

**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)**

**Eignung des Clock-Drawing Tests
zur Erkennung der präklinischen Phase
einer Demenzerkrankung**

Susanne Schnellhardt

**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. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

2. Priv. -Doz. Dr. St. M. Leucht

**Die Dissertation wurde am 09.09.2008 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009 angenommen.**

I. Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| II. Abkürzungsverzeichnis | II |
| III. Abbildungsverzeichnis | III |
| IV. Tabellenverzeichnis | IV |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Methodik..... | 7 |
| 2.1 Stichprobe | 7 |
| 2.2 Untersuchungsablauf..... | 7 |
| 2.3 Beschreibung der Testverfahren..... | 8 |
| 2.4 Statistische Auswertung | 11 |
| 3. Ergebnisse | 13 |
| 3.1 Merkmale der untersuchten Stichprobe | 13 |
| 3.2 Eigene Fragestellung und Ergebnisse | 15 |
| 3.2.1 Konkurrente Validität des Clock Tests | 15 |
| 3.2.2 Assoziation des Clock Tests mit soziodemographischen Variablen | 22 |
| 3.2.3 Prognostische Validität des Clock Tests für die Entwicklung von Demenzen..... | 25 |
| 3.2.4 Korrelation des Clock Tests mit der Mini-Mental State Examination (MMSE) und dem Syndrom-Kurztest (SKT)..... | 29 |
| 4. Diskussion | 31 |
| 4.1 Konkurrente Validität des Clock Tests für LKS und Demenz | 31 |
| 4.2 Assoziation des Clock Tests mit soziodemographischen Variablen | 33 |
| 4.3 Prognostische Validität des Clock Tests für die Entwicklung von Demenz..... | 34 |
| 4.4 Korrelation des Clock Tests mit der Mini-Mental State Examination (MMSE) und dem Syndrom-Kurztest (SKT) | 36 |
| 5. Fazit..... | 38 |
| 6. Zusammenfassung | 40 |
| V. Literaturverzeichnis..... | 42 |
| VI. Dankvermerk..... | V |
| VII. Lebenslauf | VI |

II. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| B-ADL-Index | Bayer Activities of Daily Living scale |
| CAMDEX | The Cambridge examination for mental disorders of the elderly |
| CDR | Clinical Dementia Rating Scale |
| CDT | Clock-Drawing Test |
| CT | Clock Test |
| DSM-IV | Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, vierte Auflage |
| GDS | Geriatric Depression Scale |
| HR | relatives Risiko |
| IQCODE | Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly |
| ICD-10 | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme |
| KI | 95% Konfidenzintervall |
| KUSTA | Kurz-Skala Stimmung/Aktivität |
| LKS | Leichte kognitive Störung |
| MCI | Mild cognitive impairment |
| MMSE | Mini-Mental State Examination |
| NPW | negativer prädiktiver Wert |
| OR | Odds Ratio |
| p | Signifikanz |
| PPW | positive prädiktiver Wert |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| SD | Standardabweichung |
| SE | Standardfehler |
| SKT | Syndrom-Kurztest |
| SPSS | Statistical Package of the Social Science |
| VF | Wortflüssigkeit |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

III. Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: ROC-Kurve des Clock Tests zur Baseline und den Follow up Untersuchungen bei kognitiv Gesunden versus leichte kognitive Störung..... | 17 |
| Abbildung 2: Fehlerbalken-Diagramm der Mittelwerte des Clock Tests stratifiziert nach dem CDR - Wert in Gruppen (Mittelwert +/- 1,96x Standardfehler) über die vier Zeitpunkte (Baseline und die Follow up Untersuchungen 1-3..... | 21 |
| Abbildung 3: Kumulierte Inzidenz von Demenzen im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Leistung im Clock Test..... | 26 |
| Abbildung 4: Kumulierte Inzidenz von Demenzen im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Leistung im Clock Test innerhalb der LKS-Gruppe (CDR=0,5)..... | 27 |

IV. Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Mayo-Kriterien (1997) für „leichte kognitive Störung“ | 5 |
| Tabelle 2: Kollektivzusammensetzung | 8 |
| Tabelle 3: Allgemeine Merkmale der Stichprobe..... | 13 |
| Tabelle 4: Prävalenz der leichten kognitiven Störung (CDR=0,5) in Bezug zum Alter und Geschlecht bei der Baseline Untersuchung | 14 |
| Tabelle 5: Kreuztabelle: Beziehung der CDR-Klassifikation und des Clock Tests zur Baseline Untersuchung von kognitiv Gesunden (CDR=0) und Patienten mit LKS (CDR=0,5) | 16 |
| Tabelle 6: Konkurrente Validität des Clock Tests für leichte kognitive Störung(CDR=0,5) | 16 |
| Tabelle 7: Fläche unter der Kurve für die Baseline und Follow up Untersuchungen | 18 |
| Tabelle 8: Odds Ratio des Clock Tests für eine leichte kognitive Störung | 18 |
| Tabelle 9: Gesamtzahl der zu den vier Zeitpunkten (Baseline und Follow up Untersuchungen 1-3) mittels Clock Tests untersuchten Personen gegen die CDR-Klassifikation aufgetragen..... | 19 |
| Tabelle 10: Validität des Clock Tests für Demenz..... | 20 |
| Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der erreichten Clock Testwerte bei gegebener CDR-Klassifikation | 20 |
| Tabelle 12.1: Testwertunterschiede des Clock Tests nach soziodemographischen Variablen zu der Baseline und den Follow up Untersuchungen..... | 23 |
| Tabelle 12.2: Testunterschiede im Clock Test adjustiert nach soziodemographischen Variablen bezogen auf die Baseline Untersuchung | 24 |
| Tabelle 13: Konversionsraten in Demenz über den Zeitraum von 3 ½ Jahren bezogen auf Clock-Werte sowie in Abhängigkeit von einer zuvor angegebenen subjektiven Gedächtnisbeeinträchtigung | 26 |
| Tabelle 14: Beeinflussung des prädiktiven Wertes des Clock Tests (relatives Risiko für das Eintreten von „Demenz“) unter statistischer Kontrolle für das Alter | 28 |
| Tabelle 15: Korrelation nach Pearson | 30 |

1. Einleitung

"Demenz trifft wahllos geliebte Menschen und bürdet ihren Familien und Pflegenden eine große Last auf. Ich weiß dies aus eigener Erfahrung mit meiner Mutter, der wunderbaren Schauspielerin Rita Hayworth, bei der 1981 die Alzheimer-Krankheit diagnostiziert wurde". Dieses Zitat stammt von Prinzessin Jasmin Aga Khan, der Präsidentin von Alzheimer's Disease International.

In nur wenigen einfachen Worten spiegelt es die Situation der derzeit weltweit in etwa 24 Millionen an Demenz erkrankten Menschen sowie deren Angehöriger wider. Diese Zahl wurde auf dem von der Deutschen Alzheimer Gesellschaft organisierten 22. Kongress der Alzheimer's Disease International, der vom 12.-14. Oktober 2006 in Berlin tagte, genannt. Als Schirmherr der Veranstaltung sprach Bundespräsident Horst Köhler in seiner Eröffnungsrede von einem bis zum Jahr 2040 zu erwartenden alarmierenden Anstieg der Alzheimer- und Demenz-Erkrankten auf 81 Millionen. Als Leitidee des Kongresses mit dem Motto „Demenz- eine Herausforderung für das 21. Jahrhundert. -100 Jahre Alzheimer-Krankheit“ galt, durch gemeinsames Engagement Demenz weltweit zu einem gesundheitspolitisch und gesellschaftlich vorrangigen Thema zu machen.

Wissenschaftlicher Fortschritt und neue Erkenntnisse zum Thema Demenz sollen zum konkreten Nutzen von Menschen mit Demenz und ihren Angehörigen umgesetzt werden.

Wie dem Motto des zuletzt ausgetragenen Kongresses zu entnehmen ist, wurden die neuropathogenen Veränderungen der Alzheimer Erkrankung erstmalig vor ca. 100 Jahren (im Jahr 1906) vom deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer beschrieben [1]. Heute wird die nach ihm benannte Alzheimersche Krankheit zu den häufigsten und folgenreichsten psychiatrischen Erkrankungen im höheren Alter gezählt. Allein in Deutschland leiden derzeit – bezogen auf die 65-Jährigen und Älteren – nahezu eine Million Menschen an einer Demenz, die Anzahl der Neuerkrankungen beträgt im Laufe eines Jahres etwa 200.000 [45, S.15]. Auf die Alzheimer Krankheit, die ca. zwei Drittel der Demenzerkrankungen ausmacht, fallen ca. 120.000 Neuerkrankungen pro Jahr [5]. Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit demenzieller Erkrankungen sehr stark an, von weniger als 2% bei den 65- bis 69-Jährigen auf über 30% bei den 90-Jährigen und Älteren [45, S.11].

Gerade durch die steigende Lebenserwartung der Menschen sowie die prognostizierte Alterung der Gesellschaft in den kommenden Jahrzehnten, die für das Jahr 2050 in Deutschland 13 Millionen 65 bis 79-Jährige und eine Verdreifachung der über 80-Jährigen

auf 10 Millionen voraussagt [55], wird die Zahl der Alzheimer-Erkrankungen voraussichtlich deutlich steigen [45, S.15]. Im Jahr 2050 soll sich nach Vorausrechnungen von Bickel aus dem Jahr 2001 die Zahl Demenzerkrankter in Deutschland auf zwei Millionen erhöht haben [5]. Diese Tatsache verdeutlicht die Notwendigkeit des wissenschaftlichen Fortschritts sowie neuer Erkenntnisse auf diesem Gebiet.

Neben der Behandlung eines bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadiums wächst, sowohl in der Medizin als auch in der Bevölkerung, der Drang nach nutzvollen Testverfahren zur Früherkennung einer möglichen Alzheimer Demenz. Diese ist von immenser Bedeutung, da Defizite in den Aktivitäten des täglichen Lebens bereits durch eine leichte kognitive Störung (LKS) induziert werden [59]. Nach Petersen et al. gehört gerade diese Gruppe von Patienten zu denjenigen, die am ehesten für zukünftige Therapieverfahren in Frage kommen [37]. So ermöglicht die rechtzeitige Erkennung der Alzheimerschen Erkrankung eine frühzeitige Medikation, wodurch eine ungehinderte Progression des Krankheitsverlaufes aufgehalten werden kann [20, 36]. Auf diesem Wege könnten enorme finanzielle Kosten eingespart werden, da es mit zunehmendem Schweregrad der Demenz zu einem Anstieg der Kosten kommt [5]. Darüber hinaus können sich die Betroffenen sowie deren Angehörige in einem Stadium, indem selbstständiges Leben noch möglich ist, zeitig auf den vorhersehbaren Krankheitsverlauf einstellen und nötige Maßnahmen einleiten.

Ein mögliches Verfahren zur Früherkennung einer Alzheimer Erkrankung könnte der sogenannte Clock-Drawing Test (im Weiteren kurz als **Clock Test** bezeichnet) sein, bei dem die Testperson aufgefordert wird, in einen vorgezeichneten Kreis das Ziffernblatt einer Uhr sowie eine bestimmte Uhrzeit einzutragen. Der Clock Test wird sowohl bei Patienten als auch bei Klinikern und Forschern aufgrund seiner schnellen Durchführbarkeit sowie seiner unkomplizierten Auswertung hoch geschätzt [54]. Vorteilhaft wirken sich die einfache Aufgabenstellung und die kurze Testdauer von zwei Minuten, gerade auf ältere Menschen aus, die häufig an Konzentrationsschwierigkeiten leiden [64].

Die Eignung des Clock Tests als ein zuverlässiges Screeninginstrument zur Differenzierung kognitiv Gesunder von Patienten mit Demenz wurde bereits in vielen Studien demonstriert [3, 8, 10, 43, 47, 54]. Shulman zeigte in einem Vergleich aller bis dahin publizierten Bewertungssysteme des Clock Tests eine durchschnittliche Sensitivität und Spezifität in der Erkennung einer Demenz von je 85% [54]. In einer Längsschnittstudie von Ferrucci et al. aus dem Jahr 1996 wurden 247 Patienten mit der Frage untersucht, ob der Clock Test unabhängig von der Mini-Mental State Examination

(MMSE) fähig ist, eine kognitive Beeinträchtigung vorherzusagen [17]. Es zeigte sich, dass Teilnehmer mit einem pathologischen Clock Test im Vergleich zu Teilnehmern mit einem normalen Clock Test im Follow up einen geringeren Punktwert in der Mini-Mental State Examination erreichten [16].

Mit dem steigenden Interesse, ein geeignetes Screeningverfahren zur Erkennung eines Frühstadiums einer Demenzerkrankung zu entdecken, intensivierte sich diesbezüglich auch die Forschung auf dem Gebiet des Clock Tests. Mit Hilfe dieses Testverfahrens kann ein mögliches visuokonstruktives Defizit herausgefiltert und Störungen der exekutiven Funktionen aufgedeckt werden [29]. Gerade ein Funktionsdefizit auf diesen Gebieten kann ein Hinweis auf das Vorliegen eines frühen Stadiums einer Demenz Erkrankung sein [33]. Auch bei dem Umgang mit Zahlen treten bereits im Stadium der leichten kognitiven Störung Probleme auf [4, S.49]. Der Clock Test, der auch auf das numerische Gedächtnis zielt, könnte diese erkennen. Somit scheint der Clock Test ein verheißungsvolles Instrument in der Erkennung einer leichten kognitiven Störung zu sein.

Der Nutzen des Clock Tests in der Identifikation einer sehr leichten Alzheimerschen Erkrankung sowie einer LKS ist noch umstritten. Die Studie von Esteban-Santillan et al. in der 41 Personen mit leichter Alzheimer Erkrankung und 39 Kontrollpersonen untersucht wurden, ergab, dass der Clock Test mit 94% eine sehr leichte Alzheimer Erkrankung identifizieren kann und somit durchaus in der Lage ist, eine sehr leichte Alzheimersche Erkrankung zu erfassen [15]. Hingegen zeigte sich beispielsweise bei Lee et al. eine niedrige Sensitivität des Clock Tests [27]. Auch bei Powlishta et al. ergaben die Untersuchungen, dass es sich bei dem Clock Test um ein schlechtes Screeningverfahren im Falle einer leichten Alzheimer Erkrankung handelt [41].

Bislang gibt es nur sehr wenige Studien, welche die Fähigkeit des Clock Tests in der Identifikation einer leichten kognitiven Störung diskutieren. Yamamoto et al. [64] zeigten in einem Vergleich von drei CDT Scoring Methoden, dass insbesondere der CDT nach Cahn et al. [10] mit einer Sensitivität von 74,7% und einer Spezifität von 75,6% zur Erkennung einer leichten kognitiven Störung beitragen kann. Bei Donnelly et al. ergab sich mit 80% eine hohe Spezifität bei variabler Sensitivität [13]. Beinhoff et al. beschrieben, dass nur 40% von insgesamt 232 Patienten, welche an einer Studie in Ulm teilgenommen hatten, mit Hilfe des Clock Tests als leicht kognitiv beeinträchtigt erkannt wurden [3]. Auch Trenkle et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der Clock Test nicht ausreichend in der Lage ist, eine leichte kognitive Störung zu identifizieren [57].

