässt sich erkennen, dass der AUC des ACE-R (0.97) größer als der des MMSE (0.92) ist, jedoch keine erhebliche statistische Signifikanz aufweist ($p > 0.05$).

	ACE-R	MMSE
Unterscheidung zwischen Patienten mit leichter FTLD und der kognitiv gesunden Kontrollgruppe		
Optimaler Cut-Off-Wert	83/84	27/28
Sensitivität	0.88	0.73
Spezifität	0.96	0.97
Area Under the Curve (AUC)	0.97	0.92

Tabelle 9: Optimaler Cut-off-Wert und diagnostischer Nutzen des ACE-R und des MMSE zur Identifizierung einer FTLD

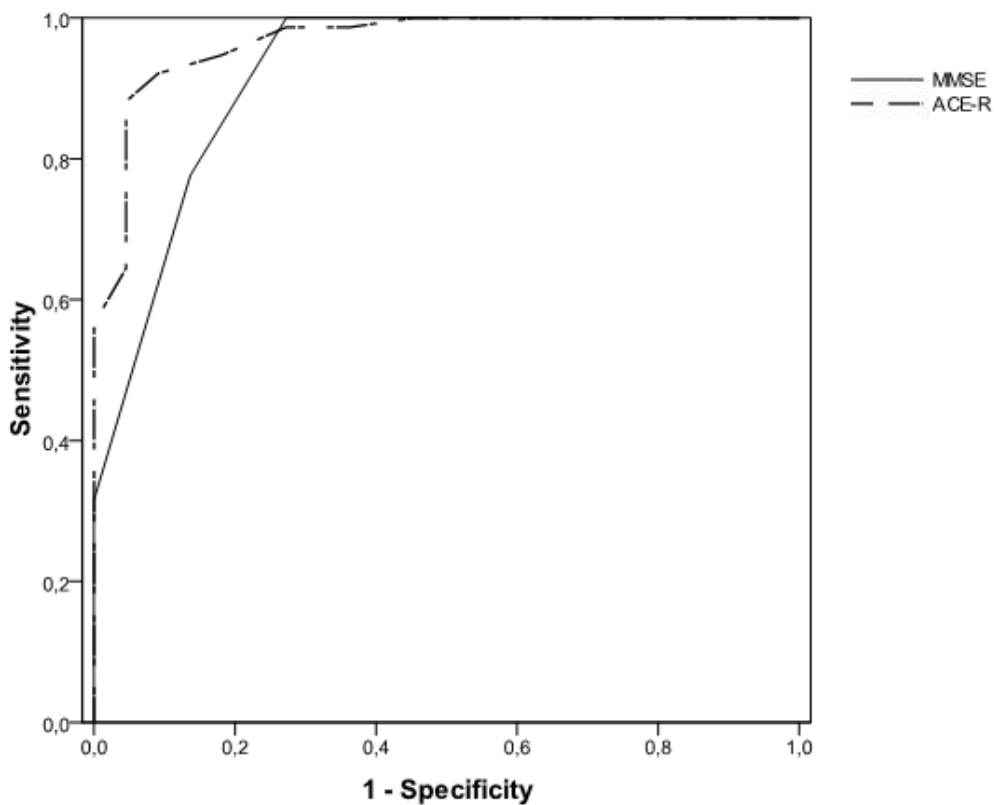


Abbildung 4: ACE-R und MMSE Receiver Operator Curves (ROC) zum Ermitteln von Patienten mit leichter FTLD

Betreffend des Nutzens des ACE-R in der Unterscheidung zwischen gesunden Probanden und an FTLD erkrankten Patienten mit der frontalen Variante wichen die Ergebnisse der Regressions- und der ROC-Analyse nicht von bereits oben erwähnten Ergebnis-

sen bezüglich aller FTLD-Patienten ab. FTLD-Patienten mit frontaler Beteiligung unterscheiden sich nicht durch demografische Eigenschaften von gesunden Probanden. Entsprechend der Regressionsanalyse (Likelihoodfunktion $\text{Chi}^2 = 54.27$, $p < 0.0001$) lässt sich lediglich mittels des ACE-R (Regressionskoeffizient = -0.27 , $p = 0.02$) eine hoch signifikante und präzise Diagnose einer FTLD stellen. Der MMSE (Regressionskoeffizient = -0.77 , $p = 0.28$) erwies sich als ungenügend. Die ROC deckte die Überlegenheit des ACE-R gegenüber des MMSE in der Unterscheidung zwischen Gesunden und FTLD-Patienten mit frontaler Beteiligung auf (AUC: 0.96 vs. 0.92). Derartige Analysen wurden aufgrund einer limitierten Größe der Teilstichprobe nicht für FTLD-Patienten mit einer Sprachvariante durchgeführt.

6.4 Unterschiede zwischen Patienten mit leichter FTLD und leichter AD

Seitdem die Unterschiede in den FTLD und AD Patientengruppen im Hinblick auf die Teilbereiche Gedächtnis und Verbale Flüssigkeit sichtbar wurden, wurden ein ACE-R Gedächtnis/Verbale Flüssigkeit- Verhältnis (M/VF) ermittelt. Die Verhältniswerte waren in der FTLD-Gruppe signifikant höher als in der AD Gruppe ($\bar{x} \pm \text{SD}$: 4.13 ± 2.77 vs. 2.18 ± 2.07 , $t = -2.87$, $p = 0.01$). Die logistische Regressionsanalyse (Likelihoodfunktion $\text{Chi}^2 = 9.91$, $p = 0.02$) mit den klinischen Diagnosen (FTLD vs. AD) als abhängige Variable und dem ACE-R M/VF-Verhältnis (Regressionskoeffizient = 0.35 , $p = 0.01$), ACE-R Gesamtwert (Regressionskoeffizient = 0.03 , $p = 0.35$) sowie dem MMSE-Wert (Regressionskoeffizient = -0.06 , $p = 0.61$) als unabhängige Faktoren deckte auf, dass einzig das ACE-R M/VF Verhältnis als signifikanter Einflusswert zur klinischen Diagnosebestimmung herangezogen werden kann. Gemäß der ROC zeigte das ACE-R M/VF Verhältnis (AUC = 0.77, optimaler Cut-Off-Wert = 2.30/2.31, Sensitivität = 0.70, Spezifität = 0.76) eine höhere Nützlichkeit bei der Unterscheidung zwischen FTLD und AD als der ACE-R Gesamtwert (AUC = 0.60) oder der MMSE (AUC = 0.64) (Abbildung 5). Die nicht signifikanten Unterschiede der AUCs zwischen den ACE-R Gesamtwerten gegenüber jenen des MMSE von 0.5 ($p > 0.05$) wiesen darauf hin, dass keine bessere Aussagekraft zum Identifizieren einer FTLD oder AD, im Vergleich zu einer Zufallsdiagnose, bestehe. Beide können lediglich ein mögliches Vorhandensein der Erkrankungen voraussagen.

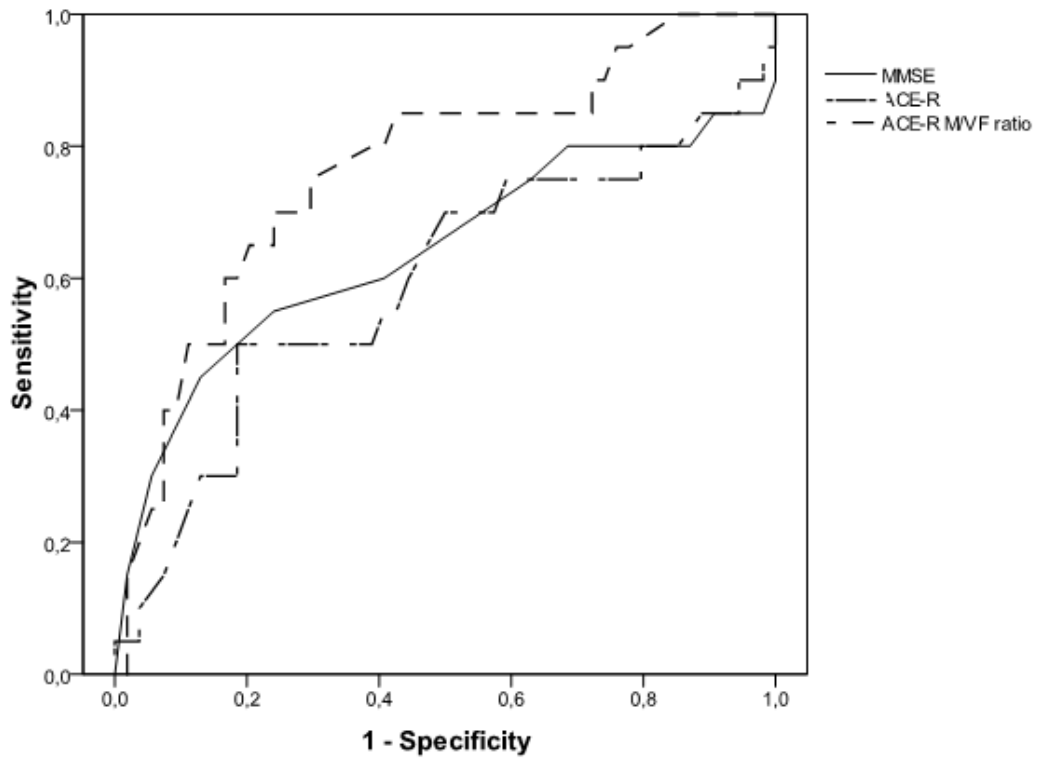


Abbildung 5: ACE-R Gedächtnis/Verbale Flüssigkeit - Verhältnis (M/VF), ACE-R und MMSE Receiver Operator Curves (ROC) zur Unterscheidung zwischen Patienten mit leichter FTLD und leichter AD

7 Diskussion

Die Betrachtung der neurokognitiven Fähigkeiten spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik der kognitiven Beeinträchtigungen des Alters. Aus diesem Grund wurde diese Validierungsstudie durchgeführt. Sie bewertet die Treffgenauigkeit der deutschen Version des ACE-R in der Fallunterscheidung zwischen Leichten kognitiven Störungen, Frontotemporalen Lobärdegeneration, der milden Alzheimer Demenz und der kognitiv gesunden Vergleichsgruppe.

Der ACE-R wurde nicht geschaffen, um Patienten mit leichten kognitiven Störungen genauer als der MMSE von der kognitiv gesunden Kontrollgruppe zu unterscheiden. Die hohen Werte des AUC beider Tests (0.83 für den ACE-R und 0.81 für den MMSE) und die signifikante Verknüpfung zwischen den ACE-R und MMSE Punktwerten (beide <0.0001) zusammen mit den klinischen Diagnosen entsprechen den Regressionsanalysen, die eine gute Genauigkeit in der klinischen Praxis implizieren. Diese Ergebnisse sollten dennoch mit Vorsicht interpretiert werden, da der MMSE nicht für die Identifikation von leichten kognitiven Störungen geeignet ist [23, 104]. Diese Erkenntnis spiegelt ein bekanntes Problem in der Rekrutierung von älteren Kontrollpersonen wieder. Diese Kontrollgruppe wird typischerweise aus einer selektierten Gruppe von sehr gesunden und im hohen Grad körperlich funktionellen älteren Menschen repräsentiert. Im Gegensatz dazu stehen die stärker morbiditen älteren Menschen und im Besonderen die für uns relevanten Individuen mit einem dementiellen Hintergrund [2-5, 171]. Studien mit deutlich kognitiv beeinträchtigten und kognitiv normalen Stichproben steigern die Deutlichkeit der Testergebnisse [26]. Aus der klinischen Perspektive sollte somit ein Augenmerk auf die fehlende Überlegenheit des ACE-R über den MMSE in der Unterscheidung geistig Gesunder von Patienten mit leichten kognitiven Störungen gelegt werden.

Gemäß unserer Ergebnisse erbrachte der deutsche ACE-R sowie der MMSE eine sehr hohe Genauigkeit im Erkennen von milden Formen der Alzheimer Demenz entsprechend der ROC Analyse (beide AUCs 0.99). Dieses extrem hohe Level der Treffgenauigkeit sollte jedoch ebenfalls mit Vorsicht genossen werden, da jüngste wissenschaftli-

che Studien diesen hohen Nutzen des MMSE in der Erkennung von milden AD nicht aufzeigen konnten [73]. Die ACE-R Auswertung war anhand der logistischen Regressionsanalyse ($p = 0.02$) signifikant mit den klinischen Diagnosen assoziiert. Der ACE-R erstreckt sich von Lernaufgaben über eine Serie diverser Tests bis zur Komponente des zeitversetzten Abrufens von Wissen. Es war zu erwarten, dass der ACE-R dem MMSE im Auffinden von milden AD überlegen ist. Dennoch stellte sich infolge der ROC Analysen heraus, dass der kürzere MMSE, mit einem P-Wert von 0.05, die klinische Diagnose einer milden AD mit einer hohen Genauigkeit voraussagte. Unsere Resultate stimmen mit den Beobachtungen, dass bisweilen keine kurze kognitive Testbatterie gefunden wurde, die im Auffinden von AD anderen Tests klinisch überlegen ist, überein [50]. In Anbetracht der begrenzten Testungszeit im klinischen Alltag und der gleichen Aussagekraft im Aufzeigen von milden AD erscheint der ACE-R jedoch eher Abschreckend für den klinischen Gebrauch.

