

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Univ.-Prof. Dr. Jürgen Gallinat

Der Zusammenhang von Marklagerläsionen und klinischen Risikobewertungen mit den Ergebnissen kognitiver Testungen bei Patienten mit Demenz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nora Maria Puls
aus Duisburg

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.01.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Klaus Wiedemann

Abkürzungsverzeichnis

<i>AD</i>	Alzheimer-Demenz
<i>ADAS-cog</i>	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale
<i>Amyloid-PET</i>	Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie
<i>ANOVA</i>	Varianzanalyse (analysis of variance)
<i>BDI</i>	Beck's Depressions Inventar
<i>BNT</i>	Boston Naming Test
<i>CDDS</i>	Cornell Depression bei Demenz Skala
<i>CDR</i>	Clinical Dementia Rating Scale
<i>CERAD</i>	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
<i>CERAD-NP</i>	Neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
<i>CERAD-PLUS</i>	Erweiterte Form der neuropsychologischen Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
<i>CHA2DS2-VASc-Score</i>	Congestive heart failure, hypertension, age, diabetes mellitus, stroke/TIA, vascular disease, age, sex category – Score
<i>COSU</i>	Confluency Sum Score
<i>CRP</i>	C-reaktives Protein
<i>CVD</i>	Vaskuläre Demenz
<i>CT</i>	Computertomographie
<i>DSM-V</i>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
<i>EEG</i>	Elektroenzephalographie
<i>FDG-PET</i>	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
<i>FLAIR</i>	Fluid-attenuated inversion recovery
<i>FSRP</i>	Framingham Stroke Risk Profile
<i>GDS</i>	Geriatrische Depressionsskala (Geriatric Depression Scala)
<i>HAM-D</i>	Hamilton Depressionsskala
<i>HMPAO-SPECT</i>	Hexamethylpropylenaminom-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
<i>ICD-10</i>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Auflage
<i>LVEF</i>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<i>MCI</i>	Leichte kognitive Störung (Mild Cognitive Impairment)
<i>MD</i>	Gemischte Demenz
<i>MMST</i>	Mini Mental Status Test
<i>MRT</i>	Magnetresonanztomographie
<i>n</i>	Anzahl
<i>NIA-AA</i>	National Institute on Aging und Alzheimer's Association
<i>NMDA</i>	N-Methyl-D-Aspartat
<i>NN</i>	Nicht neurodegenerative Erkrankungen
<i>ON</i>	Andere neurodegenerative Erkrankungen als Demenz
<i>p</i>	Signifikanz
<i>pAVK</i>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

<i>ROC-Kurve</i>	Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating Characteristic curve)
<i>SCORE</i>	Systematic Coronary Risk Evaluation
<i>SIB</i>	Severe Impairment Battery
<i>SIDAM</i>	Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie
<i>TE</i>	Thromboembolie
<i>TIA</i>	Transitorische ischämische Attacke
<i>TMT</i>	Trail Making Test
<i>TV-WMH</i>	Gesamtvolumen der Marklagerläsionen (total volume of white matter hyperintensities)
u. a.	Und andere
<i>WMH</i>	White matter hyperintensities
<i>WML</i>	White matter lesions

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Variablen und Erfassung des CHA2DS2-VASc-Score.....	20
Abbildung 2. Deutsche Version der gekürzten (15-Items) Geriatrischen Depressionsskala.	32
Abbildung 3. Darstellung des Unterschieds zwischen einem hohen gesamten Volumen von Marklagerläsionen und einem hohen COSU-Score.....	34
Abbildung 4. Mathematische Formeln zur Berechnung des TV-WMH (Gesamtvolumens der Marklagerläsionen) und des COSU nach Lange et al. 2016.	35
Abbildung 5. Schematische Darstellung der signifikanten Unterschiede (Mittlere Differenz) zwischen den diagnostischen Untergruppen.	42
Abbildung 6. ROC-Kurve für den CHA2DS2-VASc-Score (blau) mit Koordinaten.	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der Variablen der CERAD-Batterie mit den jeweils erfassten kognitiven Domänen und den spezifischen Defiziten der unterschiedlichen Demenzformen.....	13
Tabelle 2. Charakteristika des Patientenkollektivs und der diagnostischen Untergruppen im Durchschnitt \pm Standardabweichung.	39
Tabelle 3. Signifikante Unterschiede zwischen den diagnostischen Untergruppen.	41
Tabelle 4. Ergebnisse des nicht-parametrischen Spearman Tests und der partiellen Korrelationsanalyse der CERAD-Plus Variablen [z-scores] und des gesamten Marklagerläsionsvolumen oder COSU bei Patienten mit einem Marklagerläsionsvolumen ≥ 13.5 ml.	44
Tabelle 5. Ergebnisse der explorativen Datenanalyse in Bezug auf die CERAD-PLUS Tests [z-Scores], totales Marklagerläsionsvolumen [TV-WMH], COSU oder CHA2DS2-VASc-Score mittels des nicht-parametrischen Spearman-Test und der partiellen Korrelationsanalyse hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten und Zeitdifferenz zwischen CERAD-Testung und MRT-Untersuchung in Tagen.	47

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Definition der Demenz	2
1.2	Ätiologische Klassifikation der Demenz	3
1.2.1	Alzheimer-Demenz	3
1.2.2	Vaskuläre Demenz	3
1.2.3	Gemischte Demenz	4
1.2.4	Weitere Formen von Demenz	4
1.3	Diagnostik der Demenz	5
1.3.1	Diagnosekriterien	6
1.3.2	Klinische Diagnostik	7
1.3.3	Labormedizinische Diagnostik	8
1.3.4	Neuropsychologische Diagnostik	8
1.3.4.1	CERAD-PLUS Batterie	10
1.3.4.2	Weitere neuropsychologische Testverfahren	13
1.3.5	Bildgebende Diagnostik	15
1.3.5.1	„White Matter Lesions“ (WML)	15
1.3.5.2	“Confluency Sum Score” (COSU)	17
1.3.6	Klinische Risikobewertungen	17
1.3.6.1	CHA2DS2-VASc-Score	19
1.3.6.2	Weitere Instrumente zur Bewertung kardiovaskulärer Risikofaktoren	20
1.3.7	Evaluation depressiver Symptome	21
1.4	Therapie der Demenz	23
1.5	Bedeutung von Marklagerläsionen und klinischen Risikobewertungen für den diagnostischen Prozess einer Demenz	26
1.6	Ziele der Arbeit	28
2	Methoden	29
2.1	Patientenkollektiv	29
2.2	Diagnosestellung	29
2.3	Neuropsychologische Diagnostik	31
2.4	MRT Diagnostik	33
2.5	CHA2DS2-VASc-Score	35
2.6	Statistische Auswertung	36

3	Ergebnisse.....	38
3.1	Patientencharakteristika.....	38
3.2	Gruppenunterschiede.....	40
3.3	Korrelationsanalyse.....	44
3.4	Explorative Datenanalyse.....	45
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung	53
6	Curriculum Vitae	55
7	Danksagung.....	56
8	Eidesstaatliche Erklärung.....	57
9	Literaturverzeichnis.....	58

Zur flüssigeren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten werden dabei ausdrücklich eingeschlossen, sodass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form – sofern nicht für die Aussage erforderlich – geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

1 EINLEITUNG

Aufgrund der alternden Weltbevölkerung wird auch die Prävalenz von Demenzen in den kommenden Jahrzehnten steigen (Alzheimer's Disease International 2018; WHO 2012).

Da das Altern auch unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren mit vaskulären Veränderungen im Gehirn verbunden ist, werden insbesondere die leichte kognitive Störung, auch „mild cognitive impairment“ (MCI) sowie Demenzen durch vaskuläre Ursachen einen relevanten Bestandteil der Gesundheitsversorgung einnehmen (Ungvari et al. 2010).

Des Weiteren werden vaskuläre Läsionen in der weißen Substanz des Gehirns – auch Marklagerläsionen, „white matter hyperintensities“ (WMH) oder „white matter lesions“ (WML) – auch immer mehr in anderen ätiologischen Unterformen als der vaskulären Demenz (wie zum Beispiel der Alzheimer-Demenz oder Lewy-Body-Demenz) beobachtet (Dodge et al. 2017) und stellen somit zukünftig einen entscheidenden Faktor in allen Demenzformen dar.

Dies erschwert unter anderem zunehmend die Differenzierung zwischen den einzelnen Demenz-Erkrankungen im klinischen Alltag (Chui and Ramirez-Gomez 2015). Es ist insofern besonders relevant, da die symptomatische Ausprägung von dementiellen Erkrankungen sehr variabel und dynamisch ist und gerade zu Beginn der Erkrankung therapeutische und präventive Behandlungsmethoden den Progress der Demenz beeinflussen können, weshalb eine möglichst frühe Diagnose der Erkrankung einen essenziellen Vorteil in dem gesamten Krankheitsprozess bieten kann (Deuschl and Maier 2016).

Daher werden sowohl eine frühe Prävention von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie zum Beispiel durch Evaluation mittels des CHA2DS2-VASc-Scores) als auch frühe nicht-invasive Prozeduren (in Form der neuropsychologischen CERAD-Batterie oder des COSU-Scores im Rahmen der Bildgebung) sowie multivariable Algorithmen einen immer größeren Stellenwert in der Früherkennung und Diagnostik dementieller Erkrankungen einnehmen (Chui and Ramirez-Gomez 2015; Lin et al. 2017; Wu et al. 2016).