Die meisten bisher veröffentlichten Studien betrachteten diese Thematik im Querschnitt. In der vorliegenden Dissertation soll es neben der Frage, ob der „Ten-Point Clock Test“ nach Manos und Wu [29] in der Lage ist, eine leichte kognitive Störung zu erkennen, insbesondere darum gehen, ob der Clock Test ein hilfreiches Instrument ist, die Konversion in eine Demenz zu prognostizieren. Hierzu wird die Studie im Längsschnitt betrachtet. Im Diskussionsteil möchte ich auf einige wenige Studien eingehen, die sich bereits mit dieser Frage beschäftigten. Bis dato sind mir bis auf eine Studie aus Kanada von Babins et al. keine Veröffentlichungen bekannt, die die Prognosefähigkeit des Clock Tests in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz bei bestehender leichter kognitiver Störung analysierten. In dieser Studie präsentieren Babins et al. ein 18 Punkte Scoring System, welches geeignet erscheint, diejenigen Personen mit einer leichten kognitiven Störung herauszufiltern, welche im Verlauf eine Demenz entwickeln [2].

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit soll sein, die Assoziation soziodemographischer Daten zu den Clock Testergebnissen zu diskutieren.

Bevor nun der Fokus in den folgenden Ausführungen der Dissertation auf diese Thematik gerichtet wird, werden zum besseren Verständnis des Sachverhaltes zuvor die Begriffe **Demenz** und **leichte kognitive Störung** definiert.

In der Literatur wird der Begriff einer **Demenz** auf unterschiedliche Weise beschrieben. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist eine Demenz eine erworbene, globale Beeinträchtigung der höheren Hirnfunktionen, einschließlich des Gedächtnisses, der Fähigkeit Alltagsprobleme zu lösen, sensomotorischer und sozialer Fähigkeiten, der Sprache und der Kommunikation [4, S.41]. Eine der am häufigsten verwendeten Klassifikationssysteme ist die ICD 10 "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems", welche von der WHO erstellt wurde sowie das DSM-IV (diagnostische und statistische Manual psychischer Störungen). Gemäß der ICD 10 [12, S.60ff.] handelt es sich bei einer Demenz um eine chronisch fortschreitende Erkrankung des Gehirns, die zu einer Abnahme des Gedächtnisses und Denkvermögens, aber auch anderer höherer kognitiver Funktionen (wie der Orientierung, der Auffassung, der Sprache, dem Rechnen, dem Urteilsvermögen sowie nach DSM-IV [48, S.184ff.] zu Störungen der Exekutivfunktion und motorischer Aktivitäten mit Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der emotionalen Kontrolle) führt. Eine Störung des Bewusstseins liegt demnach nicht vor [12, S.60ff.].

Eine **Alzheimer Erkrankung** wird nach ICD 10 als eine primär degenerative zerebrale Krankheit unbekannter Ätiologie mit dem Vorliegen einer Demenz beschrieben. Neuropathologische und neurochemische Merkmale sind hierbei charakterisierend [12, S.62ff.]. Sie beginnt schleichend und es kommt zu einer langsamen Progredienz, die sich über mehrere Jahre erstreckt. Dabei wird nochmals zwischen einem Beginn der Symptomatik vor bzw. nach dem 65. Lebensjahr unterschieden. Ein Hinweis für eine anderweitige System- oder Hirnerkrankung liegt nicht vor.

Die Bezeichnung „**leichte kognitive Störung**“ (**LKS**), im Englischen „Mild cognitive impairment (MCI)“, beschreibt im Allgemeinen ein Defizit der kognitiven Leistungen einer Person im Vergleich zu Gleichaltrigen, jedoch ohne dass eine Demenz vorliegt [62]. In der Literatur werden für die Beschreibung dieses kognitiven Status unterschiedlichste Termini verwendet [37].

Die Definition einer leichten kognitiven Störung kann nach verschiedenen Systemen erfolgen, besondere Bedeutung kommen dabei dem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), der ICD 10 (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) und der LKS-Definition der Mayo-Klinik, dem am häufigsten verwendeten Konzept, welches von einer Arbeitsgruppe aus Rochester entworfen wurde, zu [36]. Dessen Kriterien werden in Tabelle 1 aufgezeigt.

Tabelle 1: Mayo-Kriterien (1997) für „leichte kognitive Störung“

- § **subjektive Wahrnehmung einer Gedächtnisstörung**
- § **nach Möglichkeit Bestätigung der Gedächtnisstörung durch eine Bezugsperson**
- § **entsprechend an Altersgruppe und Bildungsstand orientierte Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung**
- § **keine Defizite anderer kognitiver Funktionen**
- § **keine Einschränkungen in der Bewältigung von Alltagsaktivitäten**
- § **keine Demenz**

Die Heterogenität der leichten kognitiven Störung kommt in der Literatur in mehreren Studien zum Ausdruck [62, 40]. Bei der Betrachtung von Personen, bei denen eine LKS diagnostiziert wurde, zeichnet sich ein unterschiedlicher Verlauf ab. Zum einen ist es

möglich, dass es zu einer Rückbildung der LKS kommt bzw. die kognitive Beeinträchtigung unverändert bleibt. Andererseits kann es zu einer Konversion der LKS in eine Demenz kommen, wobei der Umwandlung in eine Alzheimer Demenz in vielen Studien, wie auch in der vorliegenden, besondere Bedeutung zukommt. Aber auch die Konversion in andere Formen der Demenz, wie beispielsweise der frontotemporalen Demenz sind beschrieben [44].

Die Konversionsraten von LKS in eine Alzheimer Demenz variieren in den einzelnen Studien zwischen 6% bis 25% pro Jahr. In der „Mayo Clinic longitudinal study of aging and dementia“ entwickelten 80% der untersuchten Personen innerhalb von sechs Jahren eine Alzheimer Demenz [29].

LKS stellt somit einen Hochrisikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer Demenz dar [32, 35, 38, 39]. Die klinische Heterogenität der LKS führt zu einer Einteilung in vier Subgruppen. Eine Gedächtnisbeeinträchtigung, die gegenüber einer der Altersnorm entsprechenden hinausgeht, ist nach Petersen et al. die am häufigsten betroffene Domäne [39]. Zeigt eine Person ein Defizit im Bereich des Gedächtnisses, wird von einer „amnestischen MCI“ gesprochen. Die Mayo-Kriterien bilden die Definition dieses MCI-Types [26]. Kommen in anderen Bereichen weitere Beeinträchtigungen hinzu, wird die Person der „multidomain MCI amnestic“ zugeteilt. Eine „single nonmemory MCI“ bzw. „multidomain MCI non-amnestic“ liegt vor, wenn das Gedächtnis kein Defizit aufzeigt, jedoch in anderen Domänen Beeinträchtigungen eingetreten sind (nicht-amnestische MCI). Laut Petersen et al. entwickeln Individuen, die am amnestischen Typ der MCI leiden, mit der höchsten Rate (10%-15% pro Jahr), im Vergleich zu den anderen Formen der LKS, eine Demenz vom Alzheimer Typ [38].

In der vorliegenden Arbeit wird jedoch auf die einzelnen Formen einer LKS nicht näher eingegangen. Die Grundlage der Dissertation bildet die Einteilung der Clinical Dementia Rating Scale (CDR), welche die Getesteten entsprechend dem jeweiligen kognitiven Status gruppiert und somit Patienten mit einer LKS klassifiziert [31].

2. Methodik

2.1 Stichprobe

Bei dem untersuchten Kollektiv handelt es sich um 562 Personen, deren Daten bereits im Vorfeld im Rahmen eines Klinikaufenthaltes erfasst worden waren. Die Auswahl bezog sich auf Patienten im Alter zwischen 65 und 85 Jahren der Inneren Stationen von drei Münchner Allgemeinkrankenhäusern, die in München oder Umgebung wohnhaft sind und bei denen es aufgrund bestimmter Kriterien nicht zum Ausschluss an der Studie kam. Die Zusammensetzung des Klinikkollektivs mit den Ausschlusskriterien werden in dem Artikel von Bickel et al. 2006 ausgeführt [6].

Von den ursprünglich 809 Patienten, die an den klinischen Analysen teilnahmen, kamen noch 562 Patienten für die weiteren poststationären Untersuchungen in Betracht. Nach Bickel et al. 2006 wurden 59 (7,3%) von den ursprünglich 809 Teilnehmern bereits während des Krankenhausaufenthaltes von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, da sich eine Demenz entwickelt hatte oder eine unheilbare Krankheit erkannt worden war [6]. 36 (4,4%) Patienten konnten aufgrund einer Adressänderung nicht aufgefunden werden, weitere 21 (2,6%) Patienten verstarben nach der Klinikentlassung. Von den übrigen 693 verweigerten 131 (18,9%) die Teilnahme. Der männliche Anteil des an der Baseline Untersuchung bestehenden Kollektivs machte 40,4% aus (227 Männer), der weibliche Anteil lag bei 59,6% (335 Frauen).

2.2 Untersuchungsablauf

Insgesamt wurden die Patienten in einem Zeitraum von ca. 3 ½ Jahren viermal zuhause besucht und interviewt. Der erste Besuch in häuslicher Umgebung, die Baseline Untersuchung, fand mit den bereits erwähnten 562 Teilnehmern ca. 15 Wochen nach deren stationärer Entlassung statt. Bei der ersten Follow up Untersuchung, die 13 Monate später folgte, standen noch 467 Patienten zur Verfügung. Nach nochmals 13 Monaten (insgesamt 2 ½ Jahre nach der Baseline Untersuchung) wurde erneut eine Untersuchung mit 413 Teilnehmern durchgeführt und nach insgesamt 3 ½ Jahren (12,5 Monate nach der 2. Follow up Untersuchung) erfolgte mit 337 Personen die dritte und letzte Follow up Untersuchung.

Tabelle 2 bietet einen Einblick in die Kollektivzusammensetzung der Baseline und der Follow up Untersuchungen.

Tabelle 2: Kollektivzusammensetzung

| | Baseline | 1.Follow up | 2.Follow up | 3.Follow up |
|-----------------------|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Teilnehmerzahl | 562 | 467 | 413 | 337 |
| Männer (%) | 227 (40,4%) | 186 (39,6%) | 164 (39,7%) | 137 (40,7%) |
| Frauen (%) | 335 (59,6%) | 281 (60,4%) | 249 (60,3%) | 200 (59,3%) |

2.3 Beschreibung der Testverfahren

Zur Baseline sowie den Follow up Untersuchungen des Kollektivs wurde eine Test-batterie, bestehend aus dem Syndrom-Kurztest (SKT), der Mini-Mental State Examination, dem Clock Test nach Manos und Wu [29] und einem Test zur Überprüfung der Wortflüssigkeit (VF), benutzt.

Der Syndrom-Kurztest (SKT) besteht aus neun Untertests, die sowohl die Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung (Subtest I, III, IV, VI, VII), wie auch das Kurz- und Langzeitgedächtnis (Subtest II, VIII, IX) testen [25, 28]. Die Bewertung erfolgt dabei in Abhängigkeit vom Alter und Bildungsstand des zu Testenden. Bei einer maximalen Punktzahl von 27 bedeuten 0-4 Punkte, dass keine kognitive Beeinträchtigung vorliegt, 5-9 Punkte charakterisieren eine leichte kognitive Beeinträchtigung, darüber liegende Punktzahlen signalisieren eine Demenzerkrankung.

Bei der Mini-Mental State Examination (MMSE) nach Folstein et al. können insgesamt 30 Punkte erreicht werden [17]. Neben der Orientierung, der Aufmerksamkeit und der Merkfähigkeit werden die Erinnerungsfähigkeit und Sprache eines Patienten betrachtet. Ein Punktwert unter 23 spricht für das Vorliegen einer Demenz [17, 22].

Zur Beurteilung subjektiver Gedächtnisprobleme wurde ein Teil des CAMDEX (The Cambridge examination for mental disorders of the elderly), aus fünf Fragen bestehend, durchgeführt [46]. Bei diesen Fragen wird die Gedächtnisleistung in vier verschiedenen Alltagssituationen überprüft. Im Falle der Einschränkung in einer Alltagssituation wird

zusätzlich nach einer dadurch entstehenden Problematik in der Bewältigung des täglichen Lebens gefragt [49].

Zur Überprüfung der Wortflüssigkeit wurden die Teilnehmer aufgefordert, möglichst viele Tiere innerhalb von 60 Sekunden aufzuzählen. Zudem wurde, wie bereits bei den Untersuchungen während des Klinikaufenthaltes, zur Erfassung einer Depression die KUSTA (Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung) [7] angewandt und zusätzlich mittels der „Geriatric Depression Scale“ (GDS) klassifiziert [51].

Die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens bzw. Informationen über fragliche kognitive Defizite wurden mit Hilfe des aus 25 Punkten bestehenden B-ADL-Index (Bayer Activities of Daily Living scale) [14] und dem IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) [21], einem Fragebogen zur kognitiven Abnahme bei älteren Menschen, gewonnen. Beide Tests dienen der Fremdbeurteilung, d.h. es wurden zusätzlich Angehörige eines Patienten befragt und somit eine zusätzliche Informationsquelle herangezogen.

Der Charlson-Komorbiditäts-Index diene uns zur Klassifikation von relevanten Begleiterkrankungen der Teilnehmer hinsichtlich ihrer Lebenserwartung [11]. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung ergibt sich eine Vergabe zwischen einem (z.B. Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und sechs (z.B. metastasierende Tumore) Punkten, wobei ein Patient mit sechs Punkten als sehr komorbid gilt [18]. Für die eigenen Berechnungen wurde lediglich eine Dichotomisierung in komorbid (Vorhandensein von Begleiterkrankungen) bzw. nicht komorbid (keine Begleiterkrankungen) vorgenommen.

Aus den durch die Tests gewonnenen Informationen wurde gemäß der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung eingeschätzt [31]. Teilnehmer ohne kognitive Defizite sind in die Gruppe CDR=0 eingestuft, mit CDR=0,5 werden Personen, die an einer leichten kognitiven Störung leiden klassifiziert, die Dementen kommen in die Gruppe $CDR \geq 1$. In der vorliegenden Studie wird zur Vereinfachung nicht zwischen den einzelnen Schweregraden einer Demenz (leicht, mittelschwer, schwer) unterschieden, sondern nur auf die Existenz einer Demenz ($CDR > 0,5$) eingegangen.

Beschreibung des Clock Tests (CT)

Der Clock Test gehört mit einer Dauer von ca. zwei Minuten zu den schnell durchführbaren psychometrischen Screeningverfahren. Von der ersten systematischen Studie des Clock Tests wurde 1983 berichtet [18]. Seitdem wurden verschiedenste Bewertungssysteme des Clock Tests veröffentlicht, so zum Beispiel 1986 und 1993 von Shulman et al. [52, 53], 1989 von Wolf-Klein et al. [63], 1992 von Tuokko et al. [58] oder 1989 von Sunderland et al. [56].