Der ACE-R zeigt laut der Regressions- und ROC-Analysen eine Überlegenheit gegenüber dem MMSE im Erkennen von milden FTLD. Ebenso unterschieden sich die AUCs der beiden Testbatterien (AUC= 0.97 vs. 0.92) voneinander, jedoch in keinem statistisch signifikanten Maß. Das Ausbleiben der statistischen Signifikanz kann mit der relativ kleinen Probandengruppe der FTLD Patienten erklärt werden. Die Überlegenheit des ACE-R kann seinen Testbestandteilen zugeschrieben werden, welche die bei FTLD betroffenen Bereiche (z.B. exekutive Funktionen, verbale Flüssigkeit) bewerten. Der MMSE hingegen kann diese Bereiche nicht aufdecken. Die Regressionsanalyse offenbart eine hoch signifikante Assoziation zwischen der klinischen Diagnose und den Punktwerten bei der verbalen Flüssigkeit der ACE-R Teilkomponente ($p=0.01$) und dem Sprachtest ($p=0.02$), welche der MMSE nicht oder nur anteilig erfasst.

Der ACE-R prüft einen breiten Bereich von kognitiven Fähigkeiten und stellt somit einen umfangreichen Querschnitt der kognitiven Funktionen bzw. Dysfunktionen dar. Er trägt dazu bei, sich ein Bild der kognitiven Ausfälle mit Hilfe der stützenden Diagnose und Differentialdiagnose zu schaffen. In dieser Studie wurde deutlich, dass der ACE-R Unterschiede in den Teilkomponenten Gedächtnis und verbale Flüssigkeit zwischen der AD- und FTLD-Gruppe aufzeigt. AD-Patienten führten den Bereich der verbalen Flüs-

sigkeit besser aus als die FTLD-Patienten. Hingegen erreichten die FTLD-Patienten signifikant mehr Punkte in Gedächtnisaufgaben. Diese Beobachtungen in der Abweichung der verschiedenen kognitiven Beeinträchtigungen in diesen beiden klinischen Entitäten stimmen mit der Beschreibung in der Fachliteratur überein. Bei gleichen Leveln der allgemeinen kognitiven Abnahme weisen FTLD-Patienten einen relativen Erhalt ihres Gedächtnisses auf, zeigen dafür jedoch stärkere Defizite in frontalen Funktionen als AD Patienten [25]. Anhand des ACE-R M/VL-Quotient lässt sich ein weiteres Indiz mit ausreichender Treffgenauigkeit ($AUC = 0.77$) für die Unterscheidung von AD und FTLD berechnen.

Der deutsche ACE-R wurde erstellt, um frühe Formen der FTLD effektiver aufzudecken und durch den ACE-R M/VF Quotienten signifikant besser zwischen FTLD- und AD-Patienten zu unterscheiden als der MMSE. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Tests im Auffinden von LKS und milden AD. Es stellt sich die Frage, in welchen Bereichen des klinischen und diagnostischen Konzepts der ACE-R bestmöglich eingesetzt werden kann, da er mit seiner 15-minütigen Durchführungszeit einen größeren Zeitaufwand fordert als der MMSE mit nur ca. 8 Minuten [173]. Durch den ACE-R kann ein breites Spektrum an kognitiven Fähigkeiten getestet werden und beinhaltet desweiteren Aufgaben und Fragen von wechselndem Schwierigkeitsgrad, die somit einen objektiven und differenzierten Gesamteindruck der kognitiven Fähigkeiten des Patienten erstellen können. Dies könnte in speziellen Kliniken bzw. Zentren unterstützend als unabhängiges Testinstrument in einer umfangreichen Diagnoseuntersuchung eingesetzt werden. Stützend könnte eine Ermittlung über Verhalten und Funktionalität z.B. im Rahmen eines informativen Befundes sowie einer Neurobildgebung sein [190].

Die Studie zeigte auch einige Grenzen auf. Die Studienteilnehmer wurden aus universitären Einrichtungen rekrutiert und spiegeln somit eine selektive Gruppe wieder. Eine weitere Erhebung von Daten in der Allgemeinbevölkerung wäre zur exakten Darstellung der Anwendbarkeit und Reliabilität des ACE-R erforderlich. Die Beurteilung der Testleistung war auf Patienten mit LKS, AD und FTLD begrenzt und ermöglichte daher kein weiteres Abschätzen der Effektivität des ACE-R in der Erfassung anderer Demenzformen wie z.B. die Lewy-Body oder vaskuläre Demenz. Die Aussagekraft des ACE-R

bezüglich Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit wurde in dieser Studie nicht bewertet, jedoch konnten kognitive Funktionen in einer gut standardisierten und objektivierten Art und Weise aufgezeigt werden, die eine Rater-Related-Bias mit einer geringen Wahrscheinlichkeit ergibt. Die statistische Auswertung der positiven und negativen prädiktiven Werte wurde nicht bestimmt, da die Patientengruppen und die gesunde Kontrollgruppe unabhängig voneinander und nicht ausgehend von einer Population rekrutiert wurde und ebenso kein Vergleich zwischen zwei unterschiedlichen Diagnosetests, wie dem ACE-R und dem MMSE, getroffen werden kann [146]. Außerdem wurden die klinischen Diagnosen, welche auf umfangreichen Diagnoseverfahren und internationalen Diagnosekriterien basieren, als ultimativer Goldstandard verwendet. Trotz der hohen Validität der Diagnosekriterien bestätigt sich die klinische Diagnose nicht immer bei der Autopsie. Folglich muss eine mögliche Fehlerquote in der klinischen Beurteilung berücksichtigt werden. Die Validität des ACE-R könnte somit niedriger sein als unsere Ergebnisse anzeigen.

Die Diagnose- und Differentialdiagnosestellung der Demenzen bleibt somit ein klinisch-integrativer Prozess, der durch, auf die Krankheit hinweisende, kognitive Tests unterstützt wird. Der ACE-R, ein kurzer und leicht durchführbarer Test, spiegelt breite Bereiche von kognitiven Fähigkeiten wieder, bietet ein differenziertes objektives Bild der kognitiven Schädigung und erkennt Patienten mit frühen Formen der FTLD mit höherer Genauigkeit als der verbreitete MMSE. Er zeichnet sich somit als valides Screeningverfahren zur Unterstützung bei der klinischen Diagnosefindung aus, das im Rahmen von klinischen und diagnostischen Konzepten in spezialisierten Zentren möglicherweise zum Einsatz kommen könnte.

8 Zusammenfassung

Die Validierung des Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) basierte auf der englischsprachigen Testbatterie, die ins Deutsche übersetzt wurde. Die diagnostische Genauigkeit der deutschen Version im Erkennen von Leichten Kognitiven Störungen (LKS), milder Alzheimerdemenz (AD) und Frontotemporaler Lobärdegeneration (FTLD) wurde im Vergleich zum konventionellen MMSE bewertet.

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus 76 geistig gesunden Probanden zusammen. Das Patientenkollektiv bestand aus 75 LKS-, 56 AD- und 22 FTLD-Patienten. Die Diagnosen wurden durch umfassende klinische Diagnostik gestellt. Die statistischen Analysen wurden anhand der Receiver Operator Characteristics Methode, die sich in der Receiver Operator Curve darstellen lässt (ROC- Kurv), und der Regressionsanalyse erstellt.

Der optimale Cut-Off-Wert des ACE-R zur Erkennung von LKS, AD und FTLD lag bei 86/86, 82/83 und 83/84. Der ACE-R stellte sich somit bei der Erkennung der FTLD dem MMSE als überlegen dar (AUC 0.97 vs. 0.92). Die Genauigkeit im Erkennen von LKS und AD erbrachte keinen nennenswerten Unterschied zwischen den beiden Tests. Die Werte in den ACE-R-Teilbereichen Gedächtnis und Verbale Flüssigkeit trugen signifikant zum Unterscheiden zwischen AD und FTLD bei (optimaler Cut-Off-Wert 2.30/2.31, AUC 0.77), wobei die Gesamtwerte des ACE-R und MMSE keine Unterscheidung ermöglichten.

Abschließend kann gesagt werden, dass die deutsche Version des ACE-R im Erkennen von FTLD und in der Unterscheidung zwischen AD und FTLD dem MMSE überlegen ist. In der Zukunft könnte der ACE-R ein wertvolles Instrument zur Ergänzung umfassender klinischer Diagnoseerhebungen darstellen, die in spezialisierten Kliniken oder Demenzzentren eingesetzt werden könnten.

9 Anhang

9.1 Mini Mental State Examination

Name und Vorname des Patienten

Datum

1 = richtig, 0 = falsch

1. Orientierung

Bewertung

- In welchem Jahr leben wir?
- Welche Jahreszeit ist jetzt?
- Welches Datum haben wir heute?
- Welchen Tag haben wir heute?
- Welchen Monat haben wir?
- In welchem Bundesland sind wir hier?
- In welchem Land?
- In welcher Ortschaft?
- Wo sind wir (in welcher Praxis, Altenheim)?
- Auf welchem Stockwerk?

2. Merkfähigkeit

Fragen Sie den Patienten, ob Sie sein Gedächtnis prüfen dürfen. Nennen Sie dann drei verschiedenartige Dinge klar und langsam (ca. 1 pro sec.): »Zitrone, Schlüssel, Ball«. Nachdem Sie alle drei Wörter ausgesprochen haben, soll der Patient sie wiederholen. Die erste Wiederholung bestimmt die Wertung (0-3, vergeben Sie für jedes wiederholte Wort 1 Punkt), doch wiederholen Sie den Versuch, bis der Patient alle drei Wörter nachsprechen kann; maximal gibt es 5 Versuche. Wenn ein Patient nicht alle drei Wörter lernt, kann das Erinnern nicht sinnvoll geprüft werden.

Punkte 0 - 3

3. Aufmerksamkeit und Rechnen

Bitten Sie den Patienten, bei 100 beginnend in 7er-Schritten rückwärts zu zählen. Halten Sie nach 5 Subtraktionen (93, 86, 79, 72, 65) an und zählen Sie die in der richtigen Reihenfolge gegebenen Antworten. Bitten Sie daraufhin, das Wort »Preis« rückwärts zu buchstabieren. Die Wertung entspricht der Anzahl Buchstaben in der richtigen Reihenfolge (z. B. SIERP = 5, SIREP = 3). Die höhere der beiden Wertungen wird gezählt.

Punkte 0 - 5

4. Erinnern

Fragen Sie den Patienten, ob er die Wörter noch weiß, die er vorhin auswendig lernen sollte. Geben Sie einen Punkt für jedes richtige Wort.

Punkte 0 - 3

5. Benennen

Zeigen Sie dem Patienten eine Armbanduhr und fragen Sie ihn, was das ist. Wiederholen Sie die Aufgabe mit einem Bleistift. Geben Sie einen Punkt für jeden erfüllten Aufgabenteil.

Punkte 0 - 2

6. Wiederholen

Bitten Sie den Patienten, den Ausdruck »Kein Wenn und Aber« nachzusprechen. Nur ein Versuch ist erlaubt.

Punkte 0 - 1

7. Dreiteiliger Befehl

Lassen Sie den Patienten den folgenden Befehl ausführen: »Nehmen Sie ein Blatt in die rechte Hand, falten Sie es in der Mitte und legen Sie es auf den Boden!«. Geben Sie einen Punkt für jeden richtig ausgeführten Befehl.

Punkte 0 - 3

8. Reagieren

Schreiben Sie auf ein weißes Blatt in großen Buchstaben »Schließen Sie die Augen«. Der Patient soll den Text lesen und ausführen. Geben Sie einen Punkt, wenn der Patient die Augen schließt.

(Alternativ benutzen Sie den Vordruck auf der nächsten Seite)

Punkte 0 - 1

9. Schreiben

Geben Sie dem Patienten ein weißes Blatt, auf das er für Sie einen Satz schreiben soll. Diktieren Sie den Satz nicht, er soll spontan geschrieben werden. Der Satz muss ein Subjekt und ein Verb enthalten und einen Sinn ergeben. Korrekte Grammatik und Interpunktion werden nicht verlangt.

(siehe nächste Seite)

Punkte 0 - 1

10. Abzeichnen

Zeichnen Sie auf ein weißes Blatt zwei sich überschneidende Fünfecke und bitten Sie den Patienten, die Figur genau abzuzeichnen. Alle 10 Ecken müssen vorhanden sein und 2 müssen sich überschneiden, um als 1 Punkt zu zählen. Zittern und Verdrehung der Figur sind nicht wesentlich.