1.1 DEFINITION DER DEMENZ

Bei der Definition der Demenz handelt es sich hinsichtlich der ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Auflage) um ein klinisches Syndrom „als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung“ (DIMDI 2019). Des Weiteren sind das Bewusstsein und die Sinneseindrücke in der Regel nicht beeinträchtigt. Es können allerdings Änderungen des emotionalen Verhaltens, des sozialen Charakters oder der Motivation auftreten. Für die Diagnosestellung müssen die relevanten Symptome über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bestehen (DIMDI 2019).

Die Demenz wird somit als fortschreitender Prozess kognitiver Defizite beschrieben, der zu einer Einschränkung der vorherigen intellektuellen Leistungsfähigkeit führen und die Fähigkeit zur Bewältigung des Alltags erheblich einschränken kann (Wiltfang et al. 2018).

Während daher die ICD-10 in erster Linie das Charakteristikum des kognitiven Defizits in den Vordergrund stellt, wird in der DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage) die Demenz unter dem deutlich umfassenderen Begriff der neurokognitiven Störung zusammengefasst, welche ebenfalls amnestische und leichte kognitive Störungen inkludiert (American Psychiatric Association 2013). Sie ist definiert durch ein kognitives Defizit in mindestens einer von sechs kognitiven Kategorien [„komplexe Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis, perzeptuell-motorisch und soziale Kognition“ (Wiltfang et al. 2018)] und muss subjektiv wahrgenommen werden sowie durch eine quantitative Einschätzung oder eine neuropsychologische Testung objektiv belegt sein (American Psychiatric Association 2013; Wiltfang et al. 2018).

Ein entscheidendes zusätzliches Kriterium, welches beide Systeme inkludieren, ist zudem, dass eine Demenz erst dann als solche bezeichnet werden kann, wenn die mnestischen oder kognitiven Einschränkungen auch die Alltagsaktivitäten beeinflussen und somit versorgungsbezogene, soziale oder berufliche Aufgaben nur noch eingeschränkt ausgeführt werden können (Schmidtke and Otto 2012; Schaub und Freyberger 2012).

Unabhängig davon, ob die Demenz nun als alleinstehendes Krankheitsbild oder in Zusammenhang mit anderen neurokognitiven Einschränkungen gewertet wird, stellt sie ein epidemiologisch wichtiges Krankheitsbild dar, welches durch den syndromalen Charakter vielfältig ausgeprägt sein kann und in Zusammenhang mit variablen ätiologischen Ursachen unterschiedlich behandelt werden muss.

1.2 ÄTIOLOGISCHE KLASSIFIKATION DER DEMENZ

Da die Diagnosestellung von Demenzen im klinischen Alltag in Deutschland auf der S3-Leitlinie für Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie basiert, welche sich aufgrund der Kodierung innerhalb des deutschen Gesundheitssystems an der ICD-10 orientiert, wird sich in dieser Arbeit hinsichtlich der ätiologischen Klassifikation der Demenz auch auf die ICD-10 bezogen (Deuschl and Maier 2016).

Anhand der ICD-10 wird die Demenz in erster Linie hinsichtlich der klinischen Symptomatik ätiologischen Untergruppen zugeordnet (Deuschl and Maier 2016), weshalb das klinische Bild der Demenz ebenfalls in diesem Kapitel behandelt wird.

1.2.1 Alzheimer-Demenz

Bei der Alzheimer-Demenz (AD) handelt es sich um eine „primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen“ (DIMDI 2019). Des Weiteren hat die Alzheimer-Demenz meist einen schleichenden Beginn und der Erkrankungszustand verschlechtert sich konstant und über einen längeren Zeitraum von mehreren Jahren. Außerdem kann in eine Alzheimer-Krankheit mit frühem oder spätem Beginn sowie der atypischen oder gemischten Form unterschieden werden (DIMDI 2019).

Klinisch präsentiert sich die Alzheimer Demenz in erster Linie in Form einer kortikalen Demenz, das heißt durch Einschränkungen der höheren kortikalen Funktionen, wozu das Gedächtnis (zuerst das Kurzzeitgedächtnis und im Verlauf dann auch das Langzeitgedächtnis), sprachliche Fertigkeiten (im Rahmen von Wortfindungsstörungen und Sprachverständnisstörungen) sowie das visuell-räumliche Denken zählen. Hinzu kommen außerdem Störungen der Abstrahierung und der zeitlich-räumlichen Orientierung bei überwiegend weniger schwerwiegenden Veränderungen der Persönlichkeit (Wiltfang et al. 2018; Schmidtke and Otto 2012).

1.2.2 Vaskuläre Demenz

Die vaskuläre Demenz (CVD) ist „das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der zerebrovaskulären Hypertonie“ (DIMDI 2019). Dabei können die vaskulären Ursachen sowohl makro- als auch mikrovaskulärer Natur sein, und die in der Regel kleinen Veränderungen akkumulieren in ihrem Effekt. Die vaskuläre Demenz beginnt im Gegensatz zu der Alzheimer-Demenz überwiegend erst im späteren Alter. Sie kann in eine vaskuläre Demenz mit akutem Beginn, eine Multiinfarkt-

Demenz, eine subkortikale vaskuläre Demenz oder gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz unterteilt werden (DIMDI 2019).

Die vaskuläre Demenz zeigt sich klinisch mehrheitlich in Form einer subkortikalen Demenz, das heißt durch eine Reduzierung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (Wiltfang et al. 2018). Dadurch stehen in erster Linie Defizite der Aufmerksamkeit, Wortflüssigkeit, motorischen Geschwindigkeit, Konzentration und Exekutivfunktionen im Vordergrund (Mielke and Heiss 2003; Hamann 2012).

1.2.3 Gemischte Demenz

Die gemischte Demenz (MD) wird nach der ICD-10 als gemischte Form der Alzheimer-Demenz kodiert, da es sich dabei um das gleichzeitige Auftreten einer Alzheimer-Demenz und einer weiteren ätiologischen Unterform der Demenz handelt. In der Regel besteht die Kombination aus einer Alzheimer-Demenz und einer vaskulären Demenz. Mittlerweile wird aber auch die Alzheimer-Demenz in Verbindung mit einer Lewy-Body-Demenz in diese Untergruppe eingeschlossen (Deuschl and Maier 2016).

Das klinische Bild präsentiert sich oft sehr vielseitig und kann durch Defizite gekennzeichnet sein, die sonst sowohl der Alzheimer Demenz als auch der vaskulären Demenz oder anderen Formen der Demenz zugeordnet werden können (Kang et al. 2016).

1.2.4 Weitere Formen von Demenz

Da andere Untergruppen der Demenz in dieser Arbeit keinen zentralen Forschungspunkt darstellen und in der Methodik unter der Gruppe „andere neurodegenerative Erkrankungen als Alzheimer-Demenz“ (ON) zusammengefasst werden, soll hier nur kurz auf die unterschiedlichen Unterformen eingegangen werden.

Die frontotemporale Demenz, auch Pick-Krankheit, beginnt insbesondere im mittleren Lebensalter mit sich konstant verschlechternden Persönlichkeitsveränderungen und dem Erlöschen erlernter sozialer Verhaltensmuster. Erst im weiteren Verlauf können dann kognitive und extrapyramidale Störungen folgen (DIMDI 2019).

Die Demenz bei Morbus Parkinson entsteht im Rahmen einer primären Parkinson-Erkrankungen ohne bisher eindeutige klinische Charakteristika (DIMDI 2019).

Die Lewy-Body-Demenz ist innerhalb der ICD-10 nicht weiter klassifiziert und wird den sonstigen degenerativen Krankheiten des Nervensystems zugeordnet (DIMDI 2019).

Sie kann aber weitestgehend als dementielle Erkrankung mit Lewy-Körperchen im Kortex und Hirnstamm definiert werden, bei der Schwankungen der Kognition, optische Halluzination und motorische Symptome im Vordergrund stehen (Wiltfang et al. 2018).

Weitere Formen wie die kortikobasale Degeneration, die semantische Demenz, primär-progressive Aphasien u. a. stehen zu weit von dem Fokus dieser Arbeit und werden daher nicht weiter erläutert.

1.3 DIAGNOSTIK DER DEMENZ

Die Diagnostik der Demenz gestaltet sich im Gegensatz zu anderen somatischen Erkrankungen insbesondere dadurch schwierig, dass sowohl bei Betroffenen als auch bei Angehörigen erhebliche Ängste und Vorurteile gegenüber der Diagnose einer Demenz bestehen: So werden mit einer dementiellen Erkrankung häufig eine chronische Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten und der Verlust der persönlichen Autonomie assoziiert (Deuschl and Maier 2016; Wiltfang et al. 2018). Des Weiteren stellen die im Verlauf reduzierte Einwilligungsfähigkeit und Fahrtauglichkeit einen zentralen Punkt des Erkrankungsprozesses dar (Deuschl and Maier 2016). Dies fördert insgesamt das Bedürfnis der Verleugnung von Symptomen und erschwert die Diagnosefindung.

Aufgrund der Vielzahl an somatischen Auslösern, die zu einer klinischen Präsentation eines reversiblen dementiellen Syndroms führen können, stellt der diagnostische Prozess allerdings einen überaus wichtigen Teil der Versorgung dar (Deuschl and Maier 2016). So wurde in einer Metaanalyse von 50 Studien berichtet, dass in 9% der Fälle potentiell reversible Ursachen die dementielle Symptomatik verursachen (Clarfield 2003). Eine weitere Studie hat sogar in einer ambulanten Einrichtung bei bis zu 19% der Patienten eine reversible Demenz feststellen können (Bello and Schultz 2011).