Wie bereits in der Einleitung angesprochen, kann mit Hilfe des Clock Tests die Fähigkeit überprüft werden, einfache Objekte zu zeichnen, d.h. ein mögliches visuokonstruktives Defizit herausgefiltert [29] sowie Störungen der exekutiven Funktion aufgedeckt werden. Zudem beleuchtet der Clock Test das numerische und verbale Gedächtnis und beansprucht die abstrakte Konzeptualisierung [16].

Für die Dissertation diente der **Clock Test** nach Manos und Wu als Vorlage [29]. Dem Testteilnehmer wurde ein im Durchmesser von 11,4 cm großer Kreis vorgelegt. Die erste Aufgabe bestand darin, dass der zu Untersuchende gebeten wurde, die Zahlen, die auf dem Ziffernblatt einer Uhr stehen, einzuzichnen. Hatte der Patient die Aufgabe gelöst, wurde die nächste Instruktion gegeben: „Die Uhr soll 10 Minuten nach 11 Uhr zeigen“. Insgesamt durften die Anweisungen jeweils nur einmal wiederholt werden. Während des Tests galt es, den Teilnehmer zur Bewältigung der Aufgabe zu ermutigen. Es war wichtig darauf zu achten, dass es dem zu Untersuchenden währenddessen nicht möglich war, auf eine Uhr zu blicken.

Zur Auswertung des Tests wird der Kreis in acht Teile geteilt. Befinden sich, bezogen auf den Uhrzeigerstand 12 Uhr, die Zahlen 1,2,4,5,7,8,10,11 im richtigen Achtel der Uhr, erhält der Patient jeweils einen Punkt. Ein weiterer Punkt wird vergeben, wenn der kleine Zeiger auf die 11 zeigt und ein weiterer Punkt, wenn der große Zeiger auf der 2 steht. Bedingung ist es allerdings, dass die Zeiger nicht die gleiche Länge haben. Nach dem Bewertungssystem von Manos und Wu gelten weniger als neun Punkte als abnorme Werte [29].

2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen erfolgten mittels der Version 14 des sozialwissenschaftlichen Programmpakets SPSS (Statistical Package of the Social Science).

Zur Berechnung der Spezifität und Sensitivität sowie der prädiktiven Werte des Clock Tests, bezogen auf die Einstufung in der CDR-Skala, wurde die Kreuztabelle verwendet.

Die Sensitivität gibt dabei die bedingte Wahrscheinlichkeit an, dass ein positives Ereignis (Patient erkrankt) durch einen Test (hier den Clock Test) auch als positiv erkannt wird. Die Spezifität hingegen gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein negatives Ereignis (gesunder Patient) auch als solches erkannt wird [61, S.118].

Ein positiver prädiktiver Wert (PPW) gibt die Wahrscheinlichkeit an, tatsächlich krank zu sein, gegebenenfalls der Test ist positiv, d.h. der Anteil der tatsächlich Kranken unter den Patienten mit positivem Test. Der negative prädiktive Wert (NPW) gibt die Wahrscheinlichkeit an, tatsächlich gesund zu sein, also im Falle eines negativen Tests, d.h. den Anteil der tatsächlich Gesunden unter Patienten mit negativem Testergebnis [61, S.119].

Eine graphische Darstellung wurde in Form der Receiver Operating Characteristic (ROC) - Kurve verwirklicht.

Um das Risikoverhältnis zur Entwicklung einer leichten kognitiven Störung angeben zu können, bedienen wir uns dem in der Statistik angewandten Zusammenhangsmaß, der Odds Ratio (OR) mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI). Wenn sich ein Wert von 1 ergibt, so besteht kein Risikounterschied zwischen zwei Gruppen (in diesem Fall zwischen kognitiv Gesunden und kognitiv leicht beeinträchtigten Personen) für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses (hier: Ausbildung einer Demenz). Ein Wert von 2 hingegen besagt, dass die erste Gruppe ein doppelt so hohes Risiko für den Eintritt eines Ereignisses hat als die zweite Gruppe.

Die Mittelwerte der im Clock Test, in Abhängigkeit der CDR-Gruppen (kognitiv gesund, leichte kognitive Störung und dement), resultierenden Untersuchungen wurden über die einfaktorielle ANOVA gewonnen.

Der Chi-Quadrat Test diente bei der Untersuchung der kognitiv Gesunden und der leicht kognitiv beeinträchtigten Patienten zur Signifikanzüberprüfung.

Die Beeinflussung des Clock Tests durch verschiedene soziodemographische Einflussfaktoren wurde mit Hilfe des univariaten allgemeinen linearen Modells berechnet.

Die Ergebnisse zur Prognosefähigkeit des Clock Tests für die Konversion in eine Demenz wurden mit Hilfe der Cox-Regression ermittelt. Auch bei diesen Berechnungen wurde die Assoziation zu soziodemographischen Variablen mitberücksichtigt und zwar unter dem Aspekt des Eintretens des Ereignisses „Demenz“. Das kumulierte Risiko für verschiedene Gruppen wurde mittels der Kaplan-Meier Kurve graphisch dargestellt. Diese veranschaulicht, unter Berücksichtigung von zensierten Daten, den Anteil der kognitiv Gesunden im Verhältnis zum zeitlichen Verlauf.

Letztendlich sollte mittels des Pearson Korrelationskoeffizienten gezeigt werden, inwieweit Ergebnisse des Clock Tests mit Ergebnissen der Mini-Mental State Examination bzw. des Syndrom-Kurztests übereinstimmen.

3. Ergebnisse

3.1 Merkmale der untersuchten Stichprobe

Die ursprüngliche Teilnehmerzahl von 562 setzte sich, wie bereits aus Tabelle 2 ersichtlich, aus 227 Männern in einem Durchschnittsalter von 74,7 Jahren und 335 Frauen, die im Durchschnitt 76,5 Jahre alt waren, zusammen.

82 (14,6%) der Teilnehmer hatten das Abitur oder einen Hochschulabschluss erlangt, 130 (23,1%) die mittlere Reife und 350 (62,3%) besaßen einen Hauptschulabschluss oder keinen Schulabschluss. Im Durchschnitt hatten die Teilnehmer die Schule 9,6 (SD=2,9) Jahre besucht. 42 (7,5%) der Untersuchten gingen weniger als acht Jahre zur Schule, 295 (52,5%) acht Jahre, bei 171 (30,4%) der Befragten waren es 9-13, bei 54 Personen mehr als 13 Jahre.

129 (23,0%) Teilnehmer wiesen keine Begleiterkrankungen auf, 433 (77,0%) Patienten hingegen zeigten nach dem Charlson-Komorbiditäts-Index Punkte zwischen 1 und 7.

Tabelle 3 soll einen Einblick in die Merkmale der Stichprobe zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung geben.

Tabelle 3: Allgemeine Merkmale der Stichprobe

| | gesamte Stichprobe | kognitiv gesund (CDR=0) | LKS Patienten (CDR=0,5) | demente Patienten (CDR≥1) | Signifikanz des Unterschied |
|------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Anzahl Personen | 562 | 368 | 178 | 16 | |
| MMSE (SD) | 26,6 (2,6) | 27,5 (1,8) | 25,0 (2,5) | 20,9 (4,0) | <0,001 |
| SKT (SD) | 3,8 (3,8) | 2,3 (2,3) | 6,2 (4,0) | 13,3 (4,3) | <0,001 |
| Clock Test (SD) | 7,9 (2,7) | 8,6 (2,3) | 6,8 (2,9) | 5,4 (4,0) | <0,001 |
| Barthel-Index (SD) | 96,0 (6,7) | 97,0 (5,2) | 94,4 (7,1) | 86,9 (16,5) | <0,001 |
| GDS (SD) | 3,5 (2,7) | 3,1 (2,4) | 4,2 (2,8) | 6,0 (3,7) | <0,001 |

SD = Standardabweichung,

MMSE= Mini-Mental-State Examination, SKT= Syndrom Kurztest, GDS= Geriatric Depression Scale

In der vorliegenden Studie erfolgte die Klassifikation des kognitiven Status eines Patienten auf Basis der unter 2.3 beschriebenen Testverfahren zusammen mit den Angaben von Angehörigen als Quelle der Fremdbeurteilung mittels der CDR-Klassifikation [32]. Somit wurden 178 der Untersuchten als CDR=0,5 eingestuft und gelten als leicht kognitiv beeinträchtigt. Hierunter ließen sich 74 Männer und 104 Frauen subsumieren.

Zur weiteren Charakterisierung der Stichprobe zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung wird in Tabelle 4 die Prävalenz der leichten kognitiven Störung im Zusammenhang mit dem Alter und dem Geschlecht aufgezeigt.

Tabelle 4: Prävalenz der leichten kognitiven Störung (CDR=0,5) in Bezug zum Alter und Geschlecht bei der Baseline Untersuchung

| Altersgruppe | Männer | Frauen | Gesamt |
|---------------|--------|--------|--------|
| 65-69 | 26,7% | 23,1% | 24,7% |
| 70-74 | 28,0% | 20,0% | 23,8% |
| 75-79 | 32,0% | 28,8% | 30,0% |
| 80-85 | 51,2% | 47,9% | 48,9% |
| Gesamt | 32,6% | 31,0% | 31,7% |

Die Prävalenz der leichten kognitiven Störung, bezogen auf die gesamte Stichprobe zum Zeitpunkt des ersten Follow up, verringerte sich auf 16,3%. Verantwortlich dafür ist, dass einige der Untersuchten eine Demenz entwickelten, sich bei anderen hingegen der kognitive Status verbesserte, weshalb diese somit wieder als gesund eingestuft wurden. Bei der zweiten und dritten Follow up Untersuchung beträgt die Prävalenz der leichten kognitiven Störung jeweils 16%.

3.2 Eigene Fragestellung und Ergebnisse

Im Folgenden möchte ich nun auf die Frage eingehen, inwieweit der Clock Test dazu befähigt, eine leichte kognitive Störung zu erkennen. Darüber hinaus wird die Identifikationskraft des Tests in der Erkennung einer Demenz untersucht. Im Anschluss daran soll die Fähigkeit des Clock Tests überprüft werden, inwieweit dieser die Konversion in eine Demenz prognostizieren kann. Zudem gilt es, die Korrelation des Clock Tests zur Mini-Mental State Examination und zum Syndrom-Kurztest aufzuzeigen.

3.2.1 Konkurrente Validität des Clock Tests

Zur Berechnung der Validität des Clock Tests nach Manos und Wu [29] wurde die Studie im Querschnitt, d.h. zu jedem der vier Zeitpunkte einzeln betrachtet. Zur Darstellung der Fähigkeit des Tests in Bezug auf die Erkennung einer leichten kognitiven Störung wurden die Sensitivität, die Spezifität sowie die prädiktiven Werte des Clock Tests errechnet. Zusätzlich wurden die Sensitivität und Spezifität des Clock Tests zur Identifikation einer Demenz bestimmt.

Konkurrente Validität des Clock Tests für eine leichte kognitive Störung

Zur Ermittlung der Validität des Clock Tests zur Erkennung einer leichten kognitiven Störung schlossen wir bereits demente Patienten ($CDR \geq 1$) aus. Zur Berechnung wurden erneut dichotomisierte Versionen der Clock Testergebnisse ($CT \geq 9$ versus < 9) sowie die CDR Gruppen $CDR=0$ (gesund) und $CDR=0,5$ (LKS) verwendet.

Unter den gleichen Bedingungen wurden die im Anschluss weiter unten aufgeführten Berechnungen zur Odds Ratio durchgeführt.

Tabelle 5 zeigt die Beziehung der CDR-Klassifikation zum Clock Test in Form einer Kreuztabelle unter der Voraussetzung, dass eine Testung mittels des Clock Tests bei der Baseline Untersuchung stattgefunden hat. 365 Teilnehmer wurden als kognitiv gesund ($CDR=0$) und 175 mit einer leichten kognitiven Störung ($CDR=0,5$) eingestuft. 110 der 365 kognitiv gesunden Teilnehmer erzielten einen Punktwert unter 9 und würden somit laut dem Clock Test fälschlicherweise als kognitiv anormal zählen (vgl.Tab.5). Dagegen wurden 58 von 175 Patienten, die dem CDR zur Folge als leicht kognitiv beeinträchtigt gelten, mittels des Clock Tests als kognitiv gesund gewertet ($CT \geq 9$) und nur 117 richtigerweise als kognitiv anormal eingestuft.

Tabelle 5: Kreuztabelle: Beziehung der CDR-Klassifikation und des Clock Tests zur Baseline
Untersuchung von kognitiv Gesunden (CDR=0) und Patienten mit LKS (CDR=0,5)

| Clock- Test Punkte | | CDR | | |
|--------------------|--------------------------------|--------------------|-------------|-------------|
| | | kognitiv gesund | LKS | Gesamt |
| ≥ 9 | Anzahl Personen (% von CDR) | 255 (69,9%) | 58 (33,1%) | 313 (58,0%) |
| < 9 | Anzahl Personen (% von CDR) | 110 (30,1%) | 117 (66,9%) | 227 (42,0%) |
| | Gesamt | 365 (100%) | 175 (100%) | 540 (100%) |

Analog dazu wurden die Berechnungen für den 1.-3. Follow up durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 gezeigt.

In dieser Darstellung sind die Sensitivität und Spezifität, wie auch die prädiktiven Werte für die Baseline und die Follow up Untersuchungen, in Bezug auf die Erkennung einer leichten kognitiven Störung durch den Clock Test aufgeführt.

Tabelle 6: Konkurrente Validität des Clock Tests für leichte kognitive Störung (CDR=0,5)

| | Baseline | 1. Follow up | 2. Follow up | 3. Follow up | Mittel * |
|---------------------|----------|--------------|--------------|--------------|----------|
| Sensitivität | 66,9% | 56,8% | 48,3% | 54,3% | 60,1% |
| Spezifität | 69,9% | 77,0% | 81,2% | 80,2% | 76,4% |
| PPW | 51,5% | 34,7% | 35,0% | 36,8% | 42,7% |
| NPW | 81,4% | 89,2% | 88,2% | 89,2% | 86,7% |

PPW = positiver prädiktiver Wert

* Mittel aus der Baseline und der 1.-3. Follow up Untersuchung

NPW = negativer prädiktiver Wert

Variiert man den Cut-Off des Clock Tests bezüglich eines normalen bzw. anormalen Ergebnisses, beispielsweise in normal (CT= 8, 9, 10) versus anormal (CT<8), ergibt sich für die Baseline Untersuchung mit der Frage nach der Eignung des Clock Tests zur

Erkennung einer LKS ein Anstieg der Spezifität auf 81,9% und ein Abfall der Sensitivität auf 48,7%.