(Alternativ benutzen Sie den Vordruck auf der nächsten Seite)

Punkte 0 - 1

Summe der Punkte

Name und Vorname des Patienten

Datum

zu 8.:

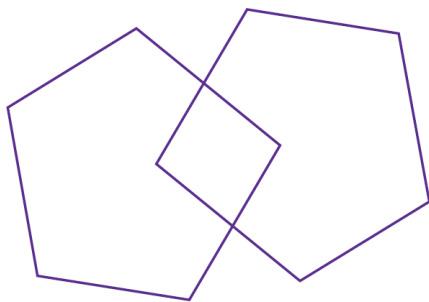
Schließen Sie die Augen!

bitte hier falten

zu 9.:

bitte hier falten

zu 10.:



9.2 Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)

ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION – ACE-R Deutsche Version 2007

Name: _____ Ausbildungsjahre: _____
 Geburtsdatum: _____ Datum der Untersuchung: __ / __ / __
 Aufnahme-Nummer: _____ Untersucher: _____

Orientierung

• Fragen Sie nach:	Wochentag	Datum	Monat	Jahr	Jahreszeit	[Score 0-5] <input type="text"/>
(Antwort notieren!)	_____	_____	_____	_____	_____	
• Fragen Sie nach:	Institution	Etage	Stadt	Bundesland	Staat	[Score 0-5] <input type="text"/>
	_____	_____	_____	_____	_____	
						A + O

Kurzzeitgedächtnis und Enkodierung

<ul style="list-style-type: none"> • Sagen Sie dem Patienten: „Ich werde Ihnen jetzt drei Begriffe vorgeben und möchte Sie bitten, diese anschließend zu wiederholen“. Sprechen Sie laut: „Zitrone, Schlüssel, Ball“. Anschließend fordern Sie den Probanden zur Wiedergabe auf. • Bewerten Sie nur beim ersten Versuch jede korrekte Antwort mit einem Punkt. Falls der Score < 3 ist, wiederholen Sie alle drei Wörter, bis der Proband sie alle korrekt wiedergeben kann (max. dreimal). • Sagen Sie dem Patienten: „Bitte merken Sie sich diese drei Wörter, ich werde Sie später nochmals danach fragen“. 	[Score 0-3] <input type="text"/>
A + O	

Aufmerksamkeit und Konzentration

<ul style="list-style-type: none"> • Fordern Sie den Patienten auf: „Ziehen Sie bitte 7 von 100 ab“. Nachdem der Patient geantwortet hat, bitten Sie ihn: „Rechnen Sie jetzt weiter, indem Sie immer 7 abziehen. Also: (genanntes Ergebnis) minus 7 ist gleich ...?“ • Bewerten Sie nur korrekte Rechnungen mit einem Punkt. Sollten Fehler auftreten, werden diese nicht korrigiert, sondern es wird für die folgende Rechnung wieder ein Punkt vergeben, falls korrekt 7 subtrahiert wurden (z.B. 93 – 84 – 77 – 70 – 63 wird mit 4 Punkten bewertet). • Wenn der Patient nicht von allein weiter rechnet wird die nächste Aufgabe gestellt: „(zuletzt genanntes Ergebnis) minus 7 ist gleich ...?“ Beenden Sie die Aufgabe nach 5 Subtraktionen (korrekt: 93 – 86 – 79 – 72 – 65) • Falls eine Gesamtpunktzahl von 5 nicht erreicht wurde, fordern Sie den Patienten auf: „Buchstabieren Sie bitte das Wort RADIO“. Danach fordern sie ihn auf: „Jetzt buchstabieren Sie das Wort RADIO bitte rückwärts“. • Die Anzahl der richtig platzierten Buchstaben („O-I-D-A-R“) ergibt den Punktwert. • Gewertet (und in die rechte Spalte eingetragen) wird nur der höhere Wert aus diesen zwei Teilaufgaben, d.h. entweder Subtraktionsaufgabe oder Buchstabieraufgabe... 	[Score 0-5] <input type="text"/>
A + O	

Gedächtnis - Abruf

<ul style="list-style-type: none"> • Fragen Sie den Patienten: „Welches sind die drei Wörter, die Sie sich vorher merken sollten?“. Notieren Sie hier: _____ 	[Score 0-3] <input type="text"/>
Gedächtnis	

Gedächtnis - Neugedächtnis			
<ul style="list-style-type: none"> „Ich werde Ihnen einen Name und eine Adresse vorlesen und möchte Sie bitten, diese anschließend zu wiederholen. Wir werden das dreimal machen, so dass Sie den Namen und die Adresse lernen können. Später werde ich Sie nochmal danach fragen.“ Lesen Sie jetzt folgenden Namen und Adresse laut vor. Bewerten Sie jeden korrekt wiedergegebenen Bestandteil des <u>dritten Versuchs</u> mit einem Punkt Nach dem dritten Abruf sagen Sie dem Patienten: „Bitte merken Sie sich diesen Namen und diese Adresse; ich werde später nochmal danach fragen“. 			[Score 0 – 7] <input type="text"/>
Gedächtnis			
Martin Matzke Frauen-Straße 24 Spremberg Brandenburg	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch
	- -	- -	- -
	- - - -	- - - -	- - - -
	-	-	-
	-	-	-

Gedächtnis - Semantisches Altgedächtnis	
<ul style="list-style-type: none"> Wie heißt der jetzige Bundeskanzler? _____ Wie heißt der vorherige Bundeskanzler? _____ Wie heißt der jetzige Präsident der USA? _____ Wie hieß der Präsident der USA, der ermordet wurde? _____ 	[Score 0 – 4] <input type="text"/>
Gedächtnis	

Wortflüssigkeit - Buchstabe 'P' und Tiere																					
<ul style="list-style-type: none"> Buchstabe Fordern Sie den Probanden auf: „Nennen Sie mir bitte so viele Wörter wie möglich, die mit „P“ anfangen. Namen und Städte sind hierbei nicht erlaubt. Sie haben eine Minute Zeit“. Schreiben Sie alle Antworten auf. Markieren Sie Fehler (Regelbrüche, z.B. Wörter, die nicht mit P beginnen, Namen oder Städte) und Wiederholungen. Zählen Sie nur korrekte einmalig genannte Wörter. 			[Score 0 – 7] <input type="text"/>																		
Flüssigkeit																					
			<table border="1"> <tr><td>>17</td><td>7</td></tr> <tr><td>14-17</td><td>6</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>5</td></tr> <tr><td>8-10</td><td>4</td></tr> <tr><td>6-7</td><td>3</td></tr> <tr><td>4-5</td><td>2</td></tr> <tr><td>2-3</td><td>1</td></tr> <tr><td><2</td><td>0</td></tr> <tr><td>Summe</td><td>Korrigierter Score</td></tr> </table>	>17	7	14-17	6	11-13	5	8-10	4	6-7	3	4-5	2	2-3	1	<2	0	Summe	Korrigierter Score
>17	7																				
14-17	6																				
11-13	5																				
8-10	4																				
6-7	3																				
4-5	2																				
2-3	1																				
<2	0																				
Summe	Korrigierter Score																				
<ul style="list-style-type: none"> Tiere Fordern Sie den Patienten nun auf: „Jetzt nennen Sie mir bitte so viele Tiere wie Ihnen einfallen. Der Anfangsbuchstabe spielt dabei keine Rolle. Sie haben wieder eine Minute Zeit“. Schreiben Sie alle Antworten auf. Markieren Sie Fehler und Wiederholungen. Zählen Sie nur korrekte einmalige Nennungen. 			[Score 0 – 7] <input type="text"/>																		
Flüssigkeit																					
			<table border="1"> <tr><td>>21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-16</td><td>5</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>4</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>3</td></tr> <tr><td>7-8</td><td>2</td></tr> <tr><td>5-6</td><td>1</td></tr> <tr><td><5</td><td>0</td></tr> <tr><td>Summe</td><td>Korrigierter Score</td></tr> </table>	>21	7	17-21	6	14-16	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	<5	0	Summe	Korrigierter Score
>21	7																				
17-21	6																				
14-16	5																				
11-13	4																				
9-10	3																				
7-8	2																				
5-6	1																				
<5	0																				
Summe	Korrigierter Score																				

Sprache - Sprachverständnis	
<ul style="list-style-type: none">Zeigen Sie dem Probanden die folgende Instruktion und sagen Sie ihm: „Lesen Sie bitte, was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus“.	[Score 0-1] <input type="text"/> Sprache

Schließen Sie Ihre Augen

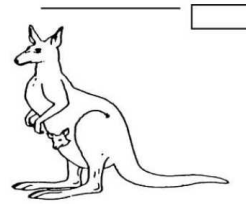
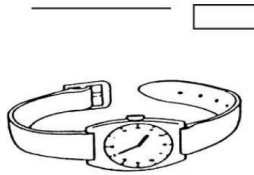
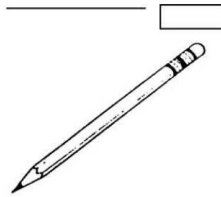
<ul style="list-style-type: none">Sprachverständnis (3-Stufen): „Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Nehmen Sie dieses Papier mit der rechten Hand entgegen, falten Sie es mit beiden Händen einmal in der Mitte und legen Sie es dann auf den Boden“.	[Score 0-3] <input type="text"/> Sprache
Sprache - Schreiben	
<ul style="list-style-type: none">Fordern Sie den Patienten auf: „Schreiben Sie bitte einen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier“. Falls der Patient zögert, schlagen Sie ihm ein mögliches Thema vor z. B. das Wetter oder eine Reise.Geben Sie einen Punkt, wenn der Satz ein Subjekt und ein Verb hat und einen Sinn ergibt.	[Score 0-1] <input type="text"/> Sprache

Sprache - Nachsprechen	
<ul style="list-style-type: none">Fordern Sie den Probanden auf: „Wiederholen Sie bitte die folgenden Wörter“: „Hippopotamus“; „Exzentrizität“; „Unverhältnismäßigkeit“; „Verantwortungslosigkeit“Bewerten Sie den Versuch mit 2 Punkten, wenn alle Wörter korrekt wiederholt wurden, mit 1 Punkt, wenn 3 Wörter korrekt wiederholt wurden und mit 0 Punkten, wenn 2 Wörter oder weniger richtig wiederholt wurden.	[Score 0-2] <input type="text"/> Sprache
<ul style="list-style-type: none">Fordern Sie den Probanden auf: „Wiederholen Sie bitte die folgenden Wörter“: „oberhalb, außerhalb und unterhalb“	[Score 0-1] <input type="text"/> Sprache
<ul style="list-style-type: none">Fordern Sie den Probanden auf: „Wiederholen Sie bitte die folgende Äußerung“: Bitte kein Wenn und Aber“.	[Score 0-1] <input type="text"/>

Sprache - Benennen

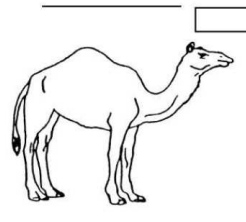
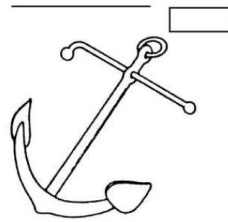
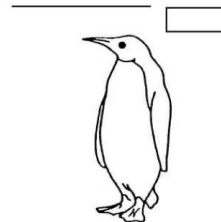
- Zeigen dem Probanden die folgenden 10 Zeichnungen und fordern Sie ihn auf, die abgebildeten Gegenstände zu benennen

[Score 0-2]
Bleistift +
Armbanduhr

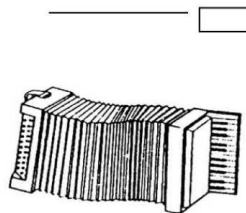
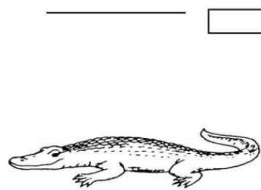
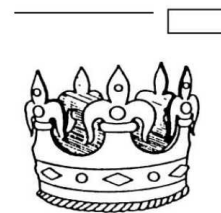
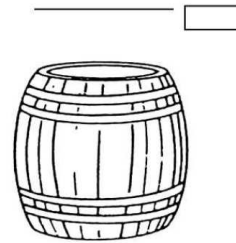
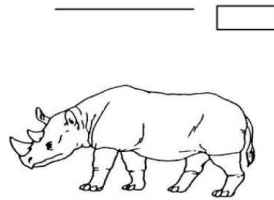
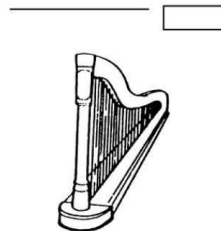


Sprache

[Score 0-10]



Sprache



Sprache - Sprachverständnis

- Fordern Sie den Patienten auf, die folgenden Bilder zu zeigen, indem Sie sagen:

[Score 0-4]

- Zeigen Sie etwas, was zur Monarchie gehört.
- Zeigen Sie ein Beuteltier.
- Zeigen Sie etwas aus der Antarktis.
- Zeigen Sie etwas mit Bezug zur Schifffahrt.

Sprache

Sprache - Lesen

- Sagen Sie dem Probanden: „**Lesen Sie diese Wörter laut vor**“ und zeigen Sie ihm die folgenden Wörter

[Score 0-1]

Sprache

**Sicht
Glas
Floß
Jeans
Blamage**

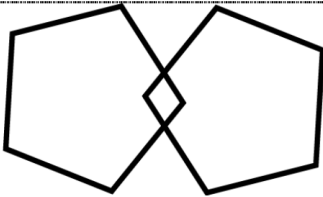
Geben Sie 1 Punkt, falls alle Wörter korrekt vorgelesen wurden

Visuell-räumliche Fähigkeiten

- Überlappende Fünfecke: Zeigen Sie dem Probanden die folgende Figur und bitten Sie ihn: „**Zeichnen Sie diese Figur direkt daneben ab**“.

[Score 0-1]

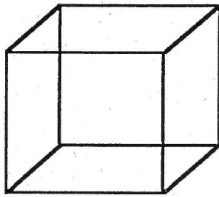
Visuell-räumlich



- Würfel: Zeigen Sie dem Probanden die folgende Figur und bitten Sie ihn: „**Bitte zeichnen Sie den Würfel direkt daneben ab**“.