Des Weiteren ist die ätiologische Eingrenzung im Rahmen der Diagnostik ein essenzieller Faktor für den Verlauf, die Prognose und die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen (Deuschl and Maier 2016).

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine dementielle Erkrankung kann folglich in drei Kernpunkte zusammengefasst werden: Die Abgrenzung der Symptomatik von den Veränderungen, die während des physiologischen Alterungsprozesses im Allgemeinen auftreten, die Abgrenzung der Symptomatik von anderen auslösenden Ursachen und die Abgrenzung zwischen einzelnen ätiologischer Faktoren innerhalb des Syndroms einer Demenz (Schaub and Freyberger 2012).

Um dies gewährleisten zu können haben eine umfassende Anamnese, eine ausführliche körperliche Untersuchung und labormedizinische Auswertung sowie idealerweise eine neuropsychologische Testung und eine bildgebende Diagnostik zu erfolgen.

1.3.1 Diagnosekriterien

Zusätzlich zu den syndromalen Definitionen der ICD-10 oder DSM-V haben das National Institute on Aging und die Alzheimer's Association (NIA-AA) Diagnosekriterien für die allgemeine Demenz aufgestellt, die eigentlich als Forschungskriterien dienen, aber aufgrund der fehlenden Etablierung von Biomarkern und Bildgebung in der ICD-10 auch im klinischen Alltag verwendet werden (Deuschl and Maier 2016).

Nach den Kriterien des NIA-AA (McKhann et al. 2011) kann eine Demenz diagnostiziert werden, wenn kognitive oder verhaltensabhängige (neuropsychiatrische) Symptome vorliegen, welche

1. Die Ausübung von Fähigkeiten auf der Arbeit oder im Alltag beeinträchtigen
2. Eine Verschlechterung der zuvor bestandenen Funktions- und Leistungsfähigkeit darstellen
3. Nicht durch ein Delir oder psychiatrische Erkrankungen hervorgerufen werden
4. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden festgestellt und diagnostiziert durch eine Kombination aus 1) Eigen- und Fremdanamnese und 2) einer objektiven Evaluation der kognitiven Fähigkeiten durch einen kognitiven Kurztest oder eine neuropsychologische Untersuchung. Eine neuropsychologische Testung sollte erfolgen, wenn die Anamnese und die Evaluation durch einen kognitiven Kurztest keine sichere Diagnosestellung gewährleisten können.
5. Die kognitiven oder verhaltensbezogenen Symptome umfassen mindestens zwei der folgenden Punkte:
 - a. Eingeschränkte Fähigkeiten des Gedächtnisses
 - b. Einschränkungen im Verständnis und der Handhabung komplexer Aufgaben sowie der Urteilsfähigkeit
 - c. Eingeschränkte visuokonstruktive Fähigkeiten
 - d. Eingeschränkte sprachliche Fähigkeiten
 - e. Veränderungen in der Persönlichkeit oder des Verhaltens

Die Differenzierung zur leichten kognitiven Störung (MCI) kann durch eine fehlende Beeinträchtigung von Alltagsfähigkeiten durch die kognitiven oder verhaltensabhängigen Symptome getroffen werden. Die Beurteilung der Alltagsfähigkeiten basiert wiederum auf dem individuellen Leistungsniveau des Patienten sowie dessen Angaben und der Einschätzung Dritter (McKhann et al. 2011).

1.3.2 Klinische Diagnostik

Die klinische Diagnostik, welche die Anamnese, Fremdanamnese, eine neurologische und internistische Untersuchung, einen psychopathologischen Befund und eine orientierende kognitive Untersuchung umfasst (Wallesch and Förstl 2012; Wiltfang et al. 2018), stellt einen initialen Punkt in der Diagnosefindung dar.

Die Anamnese umfasst hierbei die Informationsgewinnung bezüglich somatischer und psychischer Vorerkrankungen, die zuerst aufgetretenen Symptome, den Verlauf, die eingenommenen Medikamente, die Alltagseinschränkungen und Risikofaktoren sowie Ressourcen und Problemkonstellationen (Deuschl and Maier 2016).

Da insbesondere zu Beginn die emotionale Verfassung, der sozioökonomische Status, sowie die intellektuellen, sozialen und beruflichen Fähigkeiten des Betroffenen die Einschätzung des Ausmaßes der Symptome erschweren, ist die Fremdanamnese bezüglich Veränderungen zu vorherigen Fähigkeiten und Verhaltensweisen ein ebenso wichtiger Bestandteil der Anamnese (Wallesch and Förstl 2012).

Die neurologische sowie internistische Untersuchung soll in erster Linie somatische Erkrankungen, welche das klinische Syndrom einer Demenz hervorrufen können, ausschließen. Dazu zählen kardiovaskuläre, metabolische und endokrinologische Ursachen wie eine Hypo- oder Hyperthyreose, ein Hypo- oder Hyperparathyreoidismus, Vitaminmangelerkrankungen, metabolische Enzephalopathien, Intoxikationen, Elektrolytstörungen, Hämatologische Erkrankungen und chronische Infektionen (Deuschl and Maier 2016).

Der psychopathologische Befund dient zum Ausschluss von psychischen Erkrankungen, insbesondere von Persönlichkeitsstörungen, affektiven Störungen, Wahn und Halluzinationen, die häufig zu Beginn einer Demenz die kognitiven Symptome überschatten können (Wallesch and Förstl 2012).

Anschließend sollen kognitive Kurztests als Möglichkeit eines Screenings dazu dienen, die Indikation für eine neuropsychologische Testung zu stellen und den Verlauf zu dokumentieren (Wallesch and Förstl 2012); für die Diagnosestellung ist die Sensitivität allerdings zu begrenzt (Deuschl and Maier 2016). Zu diesen Verfahren zählen der Mini-Mental-Status-Test (MMST), der Uhrentest, der DemTec, der Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) und der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCa) (Deuschl and Maier 2016; Wiltfang et al. 2018).

1.3.3 Labormedizinische Diagnostik

Die labormedizinische Diagnostik ist ein objektiver Bestandteil der neurologischen und internistischen Untersuchung und kann ebenfalls helfen Differentialdiagnosen abzugrenzen und ätiologische Zuordnungen zu treffen (Deuschl and Maier 2016).

So wird in allen Leitlinien empfohlen ein Blutbild, die Elektrolyte, die Glucose im Blut und Schilddrüsenparameter zu bestimmen. Zusätzlich können ebenfalls Entzündungsparameter wie das CRP oder die Blutsenkung, Leberfunktionswerte und Nierenfunktionswerte, Vitamin B12 und Folsäure bestimmt werden (Deuschl and Maier 2016; NCC for Mental Health 2007).

Einen weiteren Bestandteil der labormedizinischen Untersuchung stellt die Liquordiagnostik dar, welche zum einen bei bestehenden klinischen Zeichen eine entzündliche oder infektiöse Ursache ausschließen kann und zum anderen die Diagnose einer neurodegenerativen Krankheit (vor allem der Alzheimer-Demenz) untermauern soll (Deuschl and Maier 2016).

Dazu sollen neben einer Basisdiagnostik (Zellzahl und -differenzierung, Schranken-funktionsparameter und intrathekale Antikörpern) auch Neurodegenerationsmarker wie beta-Amyloid, Gesamt-Tau und Phospho-Tau bestimmt werden (Wiltfang et al. 2018). Diese haben zwar wiederholt mit einer hohen Sensitivität und Spezifität die Alzheimer-Demenz im Vergleich mit gesunden Probanden abgrenzen können, stellen allerdings keine ausreichende Trennschärfe zu anderen Unterformen der Demenz dar (Deuschl and Maier 2016).

1.3.4 Neuropsychologische Diagnostik

Da kognitive Kurztests insbesondere bei leichten Symptomen keine ausreichende Differenzierungsmöglichkeit bieten, dienen neuropsychologische Testbatterien in der frühen Diagnostik zur Unterstützung der Diagnosefindung und ätiologischen Zuordnung (Deuschl and Maier 2016).

Somit stellen neuropsychologische Testungen einen notwendigen, nicht jedoch hinreichenden Schritt im diagnostischen Prozess dar, da nur die Zusammenschau von anamnestischen, labormedizinischen und klinischen Informationen sowie die Interpretation von neuropsychologischen und bildgebenden Untersuchungen am sichersten eine Diagnose bestimmen kann (Jahn 2012).

Die Stärke neuropsychologischer Testbatterien besteht also insgesamt darin, einen weiten Bereich kognitiver Funktionsbereiche abbilden und gleichzeitig eine differenzierte Aussage bezüglich schon geringer Defizite treffen zu können, welche insbesondere für die

Früherkennung sowie der differentialdiagnostischen und ätiologischen Zuordnung sehr wertvoll ist (Wiltfang et al. 2018; Jahn 2012). Darüber hinaus werden nicht wie bei Screening-Verfahren Rohwerte ausgewertet, sondern über Normwerte von Populationen korrigierte Werte berechnet, die zum Teil auch beeinflussende Faktoren wie das Alter, das Geschlecht und die Ausbildung mit in Betracht ziehen und somit die Fähigkeiten und die Leistung des Patienten besser einschätzen und beurteilen können (Jahn 2012).

Zu diesen Testverfahren gehören neben der „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease“ (CERAD) - Batterie, welches in dieser Arbeit verwendet wurde und noch detailliert beschrieben wird, die "Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale" (ADAS-cog), das "Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie“ (SIDAM), die „Clinical Dementia Rating Scale“ (CDR) und die „Severe Impairment Battery“ (SIB) (Deuschl and Maier 2016).