Die ROC-Kurve (vgl. Abbildung 1) stellt für die Baseline und die Follow up Untersuchungen die Sensitivitäten und Spezifitäten des Clock Tests für die Diskriminierung kognitiv gesunder Patienten und Patienten mit LKS graphisch dar. In dem Diagramm ist auf der Ordinate die Sensitivität und somit die Häufigkeit aller richtig positiven Ergebnisse aufgetragen. Die Abszisse zeigt die zugehörigen richtig Negativen als 1-Spezifität. Als falsch positiv zählen Teilnehmer, die dem Clock Test zufolge als „kognitiv beeinträchtigt“ gelten, aber gemäß der CDR-Klassifikation kognitiv gesund sind. Die Diagonale (grüne Linie der Grafik) zeigt die zufällig zu erwartende Treffergenauigkeit an. Je größer der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen (bezogen auf den linken Bereich von der Diagonalen aus gesehen), desto besser ist die Trennschärfe eines Tests.

Abbildung 1: ROC-Kurve des Clock Tests zur Baseline und den Follow up Untersuchungen bei kognitiv Gesunden versus leichte kognitive Störung

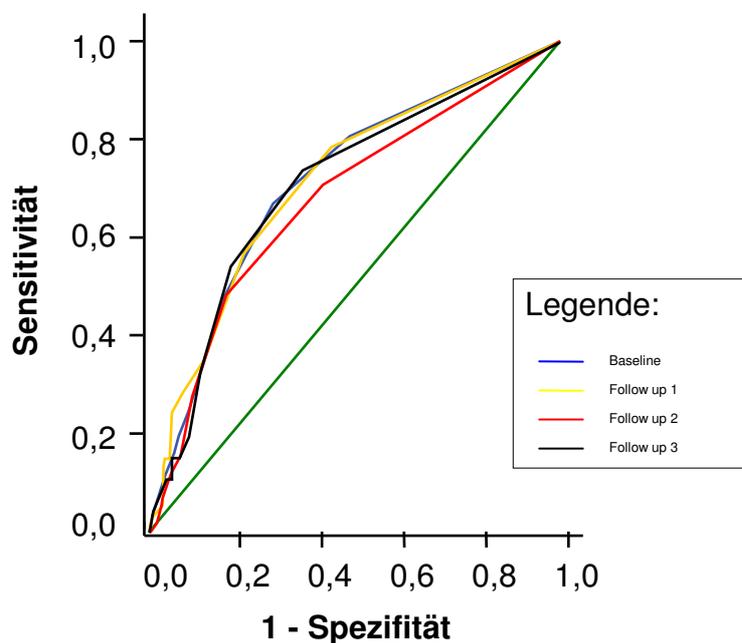


Tabelle 7: Fläche unter der Kurve für die Baseline und Follow up Untersuchungen

| | Baseline | 1. Follow up | 2. Follow up | 3. Follow up |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Fläche unter der Kurve* (SE) | 0,71 (0,02) | 0,71 (0,03) | 0,68 (0,04) | 0,71 (0,04) |

* = auf $p < 0,001$ Niveau signifikant
SE = Standardfehler

Die Fläche unter der Kurve ist zu allen vier Zeitpunkten signifikant größer als 0,5. Dies bedeutet, dass die Entscheidung des Clock Tests einer zufälligen Diagnose überlegen ist. Werte um 0,5 würden der Güte eines Münzwurfes entsprechen. Bei einer sich im Durchschnitt aus der Baseline und den drei Follow up Untersuchungen ergebenden Fläche von 0,7 bietet der Clock Test eine überproportional genaue Diskrimination zwischen kognitiv Gesunden und Patienten mit einer LKS.

Tabelle 8: Odds Ratio des Clock Tests für eine leichte kognitive Störung

| | Baseline | 1. Follow up | 2. Follow up | 3. Follow up |
|---|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Odds Ratio (KI) kognitiv gesund- LKS | 4,7 (3,2-6,9) | 4,4 (2,6-7,4) | 4,0 (2,2-7,3) | 4,8 (2,5-9,4) |

KI = Konfidenzintervall

In der obigen Tabelle ist das jeweilige Chancenverhältnis (Odds Ratio) mit dem 95%-Konfidenzintervall angegeben, welches der Clock Test für die Diagnose einer LKS angibt. Das bedeutet, dass die Patienten, die nach dem Clock Test einen Punktwert von weniger als 9 erreichen, im Beispiel der Baseline Untersuchung ein 4,7mal höheres Risiko besitzen auch tatsächlich (gemäß CDR) an einer LKS zu leiden, im Vergleich zu Teilnehmern, die im Clock Test einen Punktwert von 9 bzw. 10 erreichen.

Zur weiteren Verdeutlichung, inwieweit der Clock Test in der Lage ist, richtig Kranke auch als richtig Kranke zu erkennen, soll Tabelle 9 beitragen.

Bei Tabelle 9 handelt es sich um eine Aufsummierung von Werten der einzelnen Einstufungen der Teilnehmer in kognitiv gesund, leichte kognitive Störung und Demenz im Zeitverlauf, d.h. von der Baseline Untersuchung bis zum 3. Follow up. Somit werden

Patienten, die an allen Untersuchungen teilgenommen haben auch viermal mit einbezogen, Patienten die an drei Untersuchungen teilgenommen haben dreimal usw..

Tabelle 9: Gesamtzahl der zu den vier Zeitpunkten (Baseline und Follow up Untersuchungen 1-3) mittels Clock Tests untersuchten Personen gegen die CDR-Klassifikation aufgetragen

| | CDR bei der Baseline und den Follow up Untersuchungen 1-3 | | | | |
|--|--|--|--|--|-------------------------------|
| Clock-Werte | | kognitiv gesund (CDR=0) | LKS Patienten (CDR=0,5) | demente Patienten (CDR≥1) | gesamte Stichprobe |
| bei der Baseline und den Follow up Untersuchungen 1-3 | 0-2 | 47 | 42 | 32 | 121 |
| | 3-5 | 38 | 33 | 25 | 96 |
| | 6-8 | 199 | 137 | 43 | 379 |
| | 9-10 | 918 | 141 | 53 | 1112 |
| | gesamt | 1202 | 353 | 153 | 1708 |

Die Clock Testwerte von 9 und 10 zeigen bei dieser Betrachtungsweise der Werte über die vier Zeitpunkte mit einer Spezifität von 76,4% die im CDR als kognitiv gesund klassifizierten Teilnehmer an. Mit einer Sensitivität von 61,7% erkennt der Clock Test mit weniger als 9 Punkten kognitiv beeinträchtigte Patienten (CDR>0).

Konkurrenente Validität des Clock Tests für Demenz

Ergänzend zur Validität des Clock Tests für eine leichte kognitive Störung möchte ich Tabelle 10 anführen. Es werden die Sensitivität und Spezifität des Clock Tests in Bezug auf die Erkennung einer Demenz unter Ausschluss der Patienten mit einer LKS (CDR=0,5) aufgeführt. Die Baseline Untersuchung, bei der im Vorfeld demente Personen ausgeschlossen wurden, ist nicht mit aufgeführt.

Tabelle 10: Validität des Clock Tests für Demenz

| | 1. Follow up | 2. Follow up | 3. Follow up | Mittel * |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| Sensitivität | 73,7% | 65,5% | 60,9% | 66,2% |
| Spezifität | 77,0% | 81,2% | 80,2% | 79,2% |

* Mittel aus Follow up 1-3

Mittels Tabelle 11 soll durch Aufführung der Mittelwerte des Clock Tests bezüglich der CDR-Gruppen die Beziehung des Clock Tests zur CDR-Klassifikation demonstriert werden.

Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der erreichten Clock Testwerte bei gegebener CDR-Klassifikation

| | Baseline (n= 562) | 1. Follow up (n= 467) | 2. Follow up (n= 413) | 3. Follow up (n= 337) |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CDR | Mittelwerte (SD) | Mittelwerte (SD) | Mittelwerte (SD) | Mittelwerte (SD) |
| kognitiv gesund | 8,6 (2,3) | 8,9 (2,0) | 9,0 (1,8) | 9,0 (2,1) |
| LKS Patienten | 6,8 (3,0) | 7,3 (2,8) | 8,0 (2,2) | 7,5 (2,6) |
| demente Patienten | 5,4 (4,1) | 6,0 (3,4) | 6,2 (3,5) | 6,5 (3,4) |

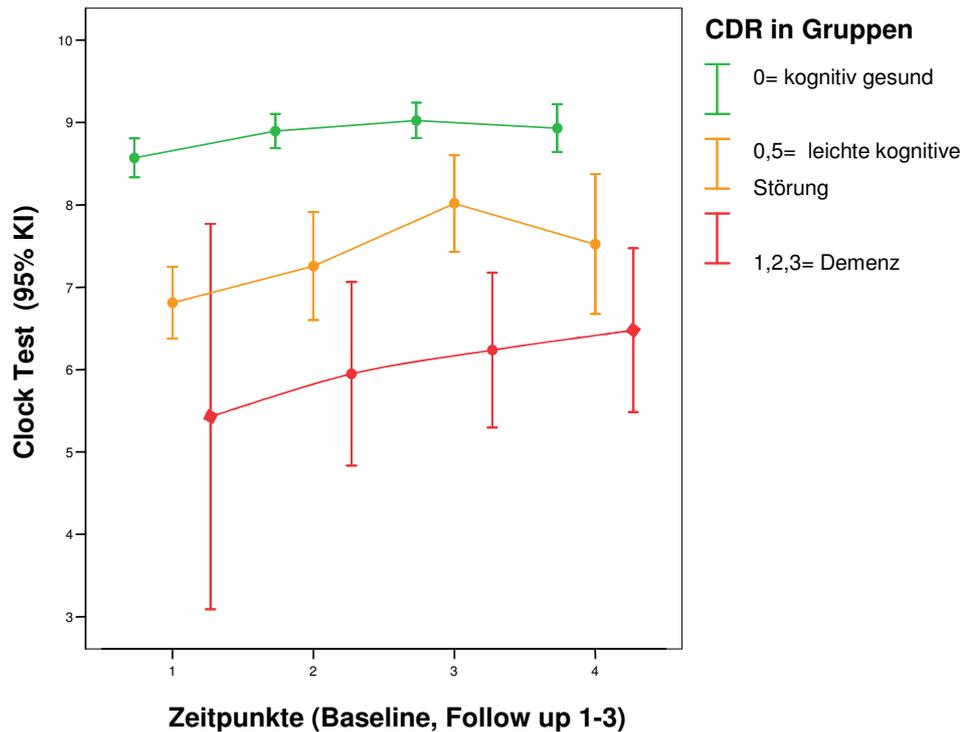
Zur Betrachtung der Mittelwerte wurde der Clock Test mit der Gesamtheit seiner Ausprägungen (0-10) gegenüber den CDR-Gruppen in die Berechnung mit einbezogen.

Anhand der Ergebnisse wird ersichtlich, dass sich der Clock Test mit seinen Punkten zwischen 0 und 10 in drei Gruppen, die der CDR-Klassifikation gerecht werden und auf Gruppenebene zu diesem hoch signifikant sind, einteilen lässt.

Zur Illustration dient die Darstellung der Fehlerbalken (vgl. Abbildung 2). Bei dieser Abbildung werden die Mittelwerte des Clock Tests für die Baseline und die Follow up

Untersuchungen, stratifiziert nach der CDR-Klassifikation mit ihren 95%-Konfidenzintervallen (Mittelwert \pm 1.96 x Standardfehler), dargestellt.

Abbildung 2: Fehlerbalken der Mittelwerte des Clock Tests stratifiziert nach dem CDR - Wert in Gruppen (Mittelwert \pm 1,96 x Standardfehler) über die vier Zeitpunkte (Baseline und die Follow up Untersuchungen 1-3)



Die Mittelwerte des Clock Tests in der CDR-Gruppe (CDR=0) unterscheiden sich zu allen Zeitpunkten signifikant von denen der kognitiv Beeinträchtigten (CDR=0,5 und CDR \geq 1) (keine Überlappung der Konfidenzintervalle).

Somit trifft der Clock Test eine Differenzierung zwischen den kognitiv Gesunden und kognitiv Beeinträchtigten, eingeschlossen derjenigen, die nicht an einer manifesten Demenz leiden, sondern an einer LKS. Die Klassifikation nach der CDR-Skala in leichte kognitive Störung (CDR=0,5) und Demenz (CDR= 1, 2, 3) lässt sich jedoch, aufgrund der in der Abbildung ersichtlichen Überschneidungen der Konfidenzintervalle, nicht signifikant abgrenzen.

In dieser Darstellungsweise werden die einzelnen Gruppen (kognitiv Gesunde, Patienten mit LKS und Demenz) und nicht die Person als Individuum verglichen. Somit lässt sich

lediglich eine Aussage über die Differenzierungskraft zwischen den einzelnen Gruppen treffen.

3.2.2 Assoziation des Clock Tests mit soziodemographischen Variablen

Ein weiterer nicht unbedeutender Punkt in den Untersuchungen zur Nutzbarkeit des Clock Tests in der Erkennung einer leichten kognitiven Störung ist dessen Stabilität gegenüber verschiedenen soziodemographischen Einflussfaktoren.

Tabelle 12.1 bietet einen Einblick in die Testergebnisse des Clock Tests in Bezug zu unterschiedlichen Variablen zu der Baseline und den Follow up Untersuchungen. Hier wird die Assoziation der Testergebnisse des Clock Tests durch soziodemographische Einflussgrößen verdeutlicht. Die als dement eingestufteten Teilnehmer ($CDR \geq 1$) werden dabei nicht mitberücksichtigt.

Betrachtet wurden der Einfluss des Geschlechtes, das Alter, der Schulabschluss, die soziale Schichtzugehörigkeit sowie die Komorbidität der jeweilig Untersuchten.

Über die Baseline Untersuchung und die drei Follow ups zeigt das Geschlecht einen signifikanten Zusammenhang zum Clock Test. Es lässt sich erkennen, dass Frauen im Clock Test im Durchschnitt einen Punkt weniger als Männer erreichen.

Auch das Alter beeinflusst das Resultat des Clock Tests signifikant. So zeigt sich ein kontinuierlicher Punktabfall mit steigendem Alter. Aus der Tabelle 12.1 lässt sich entnehmen, dass Personen mit einem Alter über 80 Jahren im Durchschnitt zwei Punkte weniger im Clock Test erlangen, als Getestete zwischen 65 und 69 Jahren.

Teilnehmer der Ober- und Mittelschicht sowie Teilnehmer mit höherer Schulbildung (Mittlere Reife, Abitur, Hochschulabschluss) erreichen im Vergleich zu Teilnehmern der Unterschicht oder denjenigen mit niedrigerer Schulbildung (kein Hauptschulabschluss) im Clock Test im Schnitt höhere Punktwerte, wobei nicht zu allen Zeitpunkten von einem signifikanten Verhältnis gesprochen werden kann.

Die Anzahl der Komorbiditäten bzw. das Vorhandensein einer Komorbidität zeigt keinen Einfluss auf das Ergebnis des Clock Tests.