[Score 0-2]

Visuell-räumlich



- Uhrentest: **Bitte zeichnen Sie ein Uhrenziffernblatt mit allen Zahlen und Zeigern. Ihre Uhr soll die Uhrzeit „Zehn nach Fünf“ zeigen.**
- (Zeichnen eines korrekten Kreises: 1 Punkt; korrekte Ziffern: 2 Punkte, Einzeichnen der korrekten Uhrzeit: 2 Punkte)

[Score 0-5]

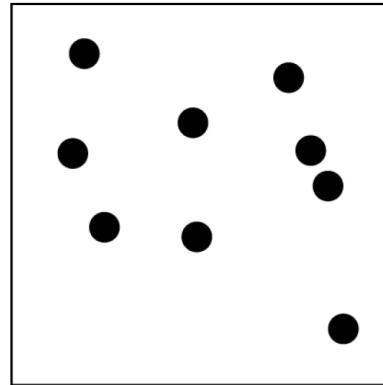
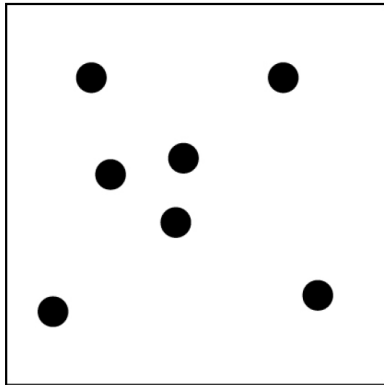
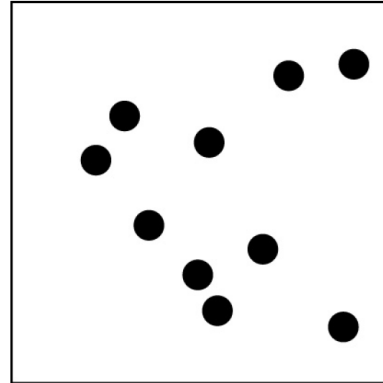
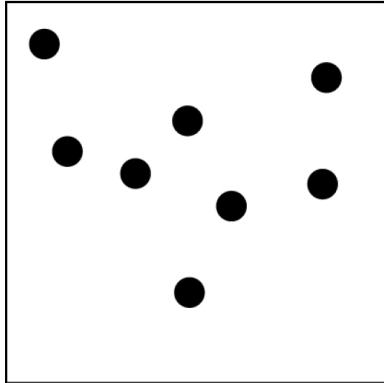
Visuell-räumlich

Wahrnehmungsleistung

- Fordern Sie den Probanden auf: „Bitte zählen Sie die Punkte, ohne auf sie zu zeigen“.

[Score 0-4]

Visuell-räumlich

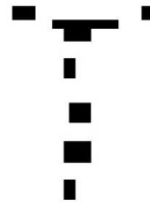
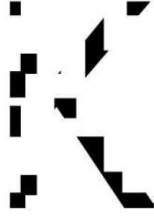


Wahrnehmungsleistung

- Fordern Sie den Probanden auf: „Können Sie die Buchstaben erkennen?“

[Score 0-4]

Visuell-räumlich



Gedächtnis - Abruf

- Fordern Sie den Patienten auf: „Bitte erinnern Sie sich noch mal an den Namen und die Adresse, die Sie sich zu Beginn der Untersuchung eingeprägt haben. Was wissen Sie noch davon?“

Martin Matzke
Frauen-Straße 24
Spremberg
Brandenburg

- -
- - -
-
-

[Score 0-7]

Gedächtnis

Gedächtnis - Wiedererkennen

- Falls alle Bestandteile korrekt abgerufen wurden, bewerten Sie die Wiedererkennensleistung mit 5 Punkten und lassen Sie diesen Untertest aus.
- Falls es dem Probanden nicht gelang, alle 7 Items zu nennen, markieren Sie zunächst die korrekt erinnerten Items (in der folgenden Tabelle fett) und bewerten diese ganz rechts in der Tabelle mit einem Punkt. Dann prüfen Sie die nicht (vollständig) erinnerten Items, indem Sie sagen: „Ich werde Ihnen ein bisschen helfen: War der Name X, Y oder Z?“ und so weiter. Jedes korrekt wiedererkannte Item wird in der rechten Spalte mit einem Punkt bewertet.

[Score 0-5]

Gedächtnis

Martin Mester	Martin Matzke	Merten Matzke	abgerufen
Frauen-Straße	Keller-Straße	Blumen-Straße	abgerufen
42	28	24	abgerufen
Spremberg	Sneeberg	Roethenberg	abgerufen
Sachsen	Brandenburg	Bayern	abgerufen

Gesamte erreichte Punktzahl:	MMSE	/30
	ACE-R	/100
Erreichte Punktzahl in den einzelnen Domänen:	Aufmerksamkeit und Orientierung	/18
	Gedächtnis	/26
	Flüssigkeit	/14
	Sprache	/26
	Visuell-räumliche Fähigkeiten	/16

9.3 Bayer-ADL

NAME DES PATIENTEN: _____

NAME DER BEZUGSPERSON: _____

DATUM DER BEURTEILUNG: _____

Hat die von Ihnen betreute Person Schwierigkeiten...	
1. ...mit ihren Alltagsaktivitäten zurechtzukommen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
2. ...für sich selbst zu sorgen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
3. ...selbst und ohne Aufsicht ihre Medikamente zu nehmen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
4. ...mit der Körperpflege?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
5. ...wichtige Verabredungen einzuhalten oder Termine zu beachten?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
6. ...sich aufs Lesen zu konzentrieren?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
7. ...zu beschreiben, was sich sie gerade gesehen oder gehört hat?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
8. ...sich an einer Unterhaltung zu beteiligen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
9. ...ein Telefon zu benutzen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
10. ...eine Nachricht für jemanden entgegenzunehmen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
11. ...spazieren zu gehen, ohne sich zu verlaufen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
12. ...Einkäufe zu machen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
13. ...Essen zuzubereiten?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
14. ...Geld richtig abzuzählen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
15. ...ihre finanziellen Angelegenheiten selbst zu regeln?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
16. ...jemandem, der nach dem Weg fragt, Auskunft zu geben?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
17. ...Haushaltsgeräte zu benutzen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
18. ...sich an einem unbekanntem Ort zurechtzufinden?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
19. ...Verkehrsmittel selbständig zu benutzen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
20. ...ihre Freizeitaktivitäten auszuüben?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
21. ...eine angefangene Tätigkeit nach kurzer Unterbrechung fortzusetzen?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
22. ...zwei Dinge gleichzeitig zu tun?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer
23. ...mit ungewohnten Situationen fertigzuwerden?	nie ① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ immer

10 Danksagung

Die vorliegende Dissertation entstand an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg.

Herrn Prof. Dr. A. Kurz danke ich für die Ermöglichung dieser Dissertation als mein Doktorvater und die rasend schnellen Korrekturen.

Herrn Univ.- Prof. Dr. J. Förstl danke ich für die freundliche Vermittlung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. P. Alexopoulos, der mir als Ansprechpartner jederzeit hilfreich zur Seite stand und mich unterstützte.

Für die ausgezeichnete wissenschaftliche Unterstützung zur Erfassung des Datenmaterials bedanke ich mich herzlich bei allen beteiligten Ärzten der Kliniken München und Erlangen.

Ein großes Dankeschön geht auch an Dr. I. Schöll und Robert Stark für das schnelle Korrekturlesen sowie meiner ganzen Familie für die Unterstützung und Geduld während meines Studiums.

München, im November 2010

11 Curriculum Vitae

Elvira Schöll

Geburtsdatum: 21. März 1985
Geburtsort: Perm (Russland)
Einreise in die BRD 1989
Staatsangehörigkeit: deutsch



Studium & Ausbildung

1991-1997	Grundschule & Förderstufe, Nieder Mörlen
1997-2001	Realschule, Bad Nauheim
2001-2004	Gymnasium, Bad Nauheim
07/04-10/05	Fernstudium zur Dipl. Legasthietrainerin, Austria (EÖDL)
11/05-03/06	Schule für Physiotherapeuten, Mannheim
04/06-05/12	Studium der Humanmedizin, LMU München Rückwirkend Immatrikuliert zum 01.10.2005

Publikation

2010	Alexopoulos et al, „ <i>Validation of the german revised addenbrooke’s cognitive examination for detecting mild cognitive impairment, mild dementia in alzheimer’s disease and frontotemporal lobar degeneration</i> “, Dement Geriatr Cogn Disord. 2010; 29(5):448-56
------	--

Berufserfahrungen & Referenzen

Seit 2001	Praxis für Neurologie & Centrum für klinische Forschung (Dr. I. Schöll, Bad Homburg v.d. Höhe)
Seit 2008	Praxis für Allgemeinmedizin (Dr. B. Fischer-Brandes, München)

Praktika & Famulaturen

- 01/03-02/03 Betriebspraktikum in der Klinik für Psychiatrie **und Psychotherapie**, Gießen
- 07/03-07/03 Praktikum im Institut für **Pathologie** PD Dr. J. Alles, Dr. S. Seib, Gießen
- 08/04-02/05 Krankenpflegepraktikum in der **Kardiologie**, Kerckhoff Klinik Bad Nauheim
- 09/08-10/08 Famulatur in der Praxis für **Gynäkologie** Dr. E. Genis, E. Hofmann, Bad Homburg
- 02/09-03/09 Famulatur in der Inneren Medizin, Hochwaldkrankenhaus Bad Nauheim
- 08/09-10/09 Auslandsfamulatur in Russland in der **Chirurgie und Anästhesie**, Universitätskrankenhaus des Kreises Perm
- 02/11-01/12 Praktisches Jahr in München
1. Terial - **Chirurgie**, Klinikum Pasing
 2. Terial - **Neurologie**, Klinikum Großhadern
 3. Terial - **Innere Medizin**, Klinikum Pasing

Sprachkenntnisse

Deutsch (Muttersprache)
Englisch (Fließend, TOEFL)
Russisch (Fließend)
Spanisch (Grundkenntnisse)
Französisch (Grundkenntnisse)

München, den 05.03.2012

12 Literaturverzeichnis

1. Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. *The expert consensus guideline series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary.* J Psychiatr Pract. 2007; 13 (3): 207-216
2. Alexopoulos P, Greim B, Nadler K, Martens U, Krecklow B, Domes G, Herpertz S, Kurz A. *Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination for Detecting Early Alzheimer's Disease and Mild Vascular Dementia in a German Population.* Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22: 385-391
3. Alexopoulos P, Mioshi E, Greim B, Kurz A. *Brief Assessment of cognitive mental status in German: The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R).* European Journal of Geriatrics 2007; 9: 175-180
4. Alexopoulos P, Nadler K, Cramer B, Herpertz SC, Kurz A. *Validation of a short test (3MS-R) for detecting Alzheimer's disease.* Fortschr Neurol Psychiatr 2007; 75: 728-736
5. Alexopoulos P, Pernecky R, Cramer B, Grimmer T, Kurz A. *Validation of a short telephone test (T3MS) for the diagnosis of cognitive impairment.* Fortschr Neurol Psychiatr 2006; 74: 329-336
6. Alzheimer A. *Über einen eigenartigen schweren Krankheitsprozess der Hirnrinde.* Neurologisches Centralblatt 1906; 25
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV (4th ed.)* American Psychiatric Association 1994; Washington DC
8. Andersen N, Blennow K, Sjodin C, Winblad B, Svardsudd K. *Prevalence and incidence of clinically diagnosed memory impairments in a geographically defined general population in Sweden. The Pitea Dementia Project.* Neuroepidemiol 1999; 18: 144-155
9. Anthony JC, LeResche L, Niaz U, von Körf M, Folstein MF. *Limits of the „Mini-Mental-State“ as screening test for dementia and delirium among hospital patients.* Psychol Med 1982; 12: 397-408
10. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knoefel JE, Cobb J, Belanger A, D'Agostino RB, White LR. *Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study.* Neurology 1992; 42,1: 115-119
11. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, White LR, D'Agostino RB. *Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study.* Neurology 1993; 43: 515-519
12. Bak TH, Mioshi E. *A cognitive bedside assessment beyond the MMSE: the Addenbrooke's Cognitive Examination.* Practical Neurology 2007; 7: 245-249

13. Bak TH, Roggers TT, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR. *Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 420-422
14. Barker A, Jones R, Jennison C. *A prevalence study on age-associated memory impairment*. Br J Psychiatry 1995; 167: 642-648
15. Barr A, Brandt J. *World-list generation deficits in dementia*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 1996; 18: 810-822
16. Bauer J. *Klinische Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Demenz vom Alzheimer Typ*. Fortschr Neurol Psychiatr 1994; 2: 417-432
17. Bender R, Lange S. *Was ist der p-Wert?* Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126: T39-T40
18. Bergius M. *Die Altenrepublik. Deutschlands Bevölkerung*. Frankfurter Rundschau 2009; 11
19. Bier JC, Donckels V, Van Eyll E, Claes T, Slama H, Fery P, Vokaer M. *The French Addenbrooke's Cognitive Examination Is Effective in Detecting Dementia in a French-Speaking Population*. Dement Geriatric Cognitive Disorders 2005; 19: 15-17
20. Bier JC, Ventura M, Donckels V, Van Eyll E, Claes T, Slama H, Fery P, Vokaer M, Pandolfo M. *Is the Addenbrooke's Cognitive Examination effective to detect frontotemporal dementia?* J Neurology 2004; 251: 428-431
21. Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, Vonsattel JP, Growdon JH. *Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline*. Arch Neurol 2000; 57: 225-232
22. Borson S, Scanlan JM, Ganguli M, Chen P. *Validation of the Mini-Cog in a population-based sample of older adults*. Abstract presented at the 14th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; February 23-26, 2001; San Francisco (CA)
23. Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. *Screening of Dementia in Primary Care: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*. Annals of Internal Medicine 2003; 138,11: 927-937
24. Bowen F, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. *Progression to dementia in patients with isolated memory loss*. Lancet 1997; 349: 763-765
25. Bozoki AC, Farooq MU. *Frontotemporal lobar degeneration insights from neuropsychology and neuroimaging*. Int Rev Neurobiol 2009; 84: 185-213
26. Brodaty H, Low LF, Gibson L, Burns K. *What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use?* Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14: 391-400
27. Bruscoli M, Lovestone S. *Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies*. Int psychogeriatr 2004; 16 (2): 129-140