Die Entscheidung für ein bestimmtes neuropsychologisches Testverfahren gründet sich in erster Linie auf „der Fragestellung, dem Krankheitsstadium und der Erfahrung des Untersuchers. Beeinflussende Variablen, wie zum Beispiel prämorbidem Funktionsniveau, Testvorerfahrung, Ausbildungsstatus und soziokultureller Hintergrund oder Sprachkenntnisse“ (Deuschl and Maier 2016) sollten dabei des Weiteren bedacht werden (Deuschl and Maier 2016).

Da es sich bei der CERAD-NP Testbatterie um eine neuropsychologische Testbatterie handelt, welche ein breites Spektrum von Stadien kognitiver Defizite erfasst, eine detaillierte Beurteilung von Beeinträchtigungen spezifischer kognitiver Domänen vornimmt, international anerkannt sowie in der klinischen Diagnostik weit verbreitet ist (Jahn 2012) und es regelhaft in der diagnostischen Abklärung durch dementsprechend geschulte Mitarbeiter am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf angewandt wird, wird dieses Verfahren im Rahmen dieser Studie verwendet und noch detailliert beschrieben.

Schlussendlich ist es also möglich durch die teilweise divergierenden kognitiven Profile der einzelnen Demenzformen eine Aussage bezüglich der ätiologischen Zuordnung zu treffen. Während die Alzheimer-Demenz durch einen Verlust der Merkfähigkeit und Lernfähigkeit, des Altgedächtnisses, Arbeitsgedächtnisses und episodischen Gedächtnisses, der Orientierungsfähigkeit, der Wortfindung und semantischen Flüssigkeit sowie der visuokonstruktiven Fähigkeiten gekennzeichnet ist, ist eine Verlangsamung der psychomotorischen Geschwindigkeit und semantischen Flüssigkeit, ein Defizit in den Exekutivfunktionen und eine schlechtere Arbeitsgedächtnisleistung charakteristisch für die vaskuläre Demenz (Supprian 2011; Deuschl and Maier 2016; Graham et al. 2004).

Nichtsdestotrotz weisen beide Demenzformen zum Teil auch Defizite der jeweils anderen Entität auf, was es insbesondere erschwert, für die gemischte Demenz ein kognitives Profil festzulegen (Schmidtke and Hüll 2002; Kang et al. 2016). Auf Basis der aktuellen Studienlage kann am ehesten davon ausgegangen werden, dass sich die gemischte Demenz durch eine schlechtere gesamte kognitive Leistungsfähigkeit sowie Defizite in der semantischen Flüssigkeit und den Exekutivfunktionen präsentiert (Schmidtke and Hüll 2002; Kang et al. 2016; Carolis et al. 2017; Eckerström et al. 2019).

Da insbesondere die Depression als psychiatrische Erkrankung, in dieser Studie der Gruppe nicht-degenerative Erkrankungen (NN) zugeordnet, kognitive Defizite aufweisen kann und somit als Differentialdiagnose der Demenz gilt (Leyhe et al. 2017; Roca et al. 2015), wird ebenfalls auf dessen spezifisches kognitives Profil eingegangen. Obwohl auch hier sehr heterogene Ergebnisse bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit beschrieben werden, liegt die gesamte kognitive Fähigkeit eher zwischen gesunden Probanden und dementen Patienten (Satzger et al. 2001). Außerdem sind bei Patienten mit Depression vor allem die Exekutivfunktionen, die verbale Flüssigkeit und die visuokonstruktive Praxis beeinträchtigt (Cotrena et al. 2017). Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass bei Gedächtnisaufgaben eine wiederholte Durchführung von Gedächtnisaufgaben bei einer Depression zur Verbesserung des Ergebnisses führt, während es sich hingegen bei Demenzformen um eine sehr flache Lernkurve handelt und Intrusionen deutlich häufiger vorkommen (Leyhe et al. 2017; Roca et al. 2015).

1.3.4.1 CERAD-PLUS Batterie

Die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) neuropsychologische Testbatterie (CEARD-NP), welche zur neuropsychologischen Beurteilung der Alzheimer-Demenz entwickelt wurde (Morris et al. 1988; Morris et al. 1989; Welsh et al. 1994), ist mittlerweile eine international verwendete und anerkannte Untersuchung (Jahn 2012). Sie gleicht nicht nur die strukturellen und methodischen Defizite von Screening-Verfahren wie neuropsychologischen Kurztests aus, sondern ist auch aufgrund von zeitökonomischen Stärken (ca. 45 min. Durchführungszeit) zu einem etablierten Testverfahren in der klinischen Behandlung und in der Methodik internationaler Studien geworden (Jahn 2012).

Die CERAD-NP Testbatterie besteht insgesamt aus acht Untertests, die auf unterschiedliche kognitive Defizite hinweisen (Morris et al. 1989; Aebi 2002):

- Verbale Flüssigkeit (Semantisches Gedächtnis, verbale Fähigkeiten, Sprache, Exekutive Funktionen)
- Modifizierter Boston Naming Test (Visuelles Erfassen und Wortfindung)

- Mini Mental Status Test (Kognitive Leistung insgesamt, Orientierung, Konzentrations- und Merkfähigkeit, Sprache und konstruktive Praxis)
- Wortliste Gedächtnis (Erlernen neuer verbaler Daten)
- Konstruktive Praxis (Visuokonstruktive Fähigkeiten)
- Wortliste Abrufen (Episodisches Gedächtnis)
- Wiedererkennen (Defizit des Abrufens oder Merken des Gedächtnisses)
- Konstruktive Praxis Abrufen (Nonverbales Gedächtnis)

Des Weiteren können die Variablen Intrusionen, Wortliste Savings und Konstruktive Praxis Savings berechnet werden, welche ebenfalls ein Maß für die Gedächtnisleistung sind (Aebi 2002).

Eine erweiterte Form der CERAD-NP Batterie stellt die CERAD-PLUS Batterie dar, welche drei zusätzliche Untertests zur Abbildung von Defiziten der Exekutivfunktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit beziehungsweise der psychomotorischen Geschwindigkeit beinhaltet: Der Trail-Making-Test A (TMT A), Trail-Making Test B (TMT B) und S-Wörter. Aus den Testergebnissen der Trail-Making-Tests kann außerdem der Quotient TMT B/A ermittelt werden, welcher insbesondere die Exekutivfunktion (wie zum Beispiel auch die psychomotorische Geschwindigkeit) ohne Beeinflussung der visuell-perzeptiven Fähigkeiten und des Arbeitsgedächtnisses erfasst (Sánchez-Cubillo et al. 2009). Diese weiteren Tests sind somit insbesondere für die Untersuchung der vaskulären Demenz entscheidend (Schmid et al. 2014).

Seit der Übersetzung und Normierung des CERAD-NP durch die Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel ist auch eine deutsche Version verfügbar (CERAD-NAB). Darüber hinaus kann mittels einer zugänglichen Excel-Tabelle ein z-Wert berechnet werden, welcher die Differenz von dem erreichten Testwert zu dem erwarteten Ergebnis einer Normalpopulation gleichen Alters, Geschlechts und Ausbildung auf Basis demographischer Daten darstellt (Thalmann et al. 2000; Aebi 2002).

Außerdem wurden durch Chandler et al. zusätzlich folgende berechenbare Scores etabliert (Chandler et al. 2005): Der CERAD Total Score, CERAD Total z-Score und T-Score. Der CERAD Total Score wird durch die Addition der Testergebnisse der semantischen Flüssigkeit, des BNT, der Wortliste lernen, Figuren abzeichnen, Wortliste abrufen und Diskriminabilität berechnet. Anhand einer Tabelle kann dann eine Adjustierung für demographische Daten vorgenommen und der CERAD Total z-Score bestimmt werden. Der T-Score ergibt sich anschließend aus einer Tabelle von Populationsnormen (Chandler et al. 2005). Diese Werte basieren zwar auf amerikanischen demographischen Daten, sind aber bisher die einzig verfügbaren Referenzen für den CERAD Total Score (Han et al. 2014).

Der CERAD Total Score stellt insofern eine wichtige Erweiterung der CERAD-NP Batterie dar, weil in Studien herausgestellt werden konnte, dass dieser deutlich akkurater zwischen gesunden, älteren Probanden sowie Patienten mit einer leichten kognitiven Störung unterscheiden kann als der MMST oder die Variablen der CERAD Batterie allein (Ehrensperger et al. 2010; Paajanen et al. 2010).

In Bezug auf die Unterscheidung der Demenzformen mittels der CERAD Batterie scheinen die Variablen verbale Flüssigkeit, Wiedererkennen von Wörtern, Konstruktive Praxis Abrufen, Intrusionen, sowie der modifizierte Boston Naming Test beziehungsweise der Trail-Making-Test am ehesten die unterschiedlichen Entitäten differenzieren zu können (Schmidtke and Hüll 2002; Aebi 2002; Carolis et al. 2017).

So hat eine Studie anhand der CERAD-Batterie fünf kognitive Tests (BNT, verbale Flüssigkeit, Erinnern von Wörtern, Wiedererkennen von Wörtern, sowie ein Uhrentest für die räumliche Erkennung) zwischen der Alzheimer-Demenz, vaskulären Demenz und gemischten Demenz verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Gruppen insbesondere beim Erinnern von Wörtern kaum unterscheiden. Die AD und MD lassen sich durch schlechtere Ergebnisse der MD in der verbalen Flüssigkeit abgrenzen. Beim Vergleich der AD und CVD weist die AD ein größeres Defizit insgesamt auf, insbesondere beim Wiedererkennen und dem Uhrentest (räumliche Erkennung). Und die CVD und MD können durch schlechtere Werte der MD beim Uhrentest und der verbalen Flüssigkeit unterschieden werden (Schmidtke and Hüll 2002).