Tabelle 12.1: Testwertunterschiede des Clock Tests nach soziodemographischen Variablen zu der Baseline und den Follow up Untersuchungen
(Mittelwerte 95%-Konfidenzintervall)

| Variablen | | Baseline | 1. Follow up | 2. Follow up | 3. Follow up |
|------------------------------|--|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Geschlecht | Männlich | 8,7 (8,3 - 9,0) | 9,0 (8,7 - 9,4) | 9,3 (8,9 - 9,6) | 9,2 (8,8 - 9,7) |
| | Weiblich | 7,5 (7,3 - 7,8) | 8,3 (8,0 - 8,6) | 8,6 (8,3 - 8,8) | 8,3 (8,0 - 8,7) |
| Signifikanz | | <0,001 | <0,05 | <0,001 | <0,05 |
| Alter in Gruppen | 65-69 | 8,6 (8,3 - 9,0) | 9,1 (8,7 - 9,4) | 9,0 (8,7 - 9,4) | 9,0 (8,5 - 9,4) |
| | 70-74 | 8,3 (7,8 - 8,8) | 8,9 (8,4 - 9,3) | 8,8 (8,4 - 9,3) | 9,1 (8,5 - 9,7) |
| | 75-79 | 7,9 (7,5 - 8,4) | 8,6 (8,2 - 9,0) | 8,9 (8,3 - 9,4) | 8,4 (7,8 - 9,0) |
| | 80-85 | 6,9 (6,4 - 7,3) | 7,6 (7,1 - 8,0) | 8,3 (7,8 - 8,8) | 7,6 (6,9 - 8,4) |
| Signifikanz | | <0,001 | <0,001 | 0,117 | <0,05 |
| Soziale Schichtzugehörigkeit | Oberschicht | 8,6 (7,9 - 9,2) | 9,3 (8,7 - 9,9) | 9,4 (8,8 - 10,0) | 9,4 (8,6 - 10,2) |
| | Mittelschicht | 8,2 (7,9 - 8,6) | 8,7 (8,4 - 9,0) | 9,0 (8,7 - 9,3) | 8,6 (8,2 - 9,0) |
| | Unterschicht | 7,5 (7,1 - 7,8) | 8,2 (7,9 - 8,6) | 8,4 (8,0 - 8,7) | 8,6 (8,1 - 9,1) |
| Signifikanz | | <0,001 | <0,05 | <0,05 | 0,207 |
| Schulabschluss | Kein / Haupt-Schulabschluss | 7,8 (7,5 - 8,1) | 8,4 (8,1 - 8,6) | 8,7 (8,4 - 9,0) | 8,6 (8,2 - 9,0) |
| | Mittlere Reife Abitur Hochschulabschluss | 8,3 (7,9 - 8,7) | 9,0 (8,6 - 9,3) | 9,1 (8,8 - 9,4) | 8,8 (8,3 - 9,2) |
| Signifikanz | | <0,05 | <0,05 | 0,056 | 0,664 |
| Komorbidität | keine | 8,0 (7,6 - 8,5) | 8,4 (7,9 - 8,8) | 8,9 (8,5 - 9,3) | 8,5 (8,0 - 9,0) |
| | nach Charlson: 1-7 | 8,0 (7,7-8,2) | 8,7 (8,4 - 8,9) | 8,8 (8,6 - 9,0) | 8,8 (8,4 - 9,1) |
| Signifikanz | | 0,848 | 0,192 | 0,671 | 0,455 |

Tabelle 12.2: Testunterschiede im Clock Test adjustiert nach soziodemographischen Variablen bezogen auf die Baseline Untersuchung (adjustierte Mittelwerte des Clock Tests (Konfidenzintervall))

| | Geschlecht | Geschlecht Alter | Geschlecht Alter Schulabschluss | Geschlecht Alter Schulabschluss Komorbidität |
|----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|---|
| Geschlecht * | | | | |
| männlich | 8,7 (8,3-9,0) | 8,5 (8,2-8,9) | 8,6 (8,3-9,0) | 8,7 (8,3-9,1) |
| weiblich | 7,5 (7,3-7,8) | 7,6 (7,3-7,8) | 7,7 (7,4-8,2) | 7,8 (7,4-8,1) |
| Alter * | | | | |
| 65- 69 | | 8,7 (8,3-9,1) | 8,8 (8,4-9,2) | 8,9 (8,5-9,3) |
| 70-74 | | 8,4 (7,9-8,9) | 8,5 (8,0-9,0) | 8,5 (8,0-9,1) |
| 75-79 | | 8,0 (7,6-8,5) | 8,1 (7,7-8,6) | 8,2 (7,7-8,7) |
| 80-85 | | 7,1 (6,6-7,5) | 7,2 (6,8-7,7) | 7,3 (6,8-7,8) |
| Schulabschluss | | | | |
| Kein/ Hauptschulabschluss | | | 8,5 (7,9-9,0) | 8,5 (8,0-9,1) |
| Mittlere Reife | | | 8,1 (7,7-8,6) | 8,2 (7,7-8,7) |
| Abitur/ Hochschulabschluss | | | 7,9 (7,6-8,2) | 8,0 (7,6-8,3) |
| Komorbidität | | | | |
| keine | | | | 8,3 (7,9-8,8) |
| 1-7nach Charlson | | | | 8,1 (7,8-8,4) |

* = auf $p < 0,001$ Niveau signifikant

In Tabelle 12.2 wird das Ergebnis des Clock Tests der Baseline Untersuchung adjustiert zu den Variablen Geschlecht, Alter, Grad des Schulabschlusses und die Komorbidität (dichotomisiert in Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein einer Begleiterkrankung)

verdeutlicht. Das Geschlecht und das Alter zeigen auch nach Adjustierung der genannten übrigen Parameter einen signifikant hohen ($p < 0,001$) Einfluss auf die Ergebnisse des Clock Tests. Dagegen spielen der Grad der Schulbildung und die Komorbidität keine Rolle in Bezug auf die Clock Testergebnisse. Wechselwirkungen unter den Variablen waren nicht festzustellen. Die Berechnungen erfolgten mittels des univariaten Modells, wobei die bereits als dement diagnostizierten Teilnehmer ($CDR \geq 1$) erneut nicht mit berücksichtigt wurden.

3.2.3 Prognostische Validität des Clock Tests für die Entwicklung von Demenzen

Die Thematik, inwieweit der Clock Test in der Lage ist, die Entwicklung einer Demenz zu prognostizieren, wurde bis dato nur in einigen wenigen Studien diskutiert. Im Folgenden versuche ich darzustellen, ob der Clock Test diese Erwartungen erfüllen kann. Dazu untersuchte ich die Studie im Längsschnitt. Betrachtungen innerhalb der Gruppe der Patienten mit leichter kognitiver Störung zur Prognosefähigkeit des Clock Tests wurden meiner Ansicht nach bis auf die eingangs erwähnte Studie von Babins et al. [2] noch nicht publiziert. Doch zunächst möchte ich in diesem Zusammenhang auf die Konversionsraten der vorliegenden Studie eingehen.

Konversionsraten

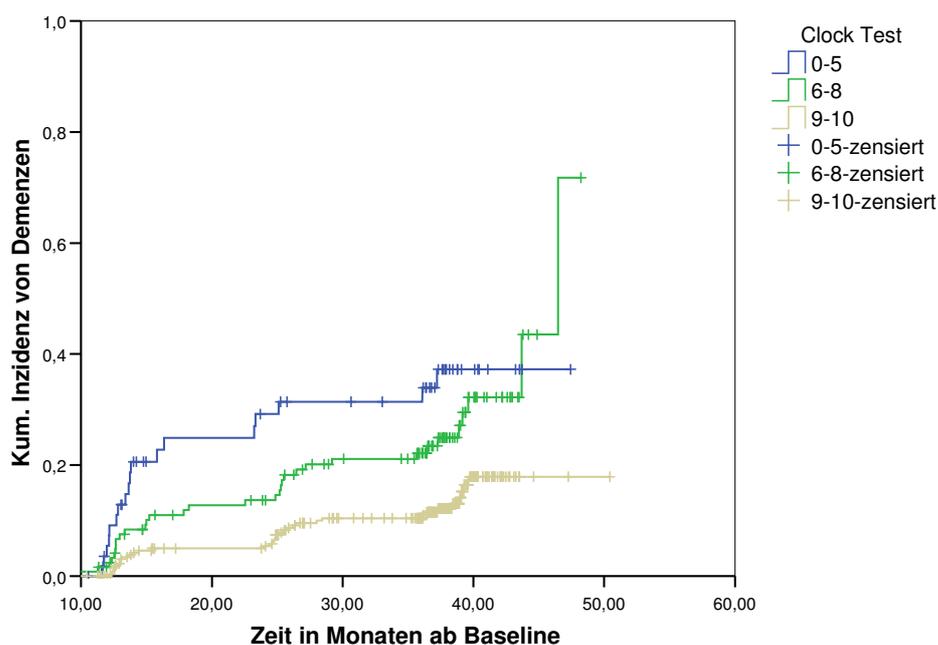
Im gesamten Beobachtungszeitraum von ca. 3 ½ Jahren ist das Ereignis „Demenz“ unter Ausschluss der Dementen der Baseline Untersuchung in 84 Fällen aufgetreten. Bei 60 der Betroffenen (71,4%) bestand bereits im Vorfeld eine leichte kognitive Störung. Die jährliche Inzidenz (Neuerkrankungsrate) von Demenzen beträgt in der gegenwärtigen Studie 6,9%.

Tabelle 13: Konversionsraten in Demenz über den Zeitraum von 3 ½ Jahren bezogen auf Clock-Werte sowie in Abhängigkeit von einer zuvor angegebenen subjektiven Gedächtnisbeeinträchtigung

| Clock-Werte | Konversionsraten in Demenz | Konversionsrate in Abhängigkeit von subjektiver Gedächtnisbeeinträchtigung | |
|-------------|----------------------------|--|------|
| | | ja | Nein |
| 0-2 | 12,9% | 17,0% | 9,4% |
| 3-5 | 14,8% | 26,3% | 6,4% |
| 6-8 | 9,8% | 12,6% | 7,1% |
| 9-10 | 4,5% | 5,5% | 3,5% |

Die **Kaplan-Meier Kurve** wurde neben der Cox Regression zur Überlebenszeitanalyse eingesetzt, um den Clock Test als prognostischen Faktor für das Ereignis „Eintreten einer Demenz“ beurteilen zu können. Dabei stellt die Kaplan-Meier Kurve den Anteil der demenzfreien Patienten über die Zeit, getrennt nach den Clock Test Prognosegruppen dar.

Abbildung 3: Kumulierte Inzidenz von Demenzen im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Leistung im Clock Test

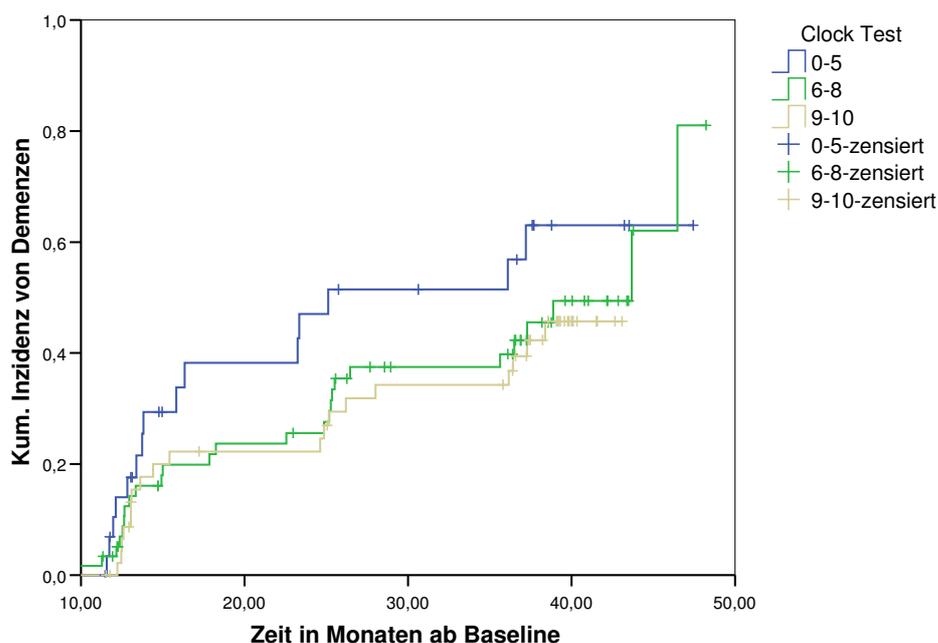


Die Abbildung 3 macht deutlich, dass der Anteil von Patienten, bei denen im Laufe der Zeit eine Demenz ($CDR \geq 1$) eintritt, mit den Clock Test Zuordnungen zur Baseline Untersuchung stark korrespondiert. Insgesamt ist das Ereignis „Demenz“, wie bereits erwähnt, in dem Beobachtungszeitraum 84mal aufgetreten. Im Clock Test ergaben sich die in Grafik 3 aufgeführten Verteilungen des Ereignisses Demenz.

Aus dieser lässt sich entnehmen, dass es mit abnehmender Clock-Punktezahl zu einem Risikoanstieg kommt, eine Demenz zu entwickeln. So ist der Anteil von Personen, die eine Demenz entwickeln, in der Clock Testgruppe ($CT \geq 9$) am geringsten und in der Clock Testgruppe ($CT \leq 5$) am höchsten. Der Log-Rank-Test für den Vergleich der Verlaufskurven ergab einen signifikanten p-Wert von <0.001 und konnte den visuellen Eindruck somit bestätigen.

Zum Hervorheben, mit welcher Vorhersagekraft der Clock Test insbesondere die Konversion einer LKS in eine Demenz beschreibt, habe ich dieselben Berechnungen diesmal nur mit LKS Patienten ($n=138$) der Baseline Untersuchung ($CDR=0,5$) über den gesamten Beobachtungszeitraum durchgeführt. Innerhalb von $3 \frac{1}{2}$ Jahren kam es in 60 Fällen zu einer Konversion von einer LKS in eine Demenz. Der Log-Rank-Test ergab keinen signifikanten Unterschied im Kurvenverlauf.

Abbildung 4: Kumulierte Inzidenz von Demenzen im Beobachtungszeitraum in Abhängigkeit von der Leistung im Clock Test innerhalb der LKS-Gruppe ($CDR=0,5$)



Die Grafik 4 zeigt, dass innerhalb der LKS-Gruppe (CDR=0,5) eine Risikostratifizierung durch den Clock Test eine Konversion in eine Demenz zu prognostizieren, nicht möglich ist.

Im folgenden Abschnitt soll nun mit Hilfe der **Cox Regression** die Prognosefähigkeit des Clock Tests unter Assoziation soziodemographischer Variablen für das Eintreten einer Demenz dargestellt werden. Betrachtet wurden neben dem Alter, unter anderem auch das Geschlecht, der Grad des Schulabschlusses und die Komorbidität.