28. Burkart M, Heun R, Maier W, Benkert O. *Demenzscreening im klinischen Alltag. Eine vergleichende Analyse von MMSE, SIDAM und ADAS*. *Nervenarzt* 1998; 69: 983-990
29. Cahn D, Salmon D, Monsch A. *Screening for dementia of the Alzheimer type in the community: the utility of the Clock Drawing Test*. *Arch Clin Neuropsychol* 1996; 112: 529-539
30. Calabrese P. *Frühdiagnostik kognitiver Defizite in der hausärztlichen Praxis*. *Hausarzt Kolleg* 2009; 1/02: 19-22
31. Campbell S, Stephens S, Ballard C. *Dementia with Lewy bodies: Clinical features and treatment*. *Drugs and Aging* 2001; 18: 397-407
32. Clark AW, White CL, Manz HJ, Parhad IM, Curry B, Whitehouse PJ. *Primary degenerative dementia without Alzheimer pathology*. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1986; 13: 462-470
33. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW. *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. *Science* 1993; 261: 921-923
34. Coria F, Gomez de Caso JA, Minguéz L, Rodríguez Artalejo F, Clavería LE. *Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 973-976
35. Corkin S. *Some relationships between global amnesias and the memory impairments in Alzheimer's disease*. In S Corkin, KL Davies, JH Growden, E Usdin, RJ Wurtman (Eds.), *Alzheimer's disease: A report of research in progress* 1982; New York: Raven Press; pp 192-207
36. Crook TH, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. *Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change – Report of a National Institute of Mental Health workgroup*. *Dev Neuropsychol* 1986; 2: 261-276
37. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. *The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia*. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314
38. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Bunther J, Albert M. *Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information*. *Arch Neurol* 2000; 57: 675-680
39. Davidoff DA. *The recognition and treatment of dementia*. In Ellison JM, Weinstein C, Hodel-Malinofsky T, eds. *The psychotherapist's guide to neuropsychiatry: Diagnostic and treatment issues*. Washington, DC: American Psychiatric Association 1994: 487-556
40. Davies RR, Dawson K, Mioshi E, Erzinclioglu S, Hodges JR. *Differentiation of semantic dementia and Alzheimer's disease using the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)*. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; 23: 370-375

41. Devanand DP, Folz M, Gorlyn M, Moeller JR, Stern Y. *Questionable dementia: clinical course and predictors of outcome*. J Am Geriatr Soc 1997; 45: 321-328
42. DiCarlo A, Baldareschi M, Amaducci L. *Cognitive impairment without dementia in older people: Prevalence, vascular risk factors, impact on disability: The Italian Longitudinal Study on aging*. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 775-782
43. Diehl A, Mackenzie IR, Foerstl H, Kurz A. *Die frontotemporale Demenz: Ergebnisse der „Frontotemporal Dementia and Pick's Disease Conference“*. Nervenarzt 2003; 74: 785-788
44. Diehl J, Kurz A. *Frontotemporal dementia: patient characteristics, cognition and behavior*. Int J Geriatr Psychiatry 2002; 17: 914-918
45. Diez C, Stoevesandt D, Mohr P. *Die medizinische Doktorarbeit*. Lehmanns Media, 5. Auflage, 2008
46. Dilling H MW, Schmidt MH, Schulte-Markwort E (eds) *Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. ICD-10 Kapitel V (f) Forschungskriterien. 1994; Bern: Huber
47. Duara R, Barker W, Luis CA. *Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: differential diagnosis*. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10 (suppl 1): 37-42
48. Dudas RB, Berrios GE, Hodges JR. *The Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) in the Differential Diagnosis of Early Dementias Versus Affective Disorder*. Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13,3: 218-226
49. Erzigkeit H, Lehfeld H, Peña-Casanova J, Bieber F, Yekrangi-Hartmann C, Rupp M, Rappard F, Arnold K, Hindmarch I. *The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL): results from a validation study in three European countries*. Dement Geriatr Cogn Disord. 2001; 12 (5): 348-359
50. Feldmann HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A, Chow T, Borrie M, Schipper HM, Blair M, Kertesz A, Chertkow H. *Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis*. CMAJ 2008; 178: 825-836
51. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. *Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia*. Neurology 1991; 41: 1006-1009
52. Folquitto JC, Bustamante SEZ, Barros SB, Azevedo D, Lopes MA, Hototian SR, Filho WJ, Litvoc J, Bottino CMC. *The Bayer-Activities of Daily Living Scale (B-ADL) in the differentiation between mild to moderate dementia and normal aging*. Rev Bras Psiquiatr. 2007; 29 (4): 350-353
53. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *„Mini Mental State“ A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J. psychiat. Res. 1975; 12: 189-198
54. Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor MN. *Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study*. Brain 1998; 121: 1631-1639

55. Fratiglione L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. *Worldwide prevalence and incidence of dementia*. *Drugs and Aging* 1999; 15: 365-375
56. Galasko D, Klauber MR, Hofstetter CR, Salmon DP, Lasker B, Thal LJ. *The Mini-Mental State Examination in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease*. *Arch Neurology* 1990; 47: 49-52
57. Ganguli M, Belle S, Ratcliff G, Seaberg E, Huff FJ, von der Perten K, Kuller LH. *Sensitivity and specificity for dementia of population-based criteria for cognitive impairment: The MoVIES Project*. *J Gerontol Med Sci* 1993; 48: M152-M161
58. Garcia-Caballero A, García-Lado I, González-Hermida J, Recimil MJ, Area R, Manes F, Lamas S, Berrios GE. *Validation of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination in a rural community in Spain*. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 21: 239-245
59. Gianotti G, Parlato V, Monteleone D, Carlomagno S. *Neuropsychological markers of dementia on visual-spatial tasks: A comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1992; 14: 239-252
60. Gleixner C, Müller M, Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. 2009/10; Medizinische Verlags- und Informationsdienste: Breisach
61. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I. *Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population*. *Lancet* 1997; 349: 1793-1796
62. Greck J, Lautenschlager N, Kurz A. *Clinical aspects of frontotemporal dementia*. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68(10): 447-57
63. Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL. *Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 691-700
64. Gustafson L. *Clinical picture of frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type*. *Dementia* 1993; 4: 143-148
65. Gutzwiller F. *Demenzen in der Schweiz. Ergebnisse einer epidemiologischen Untersuchung*. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin* 1999; 11: 189-190
66. Harciarek M, Jodzio K. *Neuropsychological Differences Between Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Review*. *Neuropsychology Review* 2005; 15,3: 131-144
67. Henderson VW, Mack W, Williams BW. *Spatial disorientation in Alzheimer disease*. *Archives of Neurology* 1989; 46: 391-394
68. Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V. *Einführung in die Medizinische Statistik*. Springer Verlag, 2. Auflage, 2007
69. Hindmarch I, Leffeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. *The bayer activities of daily living scale (b-adl)*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9,2: 20-26

70. Hodges JR, Patterson K. *In semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications.* Neuropsychologia 1995; 33: 441-459
71. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. *The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease.* Brain 1991; 114: 1547-1558
72. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, Copeland JR, Dartigues JF, da Silva Droux A, Hagnell O, et al. *The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings.* Int. J Epidemiol. 1991; 20 (3): 736-748
73. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW, Jr. *Does this patient have dementia?* JAMA 2007; 297: 2391-2404
74. Hou CE, Carlin D, Miller BL. *Non-Alzheimer's disease dementias: anatomic, clinical, and molecular correlates.* Can J Psychiatry 2004; 49: 164-171
75. Huber G. *Klinik und Psychopathologie der organischen Psychosen.* In: Kisker KP, Meyer JE, Müller M, Strömgen E (Hrsg) *Psychiatrie der Gegenwart.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1972: 71-146
76. Huppert FA, Brayne C, Gill C, Paykel ES, Beardsall L. *CAMCOG – a concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: sociodemographic determinants in an elderly population sample.* Br J Clin Psychology 1995; 34 (4): 529-541
77. Hutchinson AD, Mathias JL. *Neuropsychological deficit in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review.* J Neurol Neurosurg Psychiatr 2007; 78: 917-928
78. Ihl R, Fröhlich L, Dierks T, Martin E, Maurer K. *Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type.* Psychiatry Research 1992; 44: 93-106
79. Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, Brinkmeyer J, Fischer S, Gaab N, Kaupmannsennecke C. *Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD).* Fortschr Neurol Psychiatr 2000; 68: 413-422
80. Ihl R. *Psychometric tests in dementia of the Alzheimer type.* Psychologische Beiträge 1998; 40: 55-65
81. Ivemeyer D, Zerfaß R. *Demenztests in der Praxis.* Urban & Fischer 2002
82. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E.. *Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment.* Neurology 1999; 52: 1397-1403
83. Jesse S, Ludolph A. *Lobärdegenerationen ätiologisch sehr heterogen.* DNP 2010; 3: 41-48
84. Jorm AF, Jolley D. *The incidence of dementia: A meta-analysis.* Neurology 1998; 51: 728-733

85. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. *The prevalence of dementia: A quantitative integration of the literature*. Acta Psychiatrica Scandinavica 1987; 76: 465-479
86. Jorm AF. *Methods of screening for dementia: a meta-analysis of studies comparing an informant questionnaire with a brief cognitive test*. Alzheimer Dis Assoc Disord 1997; 11,3; 158-162
87. Kaltreider LB, Cicerello AR, Lacritz LH, Honig LS, Rosenberg RN, Cullum MC. *Comparison of the CERAD and CVLT list-learning tasks in Alzheimer's disease*. Clin Neuropsychol 2000; 14: 269-274
88. Katzman R, Kawas C. *The epidemiology of dementia and Alzheimer disease*. In RD Terry, R Katzman and KL Bick (Eds.). *Alzheimer Disease*; New York: Raven Press; 1994, pp. 105-122
89. Kawas C, Gray S, Brookmeyer R, Fozard J, Zonderman A. *Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Neurology 2000; 54: 2072-2077
90. Kertesz A, Mohs RC. *Cognition*. In S. Gauthier – *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. 2nd ed.; London: Martin Dunitz, 1999, pp. 179-196
91. Kessler J, Kalbe E. *Gerontoneuropsychologie – Grundlagen und Pathologie*. In W Sturm, M Herrmann und CW Wallesch, *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. 2000; Lisse, NL: Swets & Zeitlinger: pp. 648-662
92. Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler PE. *MMSE: Mini-Mental-Status-Test. Deutsche Fassung*. Weinheim: Beltz, 1990
93. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Sandor T, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Hyman BT, Albert MS. *Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease*. Ann Neurol 2000; 47: 430-439
94. Koivisto K, Reinikainen KJ, Hänninen T. *Prevalence of age-associated memory impairment in a randomly selected population from eastern Finland*. Neurology 1995; 45: 741-747
95. Kraemer HC, Taylor JL, Tinklenberg JR, Yesavage JA. *The stages of Alzheimer's disease. A reappraisal*. Dement Geriatr Cogn Disord 1998; 9: 299-308
96. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 8. Auflage. 1913; Leipzig: Barth
97. Kral V. *Senescent forgetfulness: Benign and malignant*. Can Med Ass J 1962; 86: 257-260
98. Kral VA. *Memory loss in the aged*. Dis Nerv Syst 1966; 27: 51-54
99. Kral VA. *Neuro-psychiatric observation in an old people home*. J Gerontol 1985; 13: 169-176

100. Krämer G. *Alzheimer Krankheit. Ursachen, Krankheitszeichen, Untersuchung, Behandlung*. Thieme 1993; 2. Auflage
101. Kratz B, Schröder J, Pantel J, Weimer D, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. *Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter. Ergebnisse einer gerontologischen Untersuchung*. *Nervenarzt* 1998; 69 (11): 975-982
102. Kretschmar HA, Neumann M. *Die neuropsychologische Diagnostik neurodegenerativer und dementieller Krankheiten*. *Pathologie* 2000; 21: 364-374
103. Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. *The Mini-Mental State Examination Score And The Clinical Diagnosis Of Dementia*. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47,9: 1061-1067
104. Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M, Perneczky R, Lautenschlager N. *Leichte kognitive Störungen – Fragen zu Definition, Diagnose, Prognose und Therapie*. *Nervenarzt* 2004; 75: 6-15
105. Larner AJ. *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in day-to-day clinical practice*. *Age and Ageing* 2007; 36: 686-686
106. Larner AJ. *An audit of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) in clinical practice*. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2005; 20: 593-594
107. Larrabee GJ, Crook TH. *Estimates prevalence of age-associated memory impairment derived from standardised test of memory funktion*. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 95-104
108. Larsson EM, Passant U, Sundgren PC, Englund E, Brun A, Lindgren A, Gustafson L. *Magnetic resonance imaging and histopathology in dementia, clinically of frontotemporal type*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 123-134
109. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA. *Rates and risk factors of dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Group. European Studies of Dementia*. *Neurology* 1999; 52: 78-84
110. Lautenschlager N, Foley EJ, Haupt M, Zimmer R, Farrer LA, Kurz A. *Eine systematische genetisch-epidemiologische Familienerhebung bei Alzheimerkranken-Erfahrungen mit der MIRAGE-Studie in Deutschland*. *Z Gerontol.* 1994; 27 (5): 341-345
111. Lautenschlager NT, Riemenschneider M, Drzezga A, Kurz AF. *Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging, and biochemical findings*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 379-386
112. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. *Frontotemporal behavioural scale*. *Alz Deas Ass Dis* 1998; 12: 335-339