Des Weiteren konnte, ebenfalls durch die CERAD-Batterie, die Depression von der Alzheimer-Demenz und der leichten kognitiven Störung durch bessere Ergebnisse in allen Variablen (außer der konstruktiven Praxis) differenziert werden (Aebi 2002).

In der Tabelle 1 sind die Tests der CERAD-Batterie mit den jeweils erfassten kognitiven Domänen und den spezifischen Defiziten der unterschiedlichen Demenzformen noch einmal zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1. Zusammenfassende Darstellung der Variablen der CERAD-Batterie mit den jeweils erfassten kognitiven Domänen und den spezifischen Defiziten der unterschiedlichen Demenzformen.

<u>Variable der CERAD-Batterie</u>	<u>Kognitive Domäne</u>	<u>Demenzentität</u>
Verbale Flüssigkeit	Semantisches Gedächtnis, verbale Fähigkeiten, Sprache, Exekutive Funktionen	AD, CVD, MD
BNT	Visuelles Erfassen, Wortfindung	AD, CVD
MMST	Kognitive Leistung insgesamt, Orientierung, Konzentrations- und Merkfähigkeit, Sprache, konstruktive Praxis	AD, MD
Wortliste Lernen	Erlernen neuer verbale Daten	AD
Konstruktive Praxis	Visuokonstruktive Fähigkeiten	AD, CVD
Wortliste Abrufen	Episodisches Gedächtnis	AD
Wortliste Wiedererkennen	Defizit des Abrufens oder Merkens des Gedächtnisses	AD
Intrusionen	Gedächtnisleistung	AD
Konstruktive Praxis Abrufen	Nonverbales Gedächtnis	AD, CVD
TMT A, TMT B, S-Wörter	Exekutivfunktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit, psychomotorische Geschwindigkeit	CVD

AD Alzheimer Demenz, CVD Vaskuläre Demenz, MD Gemischte Demenz, BNT Boston Naming Test, MMST Mini Mental Status Test, TMT Trail Making Test

N. M. Puls in Anlehnung an Morris et al. 1989; Aebi 2002; Supprian 2011; Deuschl and Maier 2016; Graham et al. 2004; Schmidtke and Hüll 2002; Kang et al. 2016; Eckerström et al. 2019; Carolis et al. 2017.

1.3.4.2 Weitere neuropsychologische Testverfahren

Laut der Leitlinie Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie stehen außer der CERAD-Batterie insbesondere die "Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale" (ADAS-cog), das "Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie" (SIDAM), die „Clinical Dementia Rating Scale“ (CDR) und die „Severe Impairment Battery“ (SIB) zur Verfügung (Deuschl and Maier 2016).

Obwohl innerhalb dieser Studie die CERAD-Batterie aus bereits benannten Gründen verwendet wird, soll dennoch kurz auf die weiteren Möglichkeiten einer neuropsychologischen Evaluation eingegangen werden.

Die "Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale" (ADAS-cog) ist eine der weltweit am häufigsten verwendeten Skalen zur Erfassung der Wirksamkeit von Medikamenten gegen Demenz in klinischen Studien. Des Weiteren wurde sie in mehrere Sprachen übersetzt und ist besonders effektiv und sensitiv in der Einschätzung der Progression von neuropsychologischen Defiziten (Verhey et al. 2004).

Die ADAS-Cog besteht aus 8 Tests, welche die Fähigkeiten des Erinnerns, der Wiedererkennung, der Benennung, der Ausführung, der konstruktiven und ideenbildenden Praxis, der Orientierung und des Verständnisses erfasst (Verhey et al. 2004).

Das "Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie" (SIDAM) ist neben der Demenzdiagnostik speziell darauf ausgelegt auch neuropsychologische Defizite zur Diagnose einer leichten kognitiven Störung (MCI) zu diagnostizieren (Zaudig 1992).

Das SIDAM wurde ebenfalls in mehrere Sprachen übersetzt und besteht neben dem MMST aus 25 weiteren Tests, die die Fähigkeit der Erinnerung, der Durchführung von abstrakten Gedankengängen, des Urteilvermögens sowie weiterer spezifischer kognitiver Domänen überprüfen (Zaudig and Hiller 1996).

Die „Clinical Dementia Rating Scale“ (CDR) kann insbesondere zur Stadieneinteilung von kognitiven Defiziten eingesetzt werden (0 = keine Beeinträchtigung, 0.5 = fragliche Beeinträchtigung, 1 = leichte Beeinträchtigung, 2 = moderate Beeinträchtigung, 3 = schwere Beeinträchtigung) (Wiltfang et al. 2018) (Mölleretal.É.

Die CDR evaluiert mittels eines Fragebogens für den Betroffenen und einem Fragebogen für eine außenstehende Person die kognitiven Bereiche Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösungskompetenz, soziale Fähigkeiten, Ausführung des Alltags und der Freizeitbeschäftigung und die Versorgung der eigenen Person (Hughes et al. 1982).

Die „Severe Impairment Battery“ (SIB) wurde vor allem für Patienten entwickelt, welche wohlmöglich nicht mehr in der Lage sind umfassendere neuropsychologische Testverfahren zu absolvieren und dient daher der Evaluation kognitiver Defizite bei moderater und mittelschwerer Demenz (Deuschl and Maier 2016).

Die SIB fragt 9 kognitive Domänen ab, wobei es sich um Aufmerksamkeit, Sprache, Gedächtnis, visuelles Vorstellungsvermögen, konstruktive Fähigkeiten, soziale Fähigkeiten und die Fähigkeit etwas zu benennen, handelt (Schmitt et al. 1997).

1.3.5 Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung hat, ähnlich wie die labormedizinische Diagnostik, im Untersuchungsprozess die Aufgaben behandelbare Ursachen eines klinischen Demenzsyndroms auszuschließen, Hinweise für eine dementielle Grunderkrankung zu liefern und die ätiologische Zuordnung zu den unterschiedlichen Demenzformen (insbesondere der vaskulären Demenz) zu unterstützen (Smekal and Mielke 2012). Nichtsdestotrotz ist die Differenzierung auf Basis der Bildgebung allein zu gering, sodass wie bei der neuropsychologischen Untersuchung eine Zusammenschau von allen Befunden inklusive der Anamnese und klinischen Untersuchungsbefunden zu erfolgen hat (Deuschl and Maier 2016).

Zu den bildgebenden Verfahren gehören zum einen das konventionelle CT oder MRT sowie in Ausnahmefällen bei klinischen Hinweisen oder zum Ausschluss von Differentialdiagnosen das FDG-PET (Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie), HMPAO-SPECT (Hexamethylpropylenaminoxom-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie), Amyloid-PET (Amyloid-Positronen-Emissions-Tomographie), gegebenenfalls ein EEG (Elektroenzephalogramm) oder die Sonographie hirnversorgender Arterien (Deuschl and Maier 2016). Für den regulären diagnostischen Prozess wird schlussendlich aufgrund der geringeren Strahlenbelastung und erhöhten Sensitivität hinsichtlich des Auffindens von sekundären Ursachen und vaskulären Läsionen jedoch das zerebrale MRT dem CT vorgezogen (Dormont and Seidenwurm D.J. 2008; Deuschl and Maier 2016).

In der zerebralen MRT gibt es dementsprechend einige Auffälligkeiten, die Hinweise auf das Vorliegen der unterschiedlichen Demenzformen liefern können.

Bildgebende Untersuchungsbefunde für die Alzheimer-Demenz sind jedoch zum Teil sehr unspezifisch (Smekal and Mielke 2012). Weiterführende Zeichen sind die Erweiterung von Sulci und Ventrikeln sowie eine Atrophie des Hippocampus, des Gyrus parahippocampalis und des medialen Temporallappens (ebenda).

Bei der vaskulären Demenz hingegen sind Nachweise vaskulärer Läsionen entscheidend für die Diagnosestellung. Da allerdings auch bei der vaskulären Demenz im Verlauf eine Atrophie des Hippocampus auftreten kann, kann dieses Merkmal allein nicht zur Differenzierung der beiden Demenzformen genutzt werden (ebenda).

1.3.5.1 „White Matter Lesions“ (WML)

Mit dem Prozess des Alterns kommt es zu einer Abnahme des Hirnvolumens im Rahmen einer mangelnden Regeneration alter Nervenzellen sowie einer Erniedrigung des

Wasservolumens (Smekal and Mielke 2012). Dies führt zur Aufweitung der Liquorräume und zu einem erhöhten Flüssigkeitsaustausch (ebenda). In der Bildgebung, insbesondere in der T2- und FLAIR-Sequenz des MRTs, werden diese Veränderungen als Signalerhöhungen in den Vorderhörnern sichtbar: Des Weiteren sind parenchymatöse Prozesse des Alterns als kreisförmige, subkortikal und zentral im Marklager gelegene Signalerhöhungen erkennbar, welche auch als Marklagerläsionen, „white matter lesions“ (WML) oder „white matter hyperintensities“ (WMH) bezeichnet werden (Smekal and Mielke 2012; Supprian 2011). So stellen Marklagerläsionen einen Bestandteil des normalen Prozesses des Alterns dar und können bei älteren Menschen auch asymptomatisch vorkommen (Hamann 2012; Pantoni et al. 2007; Longstreth W.T. Jr. et al. 1996).