Bis auf das Alter lassen jedoch die übrigen Variablen in dem Verfahren der Cox Regression keine Aussagen über das Ereignis „Eintreten einer Demenz“ zu.

Zur Veranschaulichung, inwieweit der Clock Test in der Lage ist ein prädementielles Stadium zu erkennen, führe ich Tabelle 14 an, in der zudem die Wirkung des Alters beschrieben wird.

Die Tabelle gibt dabei unter Berücksichtigung der Kovariable Alter das relative Risiko (HR) für das Eintreten einer Demenz korrespondierend zum Clock Testwert an.

Tabelle 14: Beeinflussung des prädiktiven Wertes des Clock Tests (relatives Risiko für das Eintreten von „Demenz“) unter statistischer Kontrolle für das Alter (HR (95% Konfidenzintervall), p= Signifikanz)

| | (unadjustiert) | Alter (adjustiert) |
|-------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Clock Test | p < 0,001 | p < 0,001 |
| 9-10 = Referenzgruppe | 1,0 | 1,0 |
| 6-8 | 2,2 (1,4-3,6) | 1,9 (1,1-3,1) |
| 3-5 | 3,6 (1,7-7,8) | 3,0 (1,4-6,5) |
| 0-2 | 3,1 (1,5-6,3) | 2,2 (1,0-4,5) |
| Alter (in Gruppen) | | p < 0,05 |
| 65-69 = Referenzgruppe | | 1,0 |
| 70-74 | | 1,7 (0,8-3,5) |
| 75-79 | | 2,1 (1,1-4,2) |
| 80-85 | | 3,6 (1,9-6,7) |

Für Patienten, die im Clock Test zwischen 6 und 8 Punkte erreichen, ergibt sich im Vergleich zu Personen mit einem Wert von 9 oder 10 Punkten ein doppelt so hohes Risiko ($HR=2,2$ bei $p<0,001$), bei einem Testergebnis zwischen 3 und 5 Punkten sogar ein 3,6-fach erhöhtes Risiko ($HR=3,6$ bei einer Signifikanz von $p<0,001$), eine Demenz zu entwickeln.

Außerdem lässt sich aus Tabelle 14 entnehmen, dass das relative Risiko eine Demenz zu entwickeln, mit dem Alter signifikant zunimmt. So hat ein Patient, der das 75igste Lebensjahr überschritten hat, ein mehr als doppelt so hohes Risiko ($HR=2,1$; $p<0,05$) an einer Demenz zu erkranken, als Teilnehmer die jünger sind. In einem Alter zwischen 80 und 85 Jahren erhöht sich das Risiko nochmals ($HR=3,6$ bei $p<0,05$).

Erhält ein Patient zwischen 80 und 85 Jahren ($HR=2,1$) im Clock Test einen Punktwert von 6-8 ($HR=1,9$), so vervielfacht sich das Risiko.

Insgesamt lässt sich daher sagen, dass eine Testperson, die älter als 79 Jahre ist und im Clock Test 6-8 Punkte erreicht, ein im Vergleich zu einem unter 70-jährigen mit normalem Clock Testergebnis ein vier mal höheres Risiko hat, tatsächlich eine Demenz zu entwickeln.

Auch Berechnungen mit allen Ausprägungen des Clock Tests bzw. mit veränderter Zusammenfassung der Testergebnisse führen letztendlich zu der Aussage, dass mit zunehmendem Alter und abnehmender Punktzahl das Risiko signifikant steigt, eine Demenz zu entwickeln.

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit einer LKS ergab sich kein Zusammenhang zwischen dem Clock Test bezüglich der Entwicklung einer Demenz oder einer Signifikanz zum Alter.

3.2.4 Korrelation des Clock Tests mit der Mini-Mental State Examination (MMSE) und dem Syndrom-Kurztest (SKT)

Im Folgenden soll der Zusammenhang des Clock Tests mit der Mini-Mental State Examination (MMSE) sowie dem Syndrom-Kurztest (SKT) gezeigt werden.

Die Korrelation zwischen dem Clock Test und der Mini-Mental State Examination (MMSE) sowie zwischen Clock Test und Syndrom-Kurztest (SKT) wurde nach Pearson geprüft. In der Betrachtung der Korrelationskoeffizienten würde ein Wert von „0“ bedeuten, dass zwischen den beiden Testverfahren kein Zusammenhang festzustellen ist, bei einem Wert

von „1“ hingegen kann ein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Testverfahren quantifiziert werden. Ein negatives Vorzeichen ergibt sich dadurch, dass eine steigende Leistung im Clock Test einem niedrigeren Wert im SKT entspricht, hingegen eine niedrige Leistung im Clock Test mit einem hohen Wert im SKT einhergeht.

Tabelle 15: Korrelation nach Pearson

| | Baseline | 1. Follow up | 2. Follow up | 3. Follow up |
|--------------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|
| MMSE-Wert | | | | |
| Korrelationskoeffizient nach Pearson | 0,38* | 0,42* | 0,53* | 0,50* |
| SKT-Wert | | | | |
| Korrelationskoeffizient nach Pearson | - 0,32* | - 0,40* | - 0,46* | - 0,47* |

*Signifikant auf dem $p < 0,001$ Niveau

Tabelle 15 zeigt, dass bei allen Untersuchungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Clock Test und den Testverfahren MMSE und SKT besteht. Die Korrelationskoeffizienten $r = 0,38$ mit dem MMSE und $r = - 0,32$ mit dem SKT (im Beispiel der Baseline Untersuchung) sind jedoch niedrig. Ähnlich niedrige Korrelationskoeffizienten ergaben sich bei Berechnungen innerhalb der Patientengruppe, bei denen eine leichte kognitive Störung diagnostiziert wurde. Trotz des hochsignifikanten Zusammenhangs ist es daher nicht möglich, ein Testverfahren statt dem anderen zu verwenden.

4. Diskussion

Zusammenfassend zeigte sich in der vorliegenden Dissertation, dass der Clock Test nach Manos und Wu [29] als Screeninginstrument für eine leichte kognitive Störung unzureichend ist. In den Betrachtungen zur Prognosefähigkeit des Clock Tests die Konversion in eine Demenz anzugeben, zeigte sich auf Gruppenebene eine signifikante Korrespondenz zu den Clock Testergebnissen. Im Einzelfall ist die Klassifizierung jedoch fraglich, da die Validität zu gering ist.

4.1 Konkurrente Validität des Clock Tests für LKS und Demenz

Aufgrund der schnellen Durchführbarkeit und der einfachen Auswertung erfreut sich der Clock Test gerade im stressreichen hausärztlichen Alltag großer Beliebtheit. Die Eignung als zuverlässiges Instrument in der Identifikation dementer Patienten wurde bereits in vielen Studien herausgearbeitet [3, 8, 10, 43, 47, 54]. Hierbei stellt sich die Frage, ob der Clock Test zur Erkennung einer leichten kognitiven Störung ausreicht.

Dieser Fragestellung widmete sich der erste Teil dieser Arbeit. In den Berechnungen zeigt sich bei Sensitivitäten zwischen 48,3% (2.Follow up) und 66,9% (Baseline), im Mittel von 60,1% und bei Spezifitäten zwischen 69,9% (Baseline) und 81,2% (2.Follow up), im Mittel von 76,4%, eine geringe Differenzierungskraft des Clock Tests zwischen kognitiv Gesunden und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung.

Erst seit einiger Zeit ist die Früherkennung einer Demenz und somit einer LKS von gesteigertem Interesse. Die wenigen Studien, die bis heute zur Erforschung der Nützlichkeit des Clock Tests bezüglich dieser Thematik existieren, liefern ein uneinheitliches Bild, nicht zuletzt aufgrund der Betrachtung unterschiedlicher Scoring Methoden des Clock Tests. Yamamoto et al. 2004 [64] präsentierten in einem Vergleich von drei CDT Scoring Methoden, dass insbesondere der Clock Test nach Cahn et al. [10] mit einer Sensitivität von 74,7% und Spezifität von 75,6% zur Erkennung einer leichten kognitiven Störung beitragen kann. Donnelly et al. beschrieben mit einer hohen Spezifität von 80% bei variabler Sensitivität, dass der Clock Test zwar in der Lage ist, eine LKS von einer Demenz zu unterscheiden, jedoch wie sich in der Studie zeigte, nicht für den Einzelfall anwendbar ist [13]. In der Studie von Beinhoff et al. [3] ergab sich unter

Zuhilfenahme des Scoring Systems nach Shulman [54] bei einer Sensitivität von 40% eine eher geringe Fähigkeit des Clock Tests zur Erkennung einer LKS. Der „Ten-Point Clock Test“ nach Manos und Wu ist meiner Kenntnis nach noch nicht untersucht worden. Bereits Seigerschmidt et al. berichten von einer geringen Sensitivität (66,7%) bei einer Spezifität von 65,5% des Clock Tests in der Erkennung einer LKS [50]. Es handelte sich dabei um dieselbe Studie, allerdings mit einer geringeren Teilnehmerzahl (n=253), bei der sechs Wochen nach der Klinikentlassung die Patienten nochmals zuhause aufgesucht und unter anderem mittels des Clock Tests untersucht wurden.

Entsprechend den Ergebnissen dieser Arbeit ist eine gewisse Parallele der Testergebnisse des Clock Tests zur CDR-Klassifikation nicht von der Hand zu weisen. Mittels der ROC-Kurven konnte graphisch veranschaulicht werden, dass der Clock Test mit einer Fläche unter der Kurve zwischen 0,68 und 0,71 (0,70 im Durchschnitt der Baseline und der drei Follow up Untersuchungen) überzufällig gut in der Lage ist, eine leichte kognitive Störung zu identifizieren. In den Berechnungen der Odds Ratio zeigte sich, dass bei Patienten mit einem Clock-Ergebnis unter 9 Punkten ein 4,5mal so hohes Risiko besteht, tatsächlich an einer LKS zu leiden (CDR=0,5), im Gegensatz zu Teilnehmern mit Clock Testergebnissen von 9 oder 10 Punkten.

In der Betrachtung der Mittelwerte und der graphischen Darstellung in Form von Fehlerbalken zeigte sich, dass die Clock Test Punktverteilung der CDR-Klassifikation gerecht wird und die Mittelwerte, bezogen auf die Gruppen kognitiv gesund, leichte kognitive Störung und dement, hochsignifikant sind. Jedoch darf nicht übersehen werden, dass die Ergebnisse nur auf Gruppenebene betrachtet werden können und eine Aussage für ein Individuum nicht anwendbar ist.

Basierend auf den zugrunde liegenden Ergebnissen sowie nach den Ausführungen von Manos und Wu 1994 [29] und Manos 1999 [30] lässt sich sagen, dass der Punktwert, der am ehesten eine leichte kognitive Störung diagnostiziert, zwischen 7 und 8 liegt, dies jedoch bei geringer Sensitivität und Spezifität.

Nur am Rande möchte ich in dieser Arbeit auf die Fähigkeit des Clock Tests zur Erkennung einer Demenz eingehen. 1994 berichteten Manos und Wu von einer Sensitivität von 77% in der Erkennung von Patienten mit leichter Alzheimer Erkrankung. Ebenso wird in der Literatur geschildert, dass der „Ten-Point Clock Test“ nutzvoll in der Identifikation eines frühen Stadiums einer Alzheimer Erkrankung ist [30].

In der hier vorliegenden Studie zeigt sich hingegen bei Sensitivitäten zwischen 60,9% (3. Follow up) und 73,7% (1. Follow up), im Mittel 60,2%, dass bei Spezifitäten zwischen 77,0% (1. Follow up) und 81,2% (2. Follow up), im Mittel 79,2%, selbst eine vergleichsweise geringe Differenzierungskraft der Gruppen kognitiv Gesunde und Demente durch den Clock Test besteht. Somit ist auch die Erkennung einer leichten kognitiven Störung fraglich.

Auch im Vergleich zu Ergebnissen von Studien, die andere Scoring Methoden des Clock Tests [3, 8, 10, 43, 47, 54] verwendeten, ist das Resultat dieser Studie in Bezug auf die Erkennung einer Demenz durch den Clock Test als unzureichend zu werten.

Den Ergebnissen dieser Studie zur Folge scheint der Clock Test nach Manos und Wu nicht nützlich in der Erkennung einer Demenz oder einer LKS zu sein.

4.2 Assoziation des Clock Tests mit soziodemographischen Variablen

Möchte man einen Test ubiquitär einsetzen, ist es wichtig, dass er möglichst unabhängig von Störgrößen, wie beispielsweise von soziodemographischen Variablen, ist. Ein Teil dieser Arbeit widmete sich den Untersuchungen, ob das Geschlecht, das Alter, der Grad der Schulbildung, die soziale Schichtzugehörigkeit sowie Begleiterkrankungen einen Effekt auf die Clock Testergebnisse ausüben.

Wie sich in den Berechnungen zeigte, besteht zwischen den Clock Testergebnissen und dem Geschlecht sowie dem Alter ein signifikanter Zusammenhang. Dies bestätigte sich auch auf Gruppenebene, d.h. bei Untersuchungen, die nur Patienten mit einer LKS im Vergleich zu kognitiv Gesunden betrachten. Bezüglich des Geschlechts ergab sich, dass Frauen im Durchschnitt einen Punkt weniger als Männer erreichen. Dementsprechend ist es in Betracht zu ziehen, den Cut-Off-Punkt der Frauen anzupassen. Auch bei Paganini-Hill et al. [34] schnitten Frauen im Clock Test schlechter ab als Männer. Bei Brodaty hingegen konnte kein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgemacht werden [8]. Beim Alter zeichnete sich ein kontinuierlicher Punktabfall mit steigendem Alter ab. Eine Korrelation des Clock Tests mit dem Alter ergab sich beispielsweise auch bei Brodaty [8], von Gunten [60] und Ferrucci [16]. Die Assoziation mit dem Geschlecht und dem Alter zeigte sich sowohl ohne (vgl. Tabelle 12.1) als auch unter Hinzunahme (vgl. Tabelle 12.2) zusätzlich betrachteter Variablen.

Der Grad des Schulabschlusses sowie die soziale Schichtzugehörigkeit üben einen eher vernachlässigbaren Einfluss auf das Testergebnis aus. Dies zeigte sich auch in Auswertungen anderer Scoring-Systeme des Clock Tests bei Yamamoto et al. [64]. Im Vergleich zu Testverfahren, die Sprach- oder Rechentests beinhalten (z.B. MMSE) ist dieser Effekt zu vernachlässigen [33, 53, 64]. Die Beeinflussung des Clock Tests durch den Bildungsgrad ist jedoch in der Literatur umstritten. Paganini – Hill et al. [34], von Gunten [60] oder auch Brodaty et al. [8] liefern Daten, die für eine Assoziation sprechen, Yamamoto et al. [64] und Tuokko et al. [58] hingegen äußern sich gegenläufig. Eine Einflussnahme durch den Grad von Begleiterkrankungen bestätigte sich nicht.