113. Lehfeld H, Erzigkeit H. *Loss of activities of daily living function (ADL) and cognitive impairment in various stages of dementia. A comparison of ADL informant ratings, ADL self ratings and psychometric test results.* Fortschr Neurol Psychiatr. 2000; 68 (6): 262-269
114. Lehfeld H, Ihl R, Schweizer A, Steinwachs K, Fröhlich L, Gutzmann H, Blaha L, Kügler C, Steiner I, Jentsch J, Schmidt K-H, Fischer W, Kagerbauer A-M, Bürger G, Autenrieth T, Heinrich C, Mösler T, Zimmermann P, Horn P, Kinzler E, Schubert H, Lehmann E, Erzigkeit H. *Psychometrische Schweregradbeurteilung bei demenziellen Erkrankungen: Ein Vergleich von MMST, ADAS, BCRS und SKT.* Zeitschrift für Neuropsychologie 1999; 10: 187-202
115. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KA, Weber JL. *A familial Alzheimer's disease locus on chromosom 1.* Science 1995; 269: 970-973
116. Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, Kaplan EF, D'Agostino RB. *The preclinical phase of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort.* Arch Neurol 1995; 52: 485-490
117. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. *Brief Screening Tests for Dementia.* Can J Psychiatry 2002; 47,8: 723-733
118. Macera CA, Sun RKP, Yeager KK, Brandes DA. *Sensitivity and specificity of death certificate diagnoses for dementing illnesses, 1988-1990.* J Am Geriatr Soc 1992; 40: 479-481
119. Martin A, Brouwers P, Cox C, Fedio P. *On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease.* Brain and Language 1985; 25: 323-341
120. Martin A, Fedio P. *Word production and comprehension in Alzheimer's disease: The breakdown of semantic knowledge.* Brain and Language 1983; 19: 124-141
121. Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie – Duale Reihe.* Thieme 2007, Stuttgart, 6th ed; pp. 191-197
122. Mathuranath PS, Hodges JR, Mathew R, Cherian PJ, George A, Bak TH. *Adaptation of the ACE for a Malayalam speaking population in southern India.* International Journal of Geriatric Psychiatry 2004; 19: 1188-1194
123. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. *A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.* Neurology 2000; 55: 1613-1620
124. Mattis S. *Dementia Rating Scale.* Psychological Assessment Resources, Inc: Florida 1988
125. Maurer K, Maurer U. *Alzheimer Das Leben eines Arztes und die Karriere einer Krankheit.* Piper 1999; 2. Auflage
126. McKhann D, Folstein M, Katzmann R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease.* Neurology 1984

127. Mendez MF, Underwood KL, Zander BA, Mastri AR, Sung JH, Frey WH. *Risk factors in Alzheimer's disease: A clinicopathologic study*. *Neurology* 1992; 42: 770-775
128. Miller BL, Diehl J, Freedman M, Kertesz A, Mendez M, Rascovsky K. *International approaches to frontotemporal dementia diagnosis: from social cognition to neuropsychology*. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S7-10
129. Miller BL, Gearhart R. *Neuroimaging in the diagnosis of frontotemporal dementia*. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 71-74
130. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A, Berman N, Mena I, Cummings JL. *A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlation*. *Neurology* 1997; 48 (4): 937-942
131. Minati L, Edginton T, Garzia Bruzzone M, Giaccone G. *Current Concepts in Alzheimer's Disease: A Multidisciplinary Review*. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2009; 24,2: 95-121
132. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. *The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening*. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 21: 1078-1085
133. Möller HJ, Laux G, Deister A. *Duale Reihe Psychiatrie und Psychotherapie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2005; 3: 32-34, 40-59
134. Molloy DW, Standish TI. *A guide to the standardized Mini-Mental State Examination*. *International Psychogeriatrics* 1997; 9,1: 87-94
135. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Paulsen JS, Salom DP, Brugger P, Swenson MR. *A comparison of category and letter fluency in Alzheimer's disease and Huntington's disease*. *Neuropsychology* 1994; 8: 25-30
136. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ. *Comparison of verbal fluency tasks in the detection of dementia of Alzheimer Type*. *Archives of Neurology* 1992; 49: 1253-1258
137. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L. *Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease*. *Arch Neurol* 2001; 58: 397-405
138. Mortimer JA. *Epidemiology of dementia: Cross-cultural comparisons*. *Advances in Neurology* 1990; 51: 27-33
139. Moss MB, Albert MS, Kemper TL. *Neuropsychology of frontal lobe dementia*. In: White RF, eds. *Clinical syndromes in adult neuropsychology: the practitioner's handbook*. New York, NY: Elsevier Science 1992: 287-303
140. Murrell J, Farlow M, Ghetti B, Benson MD. *A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease*. *Science* 1991; 254: 97-99

141. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. *Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria*. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554
142. Newmann JP. *Brief Assessment of Cognitive Mental Status in Hebrew: Addenbrook's Cognitive Examination*. *IMAJ* 2005; 7: 451-457
143. Norris MP, Haines ME. *Psychological and neuropsychological aspects of Lewy body and frontal dementia*. In: Mellow AM, eds. *Handbook of dementia: psychological, neurological, and psychiatric perspectives*. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons 2003: 115-148
144. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der amen TJ, Grobbee DE, Hofman A. *Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia association with education. The Rotterdam study*. *BMJ* 1995; 310: 970-973
145. Pasquier F. *Early diagnosis of dementia: neuropsychology*. *J Neurol* 1999; 246: 6-15
146. Peat J, Barton B. *Medical statistics, ed 2nd*. Blackwell Publishing Ltd, 2006
147. Perneczky R, Alexopoulos P, Kurz A. *Schon krankhaft oder noch normal?* *MMW Fortsch Med*. 2004; 146 (38): 34-37
148. Perneczky R. *Die Eignung einfacher klinischer Tests für die Erkennung der leichten kognitiven Störungen und der leichtgradigen Demenz*. *Akt Neurol* 2003; 114-117
149. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. *The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: Relationship to episodic and semantic memory impairment*. *Neuropsychologia* 2000; 38: 252-271
150. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. *Current concepts in mild cognitive impairment*. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-1992
151. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. *Memory function in very early Alzheimer's disease*. *Neurology* 1994; 44: 867-872
152. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. *Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome*. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308
153. Petersen RC. *Normal aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease*. *Neurologist* 1995; 1: 326-344
154. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. *Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States*. *Ann Intern Med* 2008; 148 (6): 427-434
155. Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. Springer 1998; 10. Auflage

156. Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL. *Self awareness and personality change in dementia*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 632-639
157. Reitan RM, Wolfson D. *Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage*. Percept Mot Skills 1985: 271-276
158. Reyes MA, Lloret SP, Gerscovich ER, Martin ME, Leiguarda R, Merello M. *Addenbrooke's Cognitive Examination validation Parkinson's disease*. European Journal of Neurology 2009; 16: 142-147
159. Ritchie K, Kildea D, Robine JM. *The relationship between age and the prevalence of senile dementia: A meta-analysis of recent data*. International Journal of Epidemiology 1992; 21: 763-769
160. Rösler M, Frey U, Retz-Junginger P, Supprian T, Retz W. *Overview of standardized diagnostic instruments of dementia*. Fortschr Neurol Psychiatr. 2003; 71 (4): 187-198
161. Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. *Very mild senile dementia of the Alzheimer type. I. Clinical assessment*. Arch Neurol 1989; 46: 379-382
162. Schellenberger GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E. *Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14*. Science 1992; 258: 668-671
163. Schmidtke K, Hermeneit S. *High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients*. International Psychogeriatrics 2008; 20: 96-108
164. Shulman KI. *Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test?* Int J Geriatr Psychiatry 2000; 15: 548-561
165. Smith G, Ivnik RJ, Petersen RC, Malec JF, Kokmen E. *Age associated memory impairment diagnoses: problems of reliability, concerns for terminology*. Psychol Aging 1991; 6: 551-558
166. Somerfield MR, Weisman CS, Ury W, Chase GA, Folstein MF. *Physician practices in the diagnosis of dementing disorders*. J Am Geriatr Soc 1991; 39: 172-175
167. Sommer B. *Bevölkerungsentwicklung in den Bunderländern bis 2050*. Statistisches Bundesamt, Wirtschaft und Statistik 2004; 8: 834-844
168. Spinnler H, Della Sala S, Bandera R, Baddeley AD. *Dementia aging and the structure of human memory*. Cognitive Neuropsychology 1988; 5: 193-211
169. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Lebenserwartung in Deutschland*. www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content50/Lebenserwartung_Deutschland,templateId=renderPrint.psm1 (03.03.2010)
170. Statistisches Jahrbuch Statistisches Bundesamt. *Periodensterbetafel*. GESIS-ZUMA Abteilung soziale Indikatoren 2005: 105-106

171. Stokholm J, Vogel A, Johannsen P, Waldemar G. *Validation of the Danish Addenbrooke's Cognitive Examination as a Screening Test in a Memory Clinic*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009; 27: 361-365
172. Stoppe G, Sandholzer H, Staedt J, Winter S, Kiefer J, Kochen MM, Rütther E. *Diagnosis of dementia in primary care: results of a representative survey in Lower Saxony, Germany*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244: 278-283
173. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT, Offord KP, Parisi JE. *The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance*. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 829-837
174. Thalmann B, Mönsch AU. *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease. Neuropsychologische Testbatterie*. Memory clinic Basel, Basel 1997
175. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nodan G, Dunn E, St Georges-Hyslop PH. *Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study*. *Neurology* 1996; 46: 661-665
176. Tombaugh TN, McIntyre NJ. *Mini – mental state examination: Comprehensive review*. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40,9: 922-935
177. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Dementia: Recommendation and Rationale*. *Annals of the Internal Medicine* 2003; 138,11: 925-926
178. Usman MA. *Frontotemporal dementia*. In: Nussbaum PD, eds. *Handbook of neuropsychology and aging*. New York, NY: Plenum Press, 1997: 159-176
179. Van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A, van Broeckhoven C. *Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease*. *Nature Genetics* 1994; 7: 74-78
180. Visser PJ, Verhey FRJ, Jolles J, Jonker C. *Course of minimal dementia and predictors of outcome*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 835-841
181. Weingartner H, Grafman J, Boutelle W, Kaye W, Martin PR. *Forms of memory failure*. *Science* 1983; 221: 380-382
182. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer Verlag, 4. Auflage, 2008
183. Welsh KA, Butters N, Hughes J, Mohs RC, Heyman A. *Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measure*. *Archives of Neurology* 1991; 48: 278-281
184. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A. *Detection and staging of dementia in Alzheimer's Disease: Use of the neuropsychological measures developed of the consortium to establish a registry of Alzheimer's disease*. *Archives of Neurology* 1992; 49: 448-452

185. Wieck HH. *Zur klinischen Stellung des Durchgangs-Syndroms*. Schweiz Arch Neurol Psychiat 1961; 88: 409-419
186. Weltgesundheitsorganisation WHO. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber 2011
187. Wilcock GK, Ashworth DL, Langfield JA, Smith PM. *Detecting patients with Alzheimer's disease suitable for drug treatment: comparison of three methods of assessment*. Br J Gen Pract 1994; 44: 30-33
188. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. *Mild cognitive impairment- beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment*. J Intern Med 2004; 256: 240-246
189. Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. *A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment*. Acta Neurol Scand 2003; 107: 52-76
190. Woodford HJ, George J, Larner AJ. *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised in day-to-day clinical practice*. Age and Ageing 2008; 37: 350-355
191. Yearworth RC, Burke WJ. *Frontotemporal dementia: a different kind of dementia*. Arch Psychiatr Nurs 2000; 14: 249-253
192. Zaudig M. *Demenz und leichte kognitive Beeinträchtigungen im Alter. Diagnostik, Früherkennung und Therapie*. Bern: Huber 1995
193. Zec RF. *Neuropsychological functioning in Alzheimer's disease* in RW Parks, RF Zec and RS Wilson (Eds.), 1993

13 Publikation der Dissertation

Dementia
and Geriatric
Cognitive Disorders

Original Research Article

Dement Geriatr Cogn Disord 2010;29:448–456
DOI: [10.1159/000312685](https://doi.org/10.1159/000312685)

Accepted: March 30, 2010
Published online: May 26, 2010

Validation of the German Revised Addenbrooke's Cognitive Examination for Detecting Mild Cognitive Impairment, Mild Dementia in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration

P. Alexopoulos^{a,b} A. Ebert^c T. Richter-Schmidinger^a E. Schöll^b B. Natale^b
C.A. Aguilar^{b,e} P. Gourzis^f M. Weih^a R. Perneczky^b J. Diehl-Schmid^b
T. Kneib^d H. Förstl^b A. Kurz^b A. Danek^c J. Kornhuber^a

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, ^bDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München, and ^cDepartment of Neurology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, and ^dInstitute of Mathematics, Carl-von-Ossietzky-Universität Oldenburg, Oldenburg, Germany; ^eDepartment of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital Barros Luco Trudeau, Universidad de Santiago de Chile, Santiago de Chile, Chile; ^fDepartment of Psychiatry, University of Patras, Patras, Greece

Key Words

Mild cognitive impairment · Alzheimer's disease · Frontotemporal lobar degeneration · Addenbrooke's Cognitive Examination, revised edition · Mini Mental State Examination

Abstract

Background/Aims: The diagnostic accuracy of the German version of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) in identifying mild cognitive impairment (MCI), mild dementia in Alzheimer's disease (AD) and mild dementia in frontotemporal lobar degeneration (FTLD) in comparison with the conventional Mini Mental State Examination (MMSE) was assessed. **Methods:** The study encompasses 76 cognitively healthy elderly individuals, 75 patients with MCI, 56 with AD and 22 with FTLD. ACE-R and MMSE were validated against an expert diagnosis based on a comprehensive diagnostic procedure. Statistical analysis was performed using the receiver operating characteristic method and regression

analyses. **Results:** The optimal cut-off score for the ACE-R for detecting MCI, AD, and FTLD was 86/87, 82/83 and 83/84, respectively. ACE-R was superior to MMSE only in the detection of patients with FTLD [area under the curve (AUC): 0.97 vs. 0.92], whilst the accuracy of the two instruments did not differ in identifying MCI and AD. The ratio of the scores of the memory ACE-R subtest to verbal fluency subtest contributed significantly to the discrimination between AD and FTLD (optimal cut-off score: 2.30/2.31, AUC: 0.77), whereas the MMSE and ACE-R total scores did not. **Conclusion:** The German ACE-R is superior to the most commonly employed MMSE in detecting mild dementia in FTLD and in the differential diagnosis between AD and FTLD. Thus it might serve as a valuable instrument as part of a comprehensive diagnostic workup in specialist centres/clinics contributing to the diagnosis and differential diagnosis of the cause of dementia.