Dennoch wurden Marklagerläsionen ebenfalls, nach Überschreiten eines bestimmten Grenzwertes (bezüglich des Volumens oder der Form), umfassend mit kognitiven Defiziten und der Demenz in Verbindung gebracht (DeBette and Markus 2010; O'Brien et al. 2003; Benedictus et al. 2015). Darüber hinaus stellen sie sogar einen Risikofaktor für die Verschlechterung kognitiver Defizite bei einer vaskulären Demenz oder der Alzheimer Demenz dar (DeBette and Markus 2010; Chutinet and Rost 2014; Moon et al. 2017; van den Berg et al. 2018).

Dementsprechend sind Marklagerläsionen insbesondere mit einem Defizit des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen, visuokonstruktiver Praxis und psychomotorischer Geschwindigkeit assoziiert (Benedictus et al. 2015; DeBette and Markus 2010; Moon et al. 2017; Pantoni et al. 2015).

Folglich ist es essenziell, Marklagerläsionen in ihrem Ausmaß einschätzen und eine Aussage über deren Schweregrad treffen zu können. Dafür stehen bislang mehrere Methoden zur Verfügung:

Ein gut etabliertes Verfahren sind visuelle Rating-Scores, welche den Ort und das Ausmaß der Marklagerläsionen im CT oder MRT erfassen und durch einen Untersucher erhoben werden. Hierzu gehört insbesondere die oft angewendete Fazekas Skala (Fazekas et al. 1987). Darauf aufbauende Methoden sind semi-automatische Verfahren, welche Strukturen durch Computer gestützte Algorithmen in der Schnittbildgebung erkennen und dann durch den Untersucher weiter bearbeitet werden können (Pham et al. 2000). So ist die Scheltens Skala eine auf der Fazekas Skala basierende Einschätzung von Marklagerläsionen, welche eine verfeinerte Darstellung des Ausmaßes hinsichtlich der Form, der Größe und der Region von WMLs produzieren kann (Scheltens et al. 1998).

Da die Verwendung einer bestimmten Skala aber sehr von den verfügbaren Daten, der Erfahrung der Untersucher und der Qualität der Bildgebung abhängt (Scheltens et al. 1998), gibt es keine einheitliche visuelle Einschätzung von Marklagerläsionen. Des

Weiteren ist die visuelle Bewertung sehr arbeitsintensiv und zeitaufwendig (van den Heuvel et al. 2006) sowie aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit und Hinzuziehung auch kleiner vaskulärer Veränderungen weniger geeignet für die Bewertung des Verlaufs und der Progression von Marklagerläsionen (Kapeller et al. 2003; Prins et al. 2004).

Folglich haben sich fortlaufend automatisierte Verfahren etabliert, welche die relevanten Regionen computergestützt erkennen und in ihren Volumina berechnen. Sie korrelieren mit den Ergebnissen semi-quantitativer Methoden und sind zudem sehr sensitiv und reproduzierbar (Maillard et al. 2008; Tiehuis et al. 2008). Außerdem wurde festgestellt, dass mit Hilfe automatisierter, quantitativer Verfahren die Genauigkeit der Evaluation des Ausmaßes von Marklagerläsionen deutlich größer ist (Koikkalainen et al. 2019) und somit auch die diagnostische Präzision verbessert werden kann (Vernooij et al. 2018).

Vier Beispiele der Bildgebung für die automatisierte Berechnung der Volumina von Marklagerläsionen sind in Abbildung 3 zu finden.

1.3.5.2 “Confluency Sum Score” (COSU)

Auch wenn das totale Volumen und die Lokalisation von WMLs einen direkten Parameter zu deren Einschätzung bieten, sind sie möglicherweise nicht effektiv genug im Rahmen von quantitativen Bemessungen oder visuellen Skalen den Schweregrad der Läsion in vollem Umfang zu erfassen (Lange et al. 2016).

So wird mittlerweile mehr davon ausgegangen, dass die Form einer WML einen größeren Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten hat als allein das Volumen einer Läsion (Gouw et al. 2011; Chui and Ramirez-Gomez 2015; Kim et al. 2008).

Daher augmentiert Lange et al., dass der „confluency sum score“ (COSU), welcher eine quantitative Einschätzung der gesamten Form-Irregularität aller WMLs im Gehirn abbildet, gegebenenfalls eine präzisere Evaluation von kognitiven Beeinträchtigungen bieten kann. Außerdem ist er durch die automatische Generierung mittels automatisierter Segmentierung der Marklagerläsionen aus FLAIR-Bildern komplett unabhängig von der Beurteilung des Bewertenden (Lange et al. 2016).

Genauere Angaben zur Aufstellung und Berechnung des COSU werden im methodischen Teil dieser Arbeit weiter ausgeführt. Dort wird auch in Abbildung 3 anhand von vier Bildgebungen von FLAIR-Sequenzen der Kontrast zwischen den gesamten Volumina der Marklagerläsionen und dem Ausmaß des COSU dargestellt.

1.3.6 Klinische Risikobewertungen

Auch, wenn vaskuläre Ursachen unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren einen immer größeren Bestandteil in der Ätiologie dementieller Erkrankungen einnehmen

(Ungvari et al. 2010), sind auch kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel arterieller Hypertonus oder Diabetes, mit dem Auftreten von Marklagerläsionen (DeBette et al. 2011; DeCarli 2013), deren Progression und kognitiven Defiziten (Lin et al. 2017; DeBette et al. 2011) sowie verschiedenen Demenzformen assoziiert (Reijmer et al. 2012; Verdelho et al. 2007; Whitmer et al. 2005).

Während zahlreiche Instrumente zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos existieren, sind die wenigsten ausreichend evaluiert hinsichtlich beeinflussender Faktoren wie des Alters, des Geschlechts, der Ethnie und der Geographie (Meschia et al. 2014). So wird in der europäischen Leitlinie zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen in der klinischen Praxis die „Systematic Coronary Risk Evaluation“ (SCORE) Chart empfohlen (Piepoli et al. 2016), wohingegen die amerikanische Leitlinie das „Framingham Stroke Risk Profile“ (FSRP) als den besten Standard angibt (Meschia et al. 2014).

Des Weiteren dienen zwar alle Verfahren zur Evaluation des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten – wozu die koronare Herzkrankheit inklusive des Myokardinfarktes und der Angina pectoris, die Herzinsuffizienz und periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Erkrankungen wie der Schlaganfall oder die transitorische ischämische Attacke gehören – jedoch nur die wenigsten Scores erfassen den Schlaganfall als relevanten Endpunkt dieser Evaluation. So ist dies zwar insbesondere hinsichtlich weniger schwerwiegender Schlaganfälle für das FSRP der Fall, jedoch nicht für die in den europäischen Leitlinien empfohlene SCORE Chart (Lackland et al. 2012).

Dennoch stellen kardiovaskuläre Risikobewertungen durch Risiko-Scores für vaskuläre Schädigungen im Gehirn gegebenenfalls ein nützliches Instrument zur Bewertung des Risikos für Marklagerläsionen und damit auch kognitiver Beeinträchtigungen dar.

Da aktuell kein ideales Instrument zur Erfassung des Risikos für vaskuläre Schädigungen im Gehirn durch kardiovaskuläre Risikofaktoren existiert, welches einfach, breit anwendbar und weit akzeptiert ist sowie multiple Risikofaktoren einschließt (Meschia et al. 2014), wird im Rahmen dieser Studie der CHA2DS2-VASc-Score verwendet. Dieser ist ein vielfältig evaluiertes und weit verbreitetes Instrument zur Bewertung des Risikos für zerebrovaskuläre Veränderungen (Kirchhof et al. 2016). Zwar ist der CHA2DS2-VASc-Score spezialisiert auf Patienten mit Vorhofflimmern, im Gegensatz zum FSRP konnten jedoch alle für die Berechnung relevanten Parameter retrospektiv aus den Patientenakten gewonnen werden.

1.3.6.1 CHA2DS2-VASc-Score

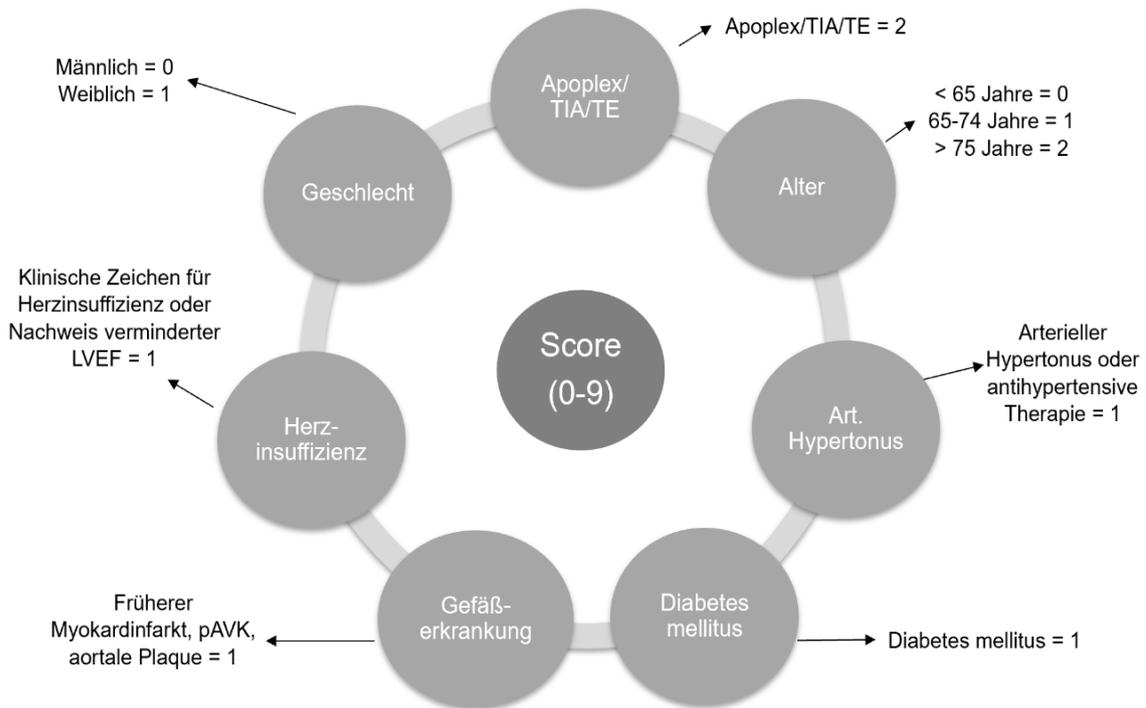
Der CHA2DS2-VASc-Score ist ein weltweit verbreitetes und empfohlenes Instrument zur Evaluation des Risikos für einen Schlaganfall anhand kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit Vorhofflimmern (Kirchhof et al. 2016).