4.3 Prognostische Validität des Clock Tests für die Entwicklung von Demenz

Es stellte sich nun die Frage, ob der Clock Test als hilfreiches Instrument zur Prognose einer Konversion in eine Demenz bezeichnet werden kann.

In der Beantwortung dieser Frage lag das Hauptaugenmerk der vorliegenden Dissertation. Die Notwendigkeit eines Testes hinsichtlich einer solchen Fähigkeit ist in der Einleitung deutlich zum Ausdruck gekommen. Der Clock Test mit seiner schnellen Durchführbarkeit sowie der in der Literatur beschriebenen hohen Validität in der Erkennung einer Demenz liefert somit einen guten Ausgangspunkt für die Prognose einer Demenzentwicklung. In einigen wenigen Studien, auf die ich etwas später zu sprechen kommen möchte, wurde dies bereits untersucht.

Interessant war es jedoch, zunächst einmal die Inzidenz von Demenzen für die vorliegende Studie zu betrachten. In dem Zeitraum von 3 ½ Jahren ergab sich mit einer jährlichen Rate von 6,9% eine relativ hohe Inzidenzrate. In der Literatur werden bei den über 65-Jährigen in der Allgemeinbevölkerung Inzidenzen zwischen 1,5 und 3 angegeben [5; 45, S.14]. Es wurde deutlich, dass bei höheren Punktwerten im Clock Test (≥ 9) eine geringere Konversion besteht als bei niedriger erreichten Punktwerten (0-5). Bei Werten zwischen 6 und 8 liegt die jährliche Konversionsrate mit 9,8% dazwischen. Ähnlich verhielt es sich, wenn die Konversionsraten zusätzlich in Abhängigkeit von einer subjektiv empfundenen Gedächtnisbeeinträchtigung, welche mittels des Camdex erfragt wurde,

beurteilt wurden, wobei Teilnehmer, die zuvor eine subjektiv empfundene Gedächtnisbeeinträchtigung bejahten, insgesamt höhere Konversionsraten lieferten.

Einige Autoren setzten sich mit der Frage auseinander, wie viele Patienten mit einer leichten kognitiven Störung im Laufe der Zeit in eine Demenz konvertierten [44]. In der „Leipzig Longitudinal Study of the Aged LEILA75+“ beispielsweise wird von Konversionsraten zwischen 23 und 47% innerhalb eines Zeitraumes von 2,6 Jahren gesprochen, abhängig vom jeweiligen Konzept, welches zur Diagnosestellung einer LKS herangezogen wurde [9].

Die Studien, die bereits die Fähigkeit der Prognosekraft des Clock Tests für die Konversion in eine Demenz thematisierten, stellten fest, dass der Clock Test durchaus in der Lage ist, eine Demenz zu prognostizieren, so zum Beispiel O'Rourke et al. 1997 [33]. Wie eingangs bereits erwähnt, wird in dem Artikel von Ferrucci et al. deutlich, dass Teilnehmer mit einem pathologischen Clock Test, verglichen mit Teilnehmern mit einem normalen Clock Test in der Follow up Untersuchung schlechter in der Mini-Mental State Examination abschnitten, ohne dass bei der Baseline Untersuchung ein pathologischer MMSE bestand. Insgesamt wurden 247 Personen über einen Zeitraum von ca. vier Jahren beobachtet. Bei Patienten mit einem pathologischen Clock Test bestand ein 5,5-fach erhöhtes Risiko, vier Jahre nach der Baseline Untersuchung einen MMSE-Score unter 21 zu erzielen [16].

Ausgehend von insgesamt 123 Patienten von denen 41 Patienten mit LKS eine Demenz und 41 LKS Patienten keine Demenz entwickelten, wurde bei Babins et al. mittels des „18-Point Clock Test“ gezeigt, dass dieser durchaus ein fähiges Screeninginstrument darstellt, bei bestehender LKS eine Demenz zu prognostizieren [2].

Mittels Überlebenszeitanalysen, wie der Kaplan-Meier Kurve, welche der graphischen Darstellung diene und der Cox Regression, sollte in der vorliegenden Arbeit der Clock Test als prognostischer Faktor für das Eintreten einer Demenz geprüft werden.

Die Grafik der Kaplan-Meier Kurve verdeutlicht visuell, unabhängig vom gewählten Cut-Off Punkt, ein mit fallendem Clock-Punktwert steigendes Risiko, eine Demenz zu entwickeln. Bekräftigt wird die Aussage durch eine Signifikanz im Log-Rank-Test. Jedoch ist nicht außer Acht zu lassen, dass wie in der vorliegenden Literatur beschrieben, ein hoher Prozentsatz an Patienten ein normales Clock-Ergebnis erzielten (9 und 10 Punkte), obwohl eine Konversion in eine Demenz stattgefunden hat. Demzufolge ist der Clock Test in keinem der vorgeschlagenen Punkteintervalle in der Lage, das Eintreten einer Demenz

mit hoher Prozentzahl richtig vorherzusagen. Die gesonderte Betrachtung der Gruppe mit einer leichten kognitiven Störung (CDR=0,5) zeigte, dass mittels des Clock Tests keine Risikostratifizierung für die Entwicklung einer Demenz durchgeführt werden kann.

In den Berechnungen mittels der Cox Regression kommt zum Ausdruck, dass je schlechter ein Patient im Clock Test abschneidet, auch das Risiko steigt, eine Demenz zu entwickeln. Im Vergleich zu Personen, die 9 oder 10 Punkte erzielen, erhöht sich das Risiko bei Patienten, die zwischen 6 und 8 Punkten erlangt haben, um das zweifache (HR=2,2) bzw. sogar um das fast vierfache (HR=3,6) bei Werten von 3 bis 5.

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz an einer Demenz zu erkranken [19]. Die vorliegenden Berechnungen bekräftigen diese Aussage. Das Risiko eine Demenz zu entwickeln, steigt mit zunehmendem Alter kontinuierlich an. Die Art des Schulabschlusses sowie die Art und Anzahl der Begleiterkrankungen beeinflussen diese Risikoabschätzung nicht signifikant. Auf Gruppenebene, d.h. innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer LKS, resultierte kein Zusammenhang des Clock Tests in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz oder eine Signifikanz zum Alter.

Zusammenfassend lässt sich behaupten, dass der „Ten-Point Clock Test“ [29] nicht in der Lage ist, eine Konversion in eine Demenz zu prognostizieren, auch wenn sicherlich ein Zusammenhang zwischen den Clock Ergebnissen und dem Auftreten einer Demenz besteht. Allerdings darf man nicht dem Irrtum unterlaufen, ein generelles Plädoyer daraus zu entnehmen, denn dieser Zusammenhang besteht nur innerhalb der einzelnen Gruppen. Für die Individuen insgesamt ist die Streubreite allerdings zu groß und damit die Klassifikationsgenauigkeit unzureichend. Anders scheint es in der Anwendung anderer Clock Test Scoring Methoden zu sein [vgl. 2, 16].

4.4 Korrelation des Clock Tests mit der Mini-Mental State Examination (MMSE) und dem Syndrom-Kurztest (SKT)

Gerade weil die MMSE zu einem der am häufigsten eingesetzten Tests im Bereich der Demenzdiagnostik und vor allem auch zur Verlaufskontrolle [22] zählt, ist es interessant den Zusammenhang zwischen dem Clock Test und der MMSE zu kennen. Etliche Wissenschaftler beschäftigten sich bereits mit dieser Thematik. Eine signifikante Korrelation ergab sich in einer Studie von Richardson et al., bei der fünf verschiedene

Scoring Methoden des Clock Tests mit der MMSE in Beziehung gesetzt wurden [43]. Die gleiche Aussage formulierte Juby 1999 in einem Artikel [22]. Insgesamt wurde bei Korrelationskoeffizienten von $r = 0,67$, $r = 0,618$ und $r = -0,498$ beschrieben, dass der Clock Test gerade unter Zeitdruck als ein effektives Instrument zum Screening kognitiver Defizite eingesetzt werden kann. Sinnvoll jedoch ist es und dies kommt in einigen Studien zum Ausdruck, den Clock Test und die MMSE ergänzend zu verwenden [8, 22]. Erklären lässt sich dies vor allem dadurch, dass der Clock Test neben visuokonstruktiven Fähigkeiten auch Planung und Organisation abverlangt, welches die MMSE nicht prüft. Die MMSE liefert jedoch ergänzend Informationen zur Orientierung, Gedächtnis und Sprache [43]. Die Studie von Koch et al. zeigte eine signifikante Beziehung zwischen dem Clock Test, der MMSE und dem SKT [24].

Eine signifikante Korrelation des Clock Tests in Bezug auf die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung stellte sich auch in den Berechnungen der vorliegenden Studie, sowohl zur Mini-Mental State Examination als auch zum Syndrom-Kurztest, heraus. Die Korrelationskoeffizienten sind jedoch mit $r = 0,38$ bis $0,53$ für die MMSE bzw. $r = -0,32$ bis $-0,47$ für den SKT niedrig. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer leichten kognitiven Störung ergeben sich ähnliche Korrelationskoeffizienten. Auch die Resultate bei Yamamoto et al. lieferten niedrige Korrelationskoeffizienten bei der Begutachtung von drei Clock Scoring Methoden sowie der MMSE ($r = 0,497$, $r = 0,492$, $r = 0,490$) bei bestehender Signifikanz [64].

Zusammenfassend stellte sich bei einer signifikanten Korrelation des Clock Tests zur MMSE und dem SKT heraus, dass ein Testverfahren nicht durch das andere ersetzt werden kann und die Anwendung von einem der beiden Testverfahren neben dem Clock Test zu empfehlen ist.

5. Fazit

In der vorliegenden Arbeit hat der Clock Test sowohl in der Diagnostik einer Demenz als auch einer leichten kognitiven Störung schlecht abgeschnitten. Die Validität (im Mittel: Sensitivität: 60,1%; Spezifität: 76,4%) für eine leichte kognitive Störung ist eher gering [vgl. 23, 29, 54]. Gesunde Teilnehmer erreichten im Clock Test zwischen 8,6 und 9,0 Punkten, Personen mit einer LKS erzielten zwischen 6,8 - 8,0 Punkten und zwischen 5,4 - 6,5 bei einer Demenz. Ein gewisser Zusammenhang zur CDR-Klassifikation ist danach vorhanden, kann aber für die Beurteilung des Individuums nicht herangezogen werden, da die Validität zu gering ist.

Manos und Wu [29] beschrieben Clock Testwerte über 9 als normal, d.h. der Patient gilt als kognitiv gesund, mit weniger als 9 Punkten dagegen als abnormal. Die Clock-Werte von 6, 7, 8 stellen jedoch eine Grauzone dar, denn gerade in diesem Punkteintervall ist eine Zuordnung zu „normalen“ / „anormalen“ Clock Testergebnissen nicht durchführbar und die Aussage, ob ein Patient mit dieser Punktzahl als dement, leicht kognitiv beeinträchtigt oder gesund eingestuft werden soll, nicht möglich. Dabei ist die Abgrenzung kognitiv Gesunder von den kognitiv Beeinträchtigten deutlicher, als die einer LKS von Demenz, wobei Patienten die unter 9 Punkte im Clock Test erreichen ein 4,5mal erhöhtes Risiko (OR) tragen, tatsächlich an einer LKS erkrankt zu sein.

Die Berechnungen zur Assoziation soziodemographischer Variablen auf die Clock-Ergebnisse erbrachten keine unerwarteten Resultate. Wie in der Literatur beschrieben, übt das Alter einen signifikanten Einfluss aus. Eine signifikante Assoziation mit dem Geschlecht wurde ebenfalls bereits beschrieben [34], wobei Frauen in der vorliegenden Studie niedrigere Punktwerte im Clock Test erreichten als Männer. Schulbildung und Schichtzugehörigkeit wirkten sich nicht signifikant auf die Ergebnisse aus, dennoch ist ein Zusammenhang erkennbar. So erreichten zum Beispiel Patienten der Oberschicht bzw. mit einer höheren Schulausbildung eine höhere Punktzahl. Zwischen dem Grad der Begleiterkrankungen und dem Clock Test scheint es keine Konvergenz zu geben. Insgesamt besteht zwischen dem Clock Test und den soziodemographischen Variablen, ausgenommen vom Alter und Geschlecht daher ein geringer Zusammenhang. Dies ist durchaus vorteilhaft für die Anwendung des Clock Tests als Screeningverfahren.

Der Hauptteil der Dissertation, der sich mit der Frage der Prognosefähigkeit des Clock Tests für die Konversion in eine Demenz beschäftigte, fiel in Anbetracht der wie in der Einleitung beschriebenen Vorteile des Clock Tests eher ernüchternd aus. Es ergab sich

zwar im Clock Test im Bereich niedriger Werte ein fast 4-fach (HR: 3,6 (KI: 1,7-7,8)) erhöhtes Risiko und für Werte zwischen 6 und 8 ein 2-fach (HR: 2,2 (KI: 1,4-3,6)) erhöhtes Risiko eine Demenz zu entwickeln. Jedoch sind auch diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren und es sollte die geringe Validität des Clock Tests vor Augen geführt werden. Schon als es sich abzeichnete, dass der Clock Test in der vorliegenden Arbeit nicht in der Lage ist, eine Demenz mit einer hohen Validität zu erkennen, stellte sich die Frage, wie dieser zur Erkennung einer leichten kognitiven Störung bzw. zur Prognose einer Demenzentwicklung fähig sein soll.

Abschließend ist zu postulieren, dass der Clock Test als alleine angewandtes Mittel nicht in der Lage ist, die Konversion in eine Demenz zu prognostizieren. Darüber hinaus sind die gewählten Diagnosekriterien für eine LKS nicht zu vernachlässigen. Die vorliegende Studie basiert auf der CDR-Klassifikation. Wäre die Diagnose mittels der Mayo-Kriterien, nach ICD-10 oder DSM IV gestellt worden, wären andere Ergebnisse denkbar.

Insgesamt existiert zwar ein Zusammenhang zwischen den Clock Testergebnissen und dem Vorhandensein einer LKS, dennoch ist dieser bei der vorliegenden geringen Sensitivität nicht ausreichend. Im Einzelfall besteht eine ungenügende Klassifikationsgenauigkeit zwischen kognitiv Gesunden, Patienten mit LKS und Dementen.

Es ist deshalb zu empfehlen, den Clock Test nicht als alleiniges Screeninginstrument für eine leichte kognitive Störung einzusetzen. In der Literatur wird die Kombination des Clock Tests mit der Mini-Mental State Examination nicht nur für die Diagnostik einer leichten kognitiven Störung, sondern auch einer Demenz angeregt [8, 10, 42, 43]. Günstig ist, dass den exekutiven Dysfunktionen, welche der Clock Test überprüft, oft Gedächtnisdefiziten vorausgehen [22]. Ergänzend dazu liefert die Mini-Mental State Examination Informationen zur Orientierung, zum Gedächtnis und zur Sprache [43].