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2010 S. Karger AG, Basel
1420–8008/10/0295–0448\$26.00/0
Accessible online at:
www.karger.com/dem

Dr. med. P. Alexopoulos, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Ismaninger Strasse 22, DE-81675 Munich (Germany)
Tel. +49 89 4140 4279, Fax +49 89 4140 4923
E-Mail panos.alexopoulos@lrz.tu-muenchen.de

Introduction

Due to the rapidly ageing population in the Western world, the incidence of age-related disorders such as dementia is increasing substantially and dramatically. Dementia is predicted to become the largest health care challenge in modern history because of its medical, social and philosophical implications [1]. An early diagnosis of dementia appears to be of great importance in order to institute appropriate medical and social interventions. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia [2], and frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is the second most common presenile cause of neurodegenerative dementia [3]. Depending on its cause, the clinical phenotypes are quite distinct at the stage of mild dementia. Patients with mild dementia in AD, for instance, manifest memory deficits, make repetitive statements, get lost while driving and have poor judgment, whereas subjects with mild dementia in FTLD primarily present with alterations of speech (language variant of FTLD) or with behavioural disturbances such as disinhibition and lack of social awareness (behavioural variant of FTLD) [2].

In most cases, the diagnosis of dementia is established by assessing cognitive deficits and their impact on the activities of daily living. Neuropsychological instruments enable clinicians to gather evidence of cognitive impairment, help them to detect dementia and to make a differential diagnosis. In the light of the long duration (around 1–4 h) of extensive neuropsychological testing, which limits its utility in routine dementia diagnostic workup, there is a demand for screening tests [4]. Ideally, such tests are sensitive and specific, reliable and valid, quickly administered, easily scored, and capture a broad range of cognitive abilities across various levels of difficulty, thus being efficient, not only in identifying mild dementia in AD, but also other forms of dementia [5, 6].

Many screening tools for dementia which are available in Germany have been criticized for several shortcomings. For instance, the 7-Minute Screen is difficult to score and to interpret [7]. The DemTect [8] does not assess visuospatial ability, known to be closely associated with functional abilities [9]. The 3MS has been validated in Germany only for the identification of patients with early AD but not with mild cognitive impairment (MCI) or with dementias of other aetiologies [10]. The Mini Mental State Examination (MMSE) [11] is currently the most widely used measure of cognitive performance in Germany and in many other countries. It has been shown to be a useful tool for distinguishing people with dementia from cog-

nitively healthy individuals and to achieve an acceptable sensitivity and specificity in detecting dementia in clinical samples [12–14]. However, several weaknesses of the MMSE have been repeatedly demonstrated, including small number of items, low level of task difficulty and likelihood of ceiling effects, narrow range of cognitive domains assessed (including overrepresentation of orientation, underrepresentation of memory tasks and absence of tasks measuring executive function), limited range of possible scores for individual items [6] and low sensitivity for the detection of patients with MCI [15, 16]. Furthermore, the diagnostic accuracy of the MMSE depends on the patient's age, education level, and ethnicity [15].

Drawing on extensive clinical and research expertise with cognitive tests, Hodges and colleagues developed the Addenbrooke's Cognitive Examination test battery [17] and a modified version of it. Changes were introduced into the revised version of Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) [18] in order to avoid ceiling effects and to provide a more balanced contribution of the component tests to the final score. Administration of the ACE-R requires approximately 15 min and is easy to score and to interpret. It incorporates the MMSE, but elaborates on memory, language and visuospatial components, and adds component tests of verbal fluency. The memory component test assesses semantic and episodic memory. In addition to recall of 3 items taken from the MMSE, there is a name and address recall and recognition test for assessing episodic memory. Semantic memory is tested with 4 questions concerning general knowledge. The language section comprises the naming of 12 line drawings of intermediate and low familiarity, semantic comprehension, sentence comprehension, repetition of words and phrases, reading of irregular words, and writing a sentence. Executive functions are tested by letter fluency (generating words beginning with the letter P in 1 min) and category fluency (generating names of animals in 1 min). Visuospatial testing includes the copying of overlapping pentagons (from the MMSE) and of a wire cube, the drawing of a clock face, dot counting and identifying fragmented letters [18].

The maximum ACE-R score of 100 points is composed of 5 component test scores: orientation and attention (18 points), memory (26 points), verbal fluency (14 points), language (26 points) and visuospatial ability (16 points) [18]. The original validation study, which was conducted at Addenbrooke's Hospital, UK, included 241 participants. It suggested an optimal cut-off score of 88 points for identifying dementia, which was associated with high sensitivity (94%) and specificity (89%) [18].

The aim of the present study was to investigate the ability of the German version of the ACE-R to detect patients with MCI, mild dementia in AD, and mild dementia in FTLN, and to compare its diagnostic accuracy with that of the MMSE. The ACE-R and MMSE were validated against the clinical diagnosis based on a comprehensive diagnostic workup.

Methods, Study Sample and Design

We translated and modified the instrument with advice from the authors of the original ACE-R. The modifications concerned the name and address recall and recognition tests, the semantic memory test and the repetition test. Based on the original criteria, the German addresses were chosen from common street names and from less well-known towns in order to preclude natural associations (e.g. Frauenstrasse 24, Spremberg, Brandenburg). In the semantic memory test, we replaced 'the current prime minister' and 'the woman who was prime minister' by 'the name of the current chancellor' and 'the name of the previous chancellor'. The words in the repetition test ('Hippopotamus, Exzentrizität, Unverhältnismässigkeit, Verantwortungslosigkeit' and 'oberhalb, ausserhalb und unterhalb') were selected according to the criteria used in the original English version: length, frequency and difficulty to articulate. A bilingual researcher at the University of Cambridge performed a back translation into English. Comparison of the original English version with the back translation showed that the new version was similar to the original one except for the modified items [19]. The scoring system was not changed. Like the English original, the German ACE-R can be administered in approximately 15 min.

The validation study was carried out at 3 university memory clinics, located in Erlangen and in Munich, Germany. The examination of the participants included a history from the patient and from an informant, medical, neurological and psychiatric examination, laboratory screening, brain imaging (MRI or CT) and a neuropsychological examination based on the German version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB) [20], which incorporates the MMSE. The additional neuropsychological examination comprised a flexible battery (Trail Making Test [21], Bayer Activities of Daily Living Scale [22], and Neuropsychiatric Inventory [23]), the components of which varied according to the aims of the neuropsychological assessment of each patient as defined by the clinician.

The participants were German-speaking and had adequate vision and hearing, although many wore glasses and some required a hearing aid. The ACE-R was administered after the clinical and neuropsychological examination. The components of the ACE-R that are identical to those of the MMSE were not administered twice in order to preclude learning effects. The clinical diagnoses were established independent of the performance of participants on the ACE-R. The diagnosis of dementia and the assessment of its overall severity were based on the criteria of the ICD-10 classification system [24]. AD diagnosis was based on the criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders As-

sociation (NINCDS-ADRDA) for probable AD [25]. The diagnosis of FTLN was established according to the revised Lund-Manchester criteria [26]. To ensure that patients with dementia had not crossed the threshold to moderate dementia, patients with a score below 15 points on the MMSE were excluded from the study. This score has been found to discriminate mild from moderate dementia [27]. MMSE staging has been proven to be an effective clinical instrument for tracking the stages of dementia [27]. The diagnosis of MCI followed the revised consensus criteria of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment [28]. The cognitively healthy controls were recruited among spouses and friends of patients of the 3 memory clinics. They had normal cognitive performance according to the MMSE, were independent in their activities of daily living and did not have any memory complaints. Subjects with serious medical, psychiatric or neurological disorders which could affect cognitive functioning (e.g. major depression, schizophrenia, seizure disorder, head injury) or with a score on the MMSE of <28 were excluded.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany.

Statistical Analyses

Statistical analyses were implemented in PASW Statistics 17.0 for Windows (SPSS, Chicago, Ill., USA); *p* values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Differences with regard to demographic variables, MMSE scores and component and total scores of the ACE-R among cognitively healthy controls and patients with MCI, AD and FTLN were tested using one-way analysis of variance. Pairwise comparisons were performed using Bonferroni's test. χ^2 tests were employed for nominal (categorical) data. If differences attained statistical significance, a linear regression analysis was carried out to investigate possible associations between the demographic variable which varied significantly across the groups and the participants' performance in the ACE-R.

The first step of the analysis of the utility of the ACE-R and the MMSE encompassed a logistic regression analysis, assessing the extent to which ACE-R and MMSE scores predict the clinical diagnosis. ACE-R and MMSE scores were fed as explanatory variables and the clinical diagnosis as outcome variable. If the utility analysis revealed significantly higher accuracy of the ACE-R in discriminating between cognitively healthy controls and patients in comparison with the MMSE, a logistic regression analysis was carried out to assess which ACE-R component tests contributed to the higher accuracy of the instrument. The second step comprised the performance of a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The area under the curve (AUC) was used as a measure of the accuracy of the ACE-R and MMSE to distinguish between the groups of participants. AUC values of less than 1.0 (perfect test) refer to excellent (>0.9), good (>0.8), fair (>0.7) and poor (>0.6) accuracy [29]. Differences between AUCs were assessed with the STAR software for the statistical comparison of ROC curves [30]. The ROC was also used to select an optimal cut-off value below which an individual has a very high chance of suffering from the aforementioned clinical syndromes and disorders.

Table 1. Description of study sample, and component and composite mean scores \pm SD on the ACE-R and on the MMSE

Group variable	Cognitively healthy controls	MCI	Mild dementia in AD	Mild dementia in FTLD
Number of subjects	76	75	56	22
Age, years	69.64 \pm 7.53	67.83 \pm 8.01	72.00 \pm 8.18	69.64 \pm 6.18
Gender:female ratio, %	61.5	40.0 ^a	64.2	40.9
Education, years	11.78 \pm 2.51	12.00 \pm 3.27	11.02 \pm 2.63	11.70 \pm 3.52
MMSE score	29.09 \pm 0.73	27.29 \pm 1.82 ^a	23.21 \pm 3.25 ^a	23.45 \pm 5.54 ^a
ACE-R, total score	90.37 \pm 4.99	81.34 \pm 9.09 ^a	64.80 \pm 11.32 ^a	64.50 \pm 17.82 ^a
Orientation and attention ACE-R component test	17.95 \pm 0.23	17.31 \pm 0.97	14.30 \pm 3.07 ^a	14.91 \pm 3.74 ^a
Memory ACE-R component test	22.45 \pm 2.70	18.04 \pm 4.75 ^a	10.46 \pm 5.26 ^a	14.14 \pm 6.24 ^{a,b}
Verbal fluency ACE-R component test	9.82 \pm 2.06	7.99 \pm 2.56 ^a	6.21 \pm 3.60 ^a	4.36 \pm 2.68 ^{a,b}
Language ACE-R component test	25.13 \pm 1.25	23.53 \pm 2.30 ^a	21.23 \pm 4.24 ^a	19.18 \pm 6.43 ^a
Visuospatial ability ACE-R component test	15.05 \pm 1.53	14.65 \pm 1.75	12.59 \pm 2.98 ^a	11.41 \pm 3.50 ^a

^a Significant difference from cognitively healthy controls, $p < 0.05$. ^b Significant difference from AD patients, $p < 0.05$.

Results

The present study refers to 56 patients with mild dementia in AD, 75 patients with MCI, 22 patients with mild dementia in FTLD (14 with the frontal variant of FTLD and 8 with the language variant) and 76 cognitively healthy controls. Demographic data and MMSE and ACE-R total and component scores of the four groups of individuals are presented in table 1. There were no statistical differences regarding age and years of education between the control group and the patient groups. The MCI group included significantly fewer female participants than the healthy controls (Fisher's exact test, $p = 0.015$). The linear regression analysis, using the ACE-R scores as dependent variable and diagnosis (MCI vs. no cognitive deficits) and gender distribution as independent factors ($F = 28,523$, $p < 0.0001$), did not reveal a significant impact of gender distribution on ACE-R performance (standardized partial regression coefficient of clinical diagnosis = -0.03 , $p = 0.72$), whereas the impact of the clinical diagnosis was significant (standardized partial regression coefficient of clinical diagnosis = -0.523 , $p < 0.0001$). No significant differences were detected between the FTLD and the AD groups with regard to age, education and gender.