Das Akronym ergibt sich aus „Congestive heart failure“ (Herzinsuffizienz), „Hypertension“ (Arterieller Hypertonus), „Age \geq 75 years“ (Alter) zweifach gewertet, „Diabetes“, „Stroke, transient ischaemic attack, systemic embolism“ (Apoplex, Transitorische ischämische Attacke, Thromboembolie) zweifach gewertet, „Vascular disease“ (Gefäßkrankung), „Age 65-74“ (Alter) und „Sex“ (Geschlecht) (Lip et al. 2010). Eine schematische Darstellung der Zusammensetzung des CHA2DS2-VASc-Score ist in Abbildung 1 dargestellt.

Nachfolgend empfehlen die Leitlinien eine Antikoagulation bei Vorhofflimmern bei Frauen ab einem Score von 2 Punkten und bei Männern ab einem Wert von 3 Punkten (Kirchhof et al. 2016), was einen mittlerweile mehrfach erwiesenen klinischen Vorteil mit sich bringt (Joundi et al. 2016; Lip et al. 2015; Olesen et al. 2011).

Während der CHA2DS2-VASc-Score zwar in erster Linie mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert ist, kann auch zunehmend eine Verbindung zu kognitiven Auswirkungen aufgebaut werden. Dahingehend stellten Studien heraus, dass ein erhöhter CHA2DS2-VASc-Score mit der Inzidenz von Marklagerläsionen, der Vorhersage von kognitiven Defiziten und der Erkrankung an Demenz in Zusammenhang steht – wobei bisher nur Patienten mit Vorhofflimmern untersucht wurden (Wieczorek et al. 2016; Liao et al. 2015; Chou et al. 2016; Washida et al. 2017).

Abbildung 1. Variablen und Erfassung des CHA2DS2-VASc-Score.



TIA Transitorische ischämische Attacke, TE Thromboembolie, pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

1.3.6.2 Weitere Instrumente zur Bewertung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Obwohl in dieser Studie der CHA2DS2-VASc-Score verwendet wird, soll dennoch kurz auf die anderen Möglichkeiten zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos eingegangen werden.

Während in der europäischen Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen die „Systematic Coronary Risk Evaluation“ (SCORE) Chart empfohlen wird (Piepoli et al. 2016), erfasst diese allerdings nicht zerebrovaskuläre Veränderungen wie beispielsweise den Schlaganfall als Endpunkt dieser Risikoevaluation (Lackland et al. 2012).

Die SCORE Chart basiert auf zwei unterschiedlichen Tabellen für Länder mit einem niedrigeren und einem höheren Risiko. Innerhalb der Tabellen werden das Geschlecht, das Alter, die Raucheranamnese, der Cholesterol-Spiegel und der Blutdruck erfasst und schließlich das 10-Jahres Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung in Prozent angegeben (Piepoli et al. 2016).

Das Framingham Stroke Risk Profile (FSRP) wird in der amerikanischen Leitlinie zur primären Prävention des Schlaganfalls empfohlen (Meschia et al. 2014) und schließt im

Gegensatz zur SCORE Chart auch die Risikoevaluation für weniger schwerwiegende Schlaganfälle und somit für die Entstehung der Demenz relevante zerebrovaskuläre Veränderungen mit ein (Lackland et al. 2012).

Das FSRP vergibt anhand der Parameter Alter, systolischer Blutdruck, antihypertensive Therapie, Diabetes mellitus, Zigarettenkonsum, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und Linksherzhypertrophie im EKG Punkte, welche dann für ein Risiko innerhalb von 10 Jahren an einem Schlaganfall zu erkranken stehen (Wolf et al. 1991).

Außerdem konnte ein erhöhtes Risiko durch das FSRP bereits in mehreren Studien, unabhängig von der Risikobewertung für einen Schlaganfall, mit kognitiven Beeinträchtigungen und dem Progress vaskulärer Veränderungen im Gehirn in Verbindung gebracht werden (Elias et al. 2004; Harrison et al. 2017; Uiterwijk et al. 2018).

Aufgrund fehlender Angaben bezüglich der durch das FSRP erfassten Parameter in den Patientenakten konnte das FSRP leider nicht in dieser Studie verwendet werden.

1.3.7 Evaluation depressiver Symptome

Während die Depression ebenfalls mit einer Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten assoziiert wird (Satzger et al. 2001; Cotrena et al. 2017; Leyhe et al. 2017), kann bei Erkrankten an einer Demenz häufig auch eine depressive Symptomatik beobachtet werden (Deuschl and Maier 2016; Leyhe et al. 2017). Die Depression stellt dementsprechend nicht nur eine entscheidende Differentialdiagnose der Demenz dar, sondern ist auch als eine der häufigsten Komorbiditäten bei dementiellen Erkrankungen zu sehen, wodurch deren Evaluation eine hohe Bedeutung im diagnostischen Prozess der Demenz zukommt.

Es stehen verschiedene Verfahren zur Erfassung depressiver Symptome bei Demenzerkrankten zur Verfügung: Die Hamilton Depressionsskala (HAM-D), das Beck's Depressions Inventar (BDI), die Geriatrische Depressionsskala (GDS) und die Cornell Depression bei Demenz Skala (CDDS) (Deuschl and Maier 2016).

Die HAM-D ist eine Skala, welche auf einem Untersucher-Interview basiert und somit zwar sensitiver ist aber auch Erfahrung und Zeit in der Durchführung benötigt (Brink et al. 2008). Dahingegen stellt das BDI eine Selbsteinschätzung dar, welche allerdings nicht explizit auf ältere Menschen zugeschnitten ist und durch schwer einzuschätzende Begriffe für Patienten mit kognitiven Defiziten im Alter schwer zu beantworten sein kann (Brink et al. 2008).

Die GDS hingegen ist zwar auch ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung, wurde aber speziell für die geriatrische Evaluation von depressiven Symptomen entworfen und ist somit einfacher zu beantworten (Brink et al. 2008).

Obwohl die Geriatrische Depressionsskala nicht sehr sensitiv bezüglich der Evaluation depressiver Symptome von Demenzerkrankten ist (Kørner et al. 2006), wurde sie aufgrund der Selbsteinschätzung und des geringen Zeitaufwands sowie der primären Intention, im klinischen Setting eine Abgrenzung der Depression als Ursache für die kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten vornehmen zu können, in dieser Studie verwendet.

Daher soll kurz auf dessen Aufbau eingegangen werden: Die GDS besteht aus 30 Fragen, welche die sieben häufigsten Manifestationen von Depressionen im Alter abfragen. Hierzu zählen somatische Sorgen, ein erniedrigter Affekt, kognitive Beeinträchtigungen, Gefühle der Diskrimination, eine beeinträchtigte Motivation, das Fehlen einer Orientierung gegenüber der Zukunft und ein Mangel an Selbstwertgefühl (Yesavage et al. 1982).

Des Weiteren gibt es mittlerweile verkürzte Versionen, welche bei Müdigkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten im Alter einfacher zu beantworten sein sollen (Kørner et al. 2006; Yesavage and Sheikh 2008). Sie bestehen aus 15 (oder weniger) Items, wobei eine positive Beantwortung von 10 ja/nein-Fragen und eine negative Beantwortung von 5 weiteren ja/nein-Fragen einen Hinweis auf eine Depression liefern kann. Ein Punktwert von 0-5 Punkten gilt dabei als unauffällig, ein Wert von 10-15 Punkten spricht für eine leichte bis mäßige Depression und Werte von 10-15 Punkten deuten auf eine schwere Depression hin (Yesavage and Sheikh 2008). Die deutsche Geriatrische Depressionsskala mit 15 Items ist in Abbildung 2 zu finden (Yesavage and Sheikh 2008; Gauggel and Birkner 1999).

Während die GDS auf ältere Personen ohne Demenz ausgerichtet ist, spricht die CDDS insbesondere Patienten mit Demenz und einer fraglichen Depression an (Kørner et al. 2006). Sie basiert ebenfalls auf einem Untersucher-Interview und schließt Informationen aus der Fremdanamnese und klinischer Beobachtung ein (ebenda).

Obwohl die aus einer Selbsteinschätzung bestehenden Skalen (BDI und GDS) den Vorteil mit sich bringen, dass ohne eine exzessive Beobachtung eine Aussage über die Präsenz einer depressiven Symptomatik getroffen werden kann (Brink et al. 2008), gewährleisten auf die einem Untersucher-Interview basierenden Skalen (CDDS + HDRS) allerdings eine deutlich höhere Sensitivität in der Aufspürung von depressiven Symptomen und sind folglich mit einer geringeren falsch-negativ Rate assoziiert (Goodarzi et al. 2017).