Die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen eine gemeinsame Anwendung des Clock Tests mit anderen psychometrischen Testverfahren. Zudem ist der Clock Test aufgrund seiner schnellen Anwendbarkeit, der unkomplizierten Auswertung sowie der hohen Akzeptanz bei den Patienten gut in eine Testbatterie zu integrieren.

6. Zusammenfassung

Anhand einer Stichprobe von 562 Patienten zwischen 65 und 85 Jahren, die im Abstand von je einem Jahr viermal zu Hause besucht wurden, wurde der Clock Test nach Manos und Wu im Hinblick auf die Erkennung einer leichten kognitiven Störung (LKS) und ergänzend einer Demenz untersucht. Im Vordergrund jedoch stand die Frage, inwieweit der Clock Test ein geeignetes Instrument ist, die Konversion in eine Demenz zu prognostizieren.

Die CDR-Klassifikation diente dabei zur Einteilung des kognitiven Status der Teilnehmer in kognitiv unbeeinträchtigt (CDR=0), Existenz einer leichten kognitiven Störung (CDR=0,5) oder einer Demenz (CDR \geq 1), wobei der Schweregrad der Demenz nicht berücksichtigt wurde.

In der vorliegenden Studie ergab sich im Mittel eine Sensitivität von 60,1% und eine Spezifität von 76,4% des Clock Tests in der Erkennung einer leichten kognitiven Störung. In der Identifikation einer Demenz zeigte sich im Mittel eine Sensitivität von 66,2% und Spezifität von 79,2 %. Patienten, die im Clock Test weniger als 9 Punkte erreichten, hatten im Mittel eine 4-fach bis knapp 5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit auch tatsächlich an einer leichten kognitiven Störung zu leiden, im Vergleich zu Probanden mit mehr als 9 Punkten (Odds Ratio: 4,0 (KI:2,2-7,3) - 4,8 (KI: 2,5-9,4)). Diese Aussage ist allerdings mit dem Gedanken verbunden, dass im Einzelfall eine zu große Treffunsicherheit in der Beurteilung des kognitiven Status vorliegt.

Eine signifikante Assoziation der im Clock Test erreichten Punktzahl zeigte sich in Abhängigkeit vom Geschlecht und dem Alter. Der Grad des Schulabschlusses, die soziale Schichtzugehörigkeit sowie die Komorbidität (Charlson-Index) übten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf das Testergebnis aus.

Mit Hilfe der Berechnungen kommt zum Ausdruck, dass je schlechter ein Patient im Clock Test abschneidet, auch sein Risiko steigt eine Demenz zu entwickeln. Im Vergleich zu Personen, die 9 oder 10 Punkte erzielten, erhöhte sich das Risiko bei Patienten, die zwischen 6 und 8 Punkten erlangten, um das 2-fache (HR: 2,2 (KI:1,4-3,6)) bzw. sogar um das fast 4-fache bei Werten von 3 bis 5 (HR: 3,6 (KI: 1,7-7,8)). Dieser Zusammenhang ist in den einzelnen Gruppen sicherlich signifikant, jedoch ist die Klassifikationsgenauigkeit für ein Individuum aufgrund der großen Streubreite unzureichend und deshalb nur bedingt verwertbar.

Zwischen dem Clock Test und der Mini-Mental State Examination sowie zum Syndrom-Kurztest (SKT $r = -0,32$ bis $-0,47$) besteht bei einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,38$ bis $0,53$ eine signifikante, wenn auch geringe Beziehung.

V. Literaturverzeichnis

- [1] Alzheimer`s Disease International: Der 22. Kongress von Alzheimer`s Disease International, www.alzheimer2006.de (Stand: 15.02.2007).
- [2] Babins L, Slater ME, Whitehead V, Chertkow H: Can an 18-point clock-drawing scoring system predict dementia in elderly individuals with mild cognitive impairment? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007; 26: 1-14
- [3] Beinhoff U, Hilbert V, Bittner D, Grön G, Riepe MW: Screening for Cognitive Impairment: A Triage for Outpatient Care. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 278-285
- [4] Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A: Demenzen. Thieme 2002. Stuttgart
- [5] Bickel H: Demenzen im höheren Lebensalter: Schätzungen des Vorkommens und der Versorgungskosten. *Z Gerontol und Geriatr.* 2001; 34: 108-115.
- [6] Bickel H, Mösch E, Seigerschmidt E, Siemen M, Förstl H: Prevalence and persistence of mild cognitive Impairment (MCI) among elderly general hospital patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(4): 242-250
- [7] Binz U, Wendt G: KUSTA. Kurz-Skala Stimmung/Aktivierung. Manual 2. revidierte und erweiterte Auflage. Weinheim, Beltz; 1986
- [8] Brodaty H, Moore CM: The clock drawing test for dementia of the Alzheimer`s type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 619-627
- [9] Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Ange rmeyer MC: Mild cognitive impairment: prevalence and predicitive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 71-81
- [10] Cahn DA, Salmon DP, Monsch AU, Butters N, Wiederholt WC, Corey-Bloom J: Screening of Dementia of the Alzheimer Type in the Community: The Utility of the Clock Drawing Test. *Arch Clin Neuropsychol* 1996; 11: 529-539

- [11] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 5: 373-383
- [12] Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E, eds.: Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD 10 Kapitel V (F) Forschungskriterien. 1994. Huber: Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.
- [13] Donnelly K, Donnelly JP, Cory E: Primary care screening for cognitive impairment in elderly veterans. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2008; 23(3): 218-226
- [14] Erzigkeit H, Lehfeld H, Pena-Casanova J, 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: 348-358
- [15] Esteban-Santillan C, Rungnirand P, Hideki U, Geldmacher DS: Clock drawing test in very mild Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1266-1269
- [16] Ferrucci L, Cecchi F, Guralnik JM, Giampaoli S, Lo Noce C, Salani B, Bandinelli S, Baroni A: Does the Clock Drawing Test Predict Cognitive Decline in Older Persons Independent of the Mini-Mental State Examination. *Journal American Geriatrics Society* 1996; 44: 1326-1331
- [17] 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
- [18] Goodglass H, Kaplan E: *The Assessment of Aphasia and Related Disorders.* Lea and Febiger: Philadelphia 1983
- [19] 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
- [20] Ihl R: Therapie der Demenz. Nicht zusehen - sondern handeln! *Der Neurologe und Psychiater* 2002; 7-8: 30-35

- [21] Jorm AF. A short form of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med* 1994; 24: 145-153
- [22] Juby A: Correlation between the Folstein Mini-Mental State Examination and Three Methods of Clock Drawing Scoring. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 87-91
- [23] Kafonek S, Ettinger WH, Roca R, Kittner S, Taylor N, German PS: Instruments for Screening for Depression and Dementia in a Long-Term Care Facility. *J. Am Geriatr Soc* 1989; 37: 29-34
- [24] Koch HJ, Gürtler K, Szecsey A: Correlation of MMSE, SKT and clock test scores in patients with mild and moderate dementia. *Nagoya J Med Sci.* 2005; 67(3-4): 93-9.
- [25] Koch HJ, Gürtler K, Szecsey A: Correlation of Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Syndrom-Kurztest (SKT) and Clock test (CT) scores in patients with cognitive impairment assessed by means of multiple regression and response surface analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40: 7-14
- [26] Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M, Perneczky R, Lautenschlager N: Leichte kognitive Störung: Fragen zu Definition, Diagnose, Prognose und Therapie. *Nervenarzt* 2004; 75: 6-15
- [27] Lee H, Swanwick GR, Coen RF, Lawlor BA: Use of the clock drawing task in the diagnosis of mild and very mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1996; 8(3): 469-476
- [28] Lehfeld H, Rudinger G, Rietz C, Heinrich C, Wied V, Fornazzari L, Pittas J, Hindmarch I, Erzigkeit H: Evidence of the Cross-Cultural Stability of the Factor Structure of the SKT Short Test for Assessing Deficits of Memory and Attention. *Int Psychogeriatrics* 1997; 9: 2: 139-153
- [29] Manos PJ, Wu R: The ten point clock test: a quick screen and grading method for cognitive impairment in medical and surgical patients. *Int J Psychiatry Med* 1994; 24(3): 229-244
- [30] Manos PJ: Ten-Point Clock Test Sensitivity for Alzheimer's Disease in Patients with MMSE Scores Greater than 23. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1999; 14: 454-458

- [31] Morris JC: The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-2414
- [32] Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, Berg L: Mild cognitive impairment represent early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 5: 397-405
- [33] O'Rourke N, Tuokko H, Hayden S, Beattie BL: Early Identification of Dementia: Predictive Validity of the Clock Test. *Arch of Clin Neuropsych* 1997; 12: 3: 257-267
- [34] Paganini-Hill A, Clark LJ, Henderson VW, Birge AJ: Clock Drawing: Analysis in a Retirement Community. *Journal American Geriatrics Society* 2001; 49: 941-947
- [35] Pernecky R, Alexopoulos P, Kurz A: Großvater wird immer vergesslicher. Schon krankhaft oder noch normal? *MMW-Fortschr Med* 2004; 38: 34/769-37/772
- [36] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG: Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9: 65-69
- [37] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangelos EG, Kokmen E: Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308
- [38] 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
- [39] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangelos EG, Cummings JL, DeKosky ST: Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-1142
- [40] Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of International Medicine* 2004; 256:183-194
- [41] Powlishta KK, Dras V, Stanford A: The Clock Drawing Test is a poor screening for very mild dementia. *Neurology* 2002; 59: 898-903

- [42] Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Servadei L, Martelli M, Brunnetti N, Bastagli L, Mariani E: Screening for mild cognitive impairment in elderly ambulatory patients with cognitive complaints. *Aging Clin Exp Res* 2004; 17: 5: 374-379
- [43] Richardson HE, Glass JN: A Comparison of Scoring Protocols on the Clock Drawing Test in Relation to Ease of Use, Diagnostic Group, and Correlations with Mini-Mental State Examination. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 169-173
- [44] Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta – amyloid 42 proteins identify Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1729-1734
- [45] Robert Koch-Institut: Altersdemenz. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin 2005; 28
- [46] Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R (1986): CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698-709
- [47] Royall DR, Mulroy AR, Chiodo LK: Clock drawing is sensitive to executive control: A comparison of six methods. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999; 54: 328-333
- [48] Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I: Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. Textrevision. DSM-IV-TR. Hogrefe 2003, Göttingen
- [49] Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J: Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology* 1996; 46: 121-125
- [50] Seigerschmidt E, Mösch E, Siemen M, Förstl H, Bickel H: The clock drawing test and questionable dementia: reliability and validity. *Int J Geriatr Psych* 2002; 17: 1048-1054
- [51] Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version; in Brink TL (ed): *Clinical Gerontology: A Guide to Assessment and Intervention*. New York: Haworth Press 1986; 165-173

[52] Shulman K, Shedletsky R, Silver I: The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiat* 1989; 1: 135-140

[53] Shulman K, Gold D, Cohen C, Zuccherro C: Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int. J. Geriatr. Psychiat* 1993; 8: 487-496

[54] Shulman KI: Clock-Drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15: 548-561

[55] Statistisches Bundesamt (2006): Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050. Ergebnisse der 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, www.destatis.de (Stand: 15.02.2007)

[56] Sunderland T, Hill J, Mellow A, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, Grafman JH. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37: 725-729

[57] Trenkle DL, Shankle WR, Azen SP: Detecting cognitive impairment in primary care: performance assessment of three screening instruments. *J Alzheimers Dis.* 2007; 11(3): 323-335

[58] Tuokko H, Hadjistavropoulos J, Miller A, Beattie B: The Clock Test: A sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40(6): 579-584

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

[60] von Gunten A, Ostos-Wiechetek M, Brull J, Vaudaux-Pisquem I, Cattin S, Duc R: Clock Drawing Test Performance in the Normal Elderly and Its Dependence on Age and Education. *Eur Neurol.* 2008; 60(2):73-78

[61] Weiß C: *Basiswissen Medizinische Statistik*. 3. Auflage. Springer 2005

[62] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L-O, Nordberg A, Bäckman 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

[63] Wolf-Klein G, Silverstone F, Levy A, Brod M: Screening for Alzheimer's disease by Clock Drawing. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1989; 37: 730-734

[64] Yamamoto S, Mogi N, Umegaki H, Suzuki Y, Ando F, Shimokata H, Iguchi A: The Clock Drawing Test as a Valid Screening Method for Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 172-179

VI. Dankvermerk

In diesen Momenten die Unterstützung anderer in Anspruch nehmen zu dürfen, war während der Arbeit eine sehr schöne Erfahrung für mich, weshalb ich an dieser Stelle allen ganz herzlich danken möchte.

Ich möchte meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Förstl für die Überlassung des Themas danken.

Für die fachliche Betreuung sowie die wertvollen Hinweise für meine Dissertation danke ich Herrn Dr. Horst Bickel vom Institut für Psychiatrie und Psychotherapie an der Technischen Universität München / Klinikum rechts der Isar, herzlich.

Für die statistische Beratung im Zusammenhang meiner Doktorarbeit bedanke ich mich bei Herrn Schuster.

Meinen Eltern und meinem Freund möchte ich in diesem Zusammenhang besonders herzlich danken, deren Unterstützung und Vertrauen ich mir nicht nur bei dieser Arbeit, sondern während meines ganzen Studiums sicher sein konnte.

VII. Lebenslauf

Persönliche Daten:

| | |
|---------------------|------------------------------------|
| Name | Susanne Schnellhardt |
| Geburtsdatum | 16.09.1980 |
| Geburtsort | Suhl |
| Familienstand | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Anschrift | Wiesentalstr. 15 90419 Nürnberg |
| Mobil | 0176/21601269 |
| Email | sannesita@gmx.de |

Schulbildung

| | |
|-----------|--|
| 1999 | Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note: 1.7) |
| 1991-1999 | Gymnasium Georgianum Hildburghausen |
| 1990-1991 | Gymnasium Casimerianum Coburg |
| 1986-1990 | Artur-Becker-Grundschule Eisfeld |

Hochschulstudium

| | |
|---------------------|--|
| SS 08 | Medizin-Examen (Note Ärztliche Prüfung: 2,5) |
| Seit SS 06 | Studium der Medizin an der Technischen Universität München |
| WS 00/01 - WS 05/06 | Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen (Physikum: März 03) |

Medizinisch-Praktische Erfahrungen

| | |
|----------------------|--|
| Seit Februar 06 | Anfertigung der Doktorarbeit an der TU München |
| August 06 - Juli 07 | Praktisches Jahr in den Kliniken Rechts der Isar (Neurologie) und Schwabing (Unfall-/Visceralchirurgie, Nephrologie) |
| März 06 | Famulatur im Krankenhaus Schwabing (Nephrologie) |
| März 05 | Famulatur bei einer niedergelassenen Internistin (Kardiologie) |
| August 04 | Famulatur in der Kinder- und Jugendklinik Erlangen |
| September 03 | Famulatur in Allgemeinarztpraxis |
| Februar 01 – Nov. 03 | Studentenjob im häuslichen Krankenpflagedienst („Happy Age“) |
| Januar-März 00 | Krankenpflegepraktikum Klinikum Coburg (Nephrologie) |