Concerning the performance on ACE-R component tests, patients with MCI had significantly lower scores on all ACE-R component tests than cognitively healthy controls except for attention/orientation and visuospatial ability (memory $p < 0.0001$, verbal fluency $p < 0.0001$, language $p = 0.016$). They also had lower total scores on

MMSE and on ACE-R in comparison with healthy controls ($p < 0.0001$ for both tests). Patients with AD and FTLD performed worse than healthy controls on all ACE-R component tests, as well as on the MMSE and the ACE-R total score (all $p < 0.0001$). Regarding differences in the performance between AD and FTLD patients, the former scored higher on the verbal fluency ACE-R component test ($p = 0.044$) and lower on ACE-R memory tasks ($p = 0.008$) compared to the latter. However, there were no differences between the two groups concerning the ACE-R total score and the rest of the cognitive domains assessed with the ACE-R.

Distinction between Patients with MCI and Cognitively Healthy Controls

The logistic regression analysis (likelihood ratio $\chi^2 = 73.74$, $p < 0.0001$) with clinical diagnosis (MCI vs. healthy controls) as dependent variable and ACE-R (regression coefficient = -0.16 , $p < 0.0001$) and MMSE scores (regression coefficient = -0.87 , $p < 0.0001$) as independent factors revealed that both instruments can significantly contribute to the discrimination between MCI and cognitively healthy controls. The results of the ROC analyses, which showed that the AUC of the ACE-R was slightly and not significantly ($p > 0.05$) larger than that of the MMSE, are displayed in figure 1 and table 2.

Distinction between Patients with Mild Dementia in AD and Cognitively Healthy Controls

The ACE-R contributed and the MMSE strongly tended to contribute significantly to the discrimination be-

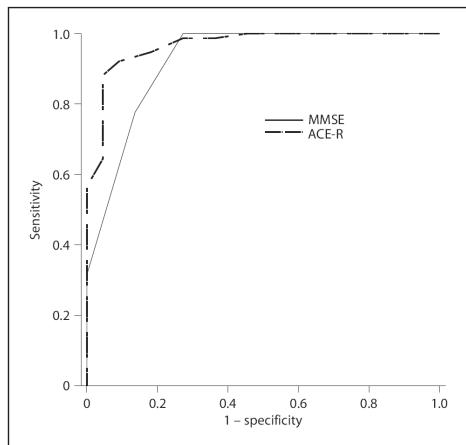


Fig. 3. ACE-R and MMSE ROC for the detection of patients with mild dementia in FTLD.

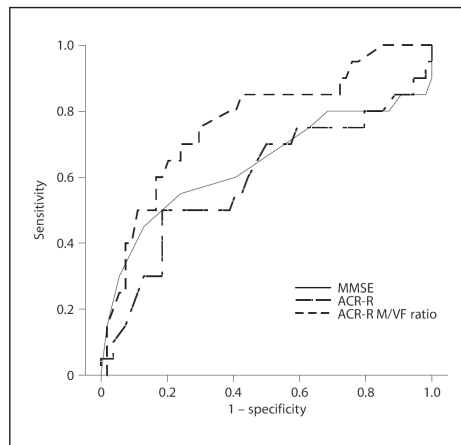


Fig. 4. ACE-R M/VF ratio, ACE-R and MMSE ROC for the distinction between patients with mild dementia in FTLD and patients with mild dementia in AD.

vs. healthy controls) were entered into the model as independent and dependent variables, respectively. The ACE-R verbal fluency component test (regression coefficient = -0.73 , $p = 0.01$) and the language component test (regression coefficient = -0.92 , $p = 0.02$) were significantly associated with the clinical diagnosis, whereas the ACE-R memory component test (regression coefficient = -0.24 , $p = 0.17$), the visuospatial component test (regression coefficient = 0.38 , $p = 0.37$) and the attention-orientation component test (regression coefficient = -3.31 , $p = 0.07$) were not. The AUC of the ACE-R was larger than that of the MMSE (0.97 vs. 0.92), though the difference did not attain statistical significance ($p > 0.05$) (table 2; fig. 3).

Regarding the utility of the ACE-R in discriminating between healthy controls and patients suffering from the frontal variant of FTLD, the results of the regression and ROC analyses did not deviate from the aforementioned findings concerning all FTLD patients. In short, the patients with the frontal variant of FTLD did not differ from healthy controls in demographic characteristics. Only the ACE-R (regression coefficient = -0.27 , $p = 0.02$) predicted the clinical diagnosis with highly significant accuracy and not the MMSE (regression coefficient = -0.77 , $p = 0.28$) according to the regression analysis (likelihood ratio $\chi^2 = 54.27$, $p < 0.0001$). The ROC also revealed a su-

periority of the ACE-R to MMSE in discriminating between healthy controls and patients with the frontal variant of FTLD (AUC: 0.96 vs. 0.92). Such analyses were not performed for patients with the language variant of FTLD due to the limited subsample size.

Distinction between Patients with Mild Dementia in FTLD and Patients with Mild Dementia in AD

The memory to verbal fluency (M/VF) ratio was calculated since the FTLD and AD groups differed significantly with regard to memory and verbal fluency ACE-R subtest scores. Its value was significantly higher in the FTLD group than in the AD group [mean (SD): 4.13 (2.77) vs. 2.18 (2.07), $t = -2.87$, $p = 0.01$]. The logistic regression analysis (likelihood ratio $\chi^2 = 9.91$, $p = 0.02$) with clinical diagnosis (FTLD vs. AD) as dependent variable and ACE-R M/VF ratio (regression coefficient = 0.35 , $p = 0.01$), ACE-R total score (regression coefficient = 0.03 , $p = 0.35$) and MMSE score (regression coefficient = -0.06 , $p = 0.61$) as independent factors revealed that only the ACE-R M/VF ratio is a significant predictor of the clinical diagnosis. According to the ROC, the ACE-R M/VF ratio (AUC = 0.77 , optimal cut-off score = $2.30/2.31$, sensitivity = 0.70 , specificity = 0.76) was shown to be more useful in the distinction between FTLD and AD with fair

in AD did not differ. Since ACE-R takes around 15 min to perform, whereas administering the MMSE lasts only approximately 8 min [38], the thorny question is posed about the clinical and diagnostic concept in terms of which the ACE-R could be most appropriately deployed. Measuring a broad range of cognitive abilities and comprising tasks and questions of variable difficulty, the ACE-R provides an objective and differentiated global profile of cognitive performance. This could serve in specialist centres/clinics as an invaluable instrument in a comprehensive diagnostic workup which also encompasses clinical, behavioural and functional features supplemented by an informant report and neuroimaging [39].

Our study has several limitations. The participants were recruited at university centres. Applicability and reliability of the ACE-R in community samples require further investigation. The evaluation was confined to patients with MCI, AD and FTLD. Hence, we were not in the position to assess the effectiveness of the ACE-R in detecting other forms of dementia, such as dementia with Lewy bodies or vascular dementia. The reproducibility and repeatability of the ACE-R were not evaluated in this study, but as the ACE-R assesses cognitive functions in a well-standardized and objective manner, the rater-related bias is likely to be low. The statistics of positive and negative predictive values were not calculated, because the groups of patients and healthy controls were recruited independently and not from a population, as well as due

to the fact that these values cannot be compared between different diagnostic tests such as the ACE-R and the MMSE [40]. Furthermore, the clinical diagnosis, which was based on a comprehensive diagnostic procedure and on international diagnostic criteria, was used as the ultimate gold standard. In spite of the high validity of the diagnostic criteria, the clinical diagnoses are not always confirmed at autopsy [41]. Thus, the possibly erroneous clinical assessments should also be taken into account. The validity of the ACE-R could therefore be lower than our results suggest.

The diagnosis and differential diagnosis of dementia remain a clinically integrated process, with neurocognitive testing providing only supportive evidence. The ACE-R, a brief and easily administered bedside test, assesses a broad range of cognitive abilities, provides a differentiated objective picture of cognitive impairment and detects patients with mild dementia in FTLD with higher accuracy than the common MMSE. It could emerge as a valid screening instrument that supports clinical and differential diagnosis of dementia, in terms of the clinical and diagnostic concept of specialist centres/clinics.

Acknowledgment

We thank Dr. Eneida Mioshi (Department of Clinical Neuroscience, University of Cambridge, Cambridge, UK, and Prince of Wales Medical Research Institute, Sydney, N.S.W., Australia) for her assistance in the ACE-R translation into German.

References

- ▶ 1 Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G: Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009;24:95-121.
- ▶ 2 Chapman DP, Williams SM, Strine TW, Anda RF, Moore MJ: Dementia and its implications for public health. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A34.
- ▶ 3 Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN: The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1206-1209.
- ▶ 4 Feldman HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A, Chow T, Borrie M, Schipper HM, Blair M, Kertesz A, Chertkow H: Diagnosis and treatment of dementia. 2. *Diagnosis. CMAJ* 2008; 178:825-836.
- ▶ 5 Shulman KI: Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-561.
- ▶ 6 Jones TG, Schinka JA, Vanderploeg RD, Small BJ, Graves AB, Mortimer JA: 3MS normative data for the elderly. *Arch Clin Neuropsychol* 2002;17:171-177.
- ▶ 7 Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, Brinkmeyer J, Fischer S, Gaab N, Kaupmannsennecke C: Development and validation of a test for early diagnosis of dementia with differentiation from depression (TFDD). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68:413-422.
- ▶ 8 Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R: Demtect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:136-143.
- ▶ 9 Perry RJ, Hodges JR: Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000;14:1-10.
- ▶ 10 Alexopoulos P, Nadler K, Cramer B, Herpertz SC, Kurz A: Validation of a short test (3MS-R) for detecting Alzheimer's disease. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007;75:728-736.
- ▶ 11 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Minimal state": A practical method for grading the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- ▶ 12 Mohs RC, Rosen WG, Davis KL: The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 1983;19:448-450.
- ▶ 13 Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356-1364.
- ▶ 14 Burkart M, Heun R, Maier W, Benkert O: Dementia screening in routine clinical practice. A comparative analysis of MMSE, SIDAM and ADAS. *Nervenarzt* 1998;69: 983-990.

- 15 Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN: Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the US. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:927-937.
- ▶ 16 Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M, Perneckzy R, Lautenschlager N: Mild cognitive disorder. Questions of definition, diagnosis, prognosis and therapy. *Nervenarzt* 2004;75: 6-15.
- ▶ 17 Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR: A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000;55:1613-1620.
- ▶ 18 Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR: The Addenbrooke's cognitive examination revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:1078-1085.
- 19 Alexopoulos P, Greim B, Kurz A: Brief assessment of cognitive mental status in german: the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R). *Eur J Geriatr* 2007;9175-180.
- 20 Thalman B, Mönsch AU: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neuropsychologische Testbatterie*. Basel, Memory Clinic Basel, 1997.
- ▶ 21 Reitan RM, Wolfson D: Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1985;8:271-276.
- ▶ 22 Hindmarch I, Leheld H, de Jongh P, Erzigkeit H: The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9(suppl 2):20-26.
- ▶ 23 Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J: The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
- 24 Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E, Weltgesundheitsorganisation (eds): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). *Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Bern, Huber, 1994.
- ▶ 25 McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-344.
- ▶ 26 Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51: 1546-1554.
- ▶ 27 Kraemer HC, Taylor JL, Tinkenberg JR, Yessavage JA: The stages of Alzheimer's disease: a reappraisal. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9:299-308.
- ▶ 28 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC: Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med* 2004;256:240-246.
- ▶ 29 Perneckzy R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Komossa K, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, Kurz A: Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing* 2006;35:240-245.
- ▶ 30 Vergara IA, Norambuena T, Ferrada E, Slater AW, Melo F: StAR: a simple tool for the statistical comparison of ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2008;9:265.
- ▶ 31 Stokholm J, Vogel A, Johannsen P, Walde mar G: Validation of the Danish Addenbrooke's cognitive examination as a screening test in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27:361-365.
- ▶ 32 Alexopoulos P, Greim B, Nadler K, Martens U, Krecklow B, Domes G, Hertz S, Kurz A: Validation of the Addenbrooke's cognitive examination for detecting early Alzheimer's disease and mild vascular dementia in a German population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:385-391.
- ▶ 33 Alexopoulos P, Perneckzy R, Cramer B, Grimmer T, Kurz A: Validation of a short telephone test (T3MS) for the diagnosis of cognitive impairment. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006;74:329-336.
- ▶ 34 Brodaty H, Low LF, Gibson L, Burns K: What is the best dementia screening instrument for general practitioners to use? *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:391-400.
- ▶ 35 Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW Jr: Does this patient have dementia? *JAMA* 2007;297:2391-2404.
- ▶ 36 Diehl J, Kurz A: Frontotemporal dementia: patient characteristics, cognition, and behaviour. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17: 914-918.
- ▶ 37 Bozoki AC, Farooq MU: Frontotemporal lobar degeneration insights from neuropsychology and neuroimaging. *Int Rev Neurobiol* 2009;84:185-213.
- ▶ 38 Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT, Offord KP, Parisi JE: The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc* 1996;71: 829-837.
- ▶ 39 Woodford HJ, George J: Addenbrooke's cognitive examination-revised in day-to-day clinical practice. *Age Ageing* 2008;37:350-351.
- 40 Peat J, Barton B: *Medical Statistics*, ed 2. Malden, Blackwell, 2006.
- 41 Förstl H: *Primär kortikale Demenzen*. Stuttgart, Thieme, 2000.