Welches Instrument zur Evaluation depressiver Symptome im diagnostischen Prozess der Demenz angewendet wird, ist somit abhängig von fachlichen und zeitlichen Ressourcen und muss individuell entschieden werden.

1.4 THERAPIE DER DEMENZ

Die Therapie der Demenz setzt sich abhängig von der Ätiologie aus pharmakologischen und psychosozialen Behandlungsansätzen für die Patienten selbst und deren Angehörigen zusammen. Aufgrund der sehr breiten möglichen Symptom- und Problemkomplexe kann diese allerdings nicht generalisiert werden, sondern muss stets auf die individuelle Situation und den Progress der Erkrankung abgestimmt werden (Deuschl and Maier 2016).

Da sich viele Behandlungsstrategien für die unterschiedlichen Demenzformen dennoch ähneln, soll zunächst auf allgemeine Therapiemöglichkeiten eingegangen werden und im Anschluss die spezifische Therapie für die unterschiedlichen ätiologischen Ausprägungen der Demenz dargestellt werden.

Die pharmakologische Therapie hat insbesondere das Ziel kognitive Symptome zu verbessern sowie die Alltagsaktivität zu steigern und wird in erster Linie bei der Alzheimer-Demenz angewendet (Wiltfang et al. 2018).

Als Antidementiva sind aktuell die Medikamentengruppen der Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) und nichtkompetitiven NMDA-Antagonisten (Memantin) verfügbar, welche einen symptomatischen Behandlungsansatz darstellen (Deuschl and Maier 2016). Sie werden abhängig des Schweregrades der Demenz verabreicht, welcher sich an den Ergebnissen des Mini Mental Status Tests bei Alzheimer-Demenz orientiert: So werden Ergebnisse des MMST von 20-26 Punkten als eine leichte Demenz, Resultate von 10-19 Punkten als mittelschwere beziehungsweise moderate Demenz und Werte unter 10 Punkte als schwere Demenz eingeteilt. Krankheitsmodifizierende Präparate, die den Progress der Erkrankung beeinflussen können, befinden sich jedoch noch in der Entwicklung (ebenda).

Psychosoziale und verhaltenstherapeutische Behandlungsansätze dienen der Verbesserung psychischer Symptome und Verhaltensauffälligkeiten, wozu unter anderem Depressionen und Angst, aber auch Aggressionen und Schlafstörungen gezählt werden (Wiltfang et al. 2018). Des Weiteren ist die Aufklärung, Beratung und Psychoedukation von Patienten und deren Angehörigen ein essenzieller Bestandteil der nicht-medikamentösen Behandlung (Wiltfang et al. 2018; Schmidtke and Otto 2012). Das Ziel ist daher vor allem die Reduktion der Belastungsreaktion und Verbesserung der Lebensqualität (Schmidtke and Otto 2012). Da diese nicht kognitiv bezogenen Symptome eine hohe Belastung darstellen können, führen insbesondere sie zu einer frühzeitigen Institutionalisierung und stellen vor allem bei Fortschritt der Erkrankung einen nicht zu vernachlässigenden Bestandteil der Therapie von Demenzen dar (Wiltfang et al. 2018).

Um körperliche Symptome und Umweltbedingungen als behebbar Ursachen für psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten auszuschließen, steht die Identifizierung der Auslöser am Anfang der Behandlung. Im Verlauf können dann psychosoziale Interventionen angewendet werden (Deuschl and Maier 2016). Hierzu zählen kognitives Training (zur Reduktion kognitiver Defizite bei leichter bis mittelschwerer Demenz), Reminiszenzverfahren (mit positiven Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten, Depressionen und die Lebensqualität in allen Stadien einer Demenz), Ergotherapie (zur Erhaltung von Alltagsfunktionen bei leichter bis moderater Demenz), körperliche Aktivität (mit Hinweisen für die Verbesserung von kognitiver Leistung, Alltagsfunktionen sowie psychischen Symptomen und Verhaltensstörungen) und künstlerische Therapien (Deuschl and Maier 2016).

Sollten sich psychosoziale Interventionen und verhaltenstherapeutische Behandlungsansätze als unzureichend, wenig effektiv oder nicht verfügbar erweisen, kann auf eine pharmakologische Therapie der psychischen Symptome und Verhaltensstörungen zurückgegriffen werden (Deuschl and Maier 2016). So gibt es Belege für die Verbesserung von Verhaltensstörungen unter Acetylcholinesterase-Hemmern wie Galantamin bei leichter bis moderater Alzheimer-Demenz und unter NMDA-Antagonisten wie Memantin mit geringem Effekt bei mittlerer bis schwerer Alzheimer Demenz (ebenda). Ansonsten erfolgt die Behandlung von psychischen Symptomen und Verhaltensstörungen leitliniengerecht entsprechend der jeweils vorliegenden Komorbidität (ebenda).

Da durch Beeinflussung von Neurotransmittern bei der Alzheimer-Demenz eine entscheidende Verbesserung der Symptomatik und Verlangsamung der Progression hervorgerufen werden kann, stehen bei der Behandlung dieser ätiologischen Unterform insbesondere pharmakologische Ansätze im Vordergrund (Wiltfang et al. 2018; Deuschl and Maier 2016). Diese sollen sich positiv auf die Kognition, die Alltagskompetenz sowie den klinischen Gesamteindruck auswirken (Deuschl and Maier 2016).

So werden bei leichter bis moderater Alzheimer-Demenz Acetylcholinesterase-Hemmer wie Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin empfohlen. Bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz kommen hingegen Glutamat-Modulatoren wie Memantin zum Einsatz (Wiltfang et al. 2018; Deuschl and Maier 2016).

Bei der vaskulären Demenz ist insbesondere die Neurorehabilitation sowie die Sekundärprophylaxe von großer Bedeutung. So stellt die akute Behandlung eines Schlaganfalls die beste Prävention der vaskulären Demenz dar und die Behandlung von vaskulären Risikofaktoren senkt die Inzidenz von (Re-)Insulten und einer daraus entstehenden dementiellen Erkrankung (Hamann 2012).

Darüber hinaus zeigt die Kontrolle von kardiovaskulären Risikofaktoren nicht nur eine indirekte Wirkung, sondern es konnten auch direkte Effekte – wie zum Beispiel durch die Einstellung eines Hypertonus oder die Verbesserung einer diabetischen Stoffwechsellage – nachgewiesen werden (Hamann 2012; Wiltfang et al. 2018).

Auch pharmakologische Behandlungsansätze durch Antidementiva zeigen bei der vaskulären Demenz zum Teil eine Verbesserung kognitiver Leistungen und Verhaltensauffälligkeiten (Mielke and Heiss 2003). So hat Donepezil positive Auswirkungen auf kognitive, funktionale und globale Funktionen und Acetylcholinesterase-Hemmer sowie Memantin auf die exekutiven Fähigkeiten bei Patienten mit vaskulärer subkortikaler Demenz (Wiltfang et al. 2018; Deuschl and Maier 2016).

Da jedoch bisher keine genügende Evidenz für den Einsatz von pharmakologischen, symptomatischen Behandlungsansätzen bei vaskulärer Demenz erbracht werden kann, wird eine regelhafte Verwendung von Antidementiva bei vaskulärer Demenz nicht empfohlen und bleibt eine Einzelfallentscheidung (Deuschl and Maier 2016).

Die gemischte Demenz wird durch die Vereinigung ätiologischer Gegebenheiten der Alzheimer-Demenz und anderen Demenzformen entsprechend der Alzheimer-Demenz behandelt (Wiltfang et al. 2018; Deuschl and Maier 2016). So stehen hier folglich insbesondere Antidementiva zur Verfügung, aber auch die Behandlungsstrategien der additiven ätiologischen Formen, wie zum Beispiel die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren bei vaskulärer Demenz, sollten nicht vernachlässigt werden.

1.5 BEDEUTUNG VON MARKLAGERLÄSIONEN UND KLINISCHEN RISIKOBEWERTUNGEN FÜR DEN DIAGNOSTISCHEN PROZESS EINER DEMENZ

Das Altern des Menschen ist auch, unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren, mit vaskulären Veränderungen im Gehirn verbunden (Ungvari et al. 2010). Diese Läsionen in der weißen Substanz des Gehirns, auch Marklagerläsionen oder "white matter hyperintensities" (WMH), können ohne symptomatische Ausprägung bestehen oder ab einem bestimmten Schwellenwert bezüglich des Volumens oder der Form kognitive Defizite verursachen (DeBette and Markus 2010; Benedictus et al. 2015).

Darüber hinaus sind Marklagerläsionen jedoch auch mit dem Auftreten einer dementiellen Erkrankung und der Progression von kognitiven Defiziten bei einer vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz assoziiert (DeBette and Markus 2010; O'Brien et al. 2003; Chutinet and Rost 2014; Moon et al. 2017).

Da Marklagerläsionen mittlerweile nicht nur mit der Inzidenz von kognitiven Defiziten und Demenzen in Verbindung gebracht werden, sondern auch in anderen ätiologischen Unterformen als der vaskulären Demenz beobachtet werden können (Dodge et al. 2017), stellen sie einen zunehmend wichtigen Bestandteil in der Prävention, Früherkennung und Diagnostik von dementiellen Erkrankungen dar. Insbesondere auch aufgrund der alternden Weltbevölkerung und somit einem voraussichtlichen, generellen Anstieg der Prävalenz von Demenzen in den kommenden Jahrzehnten (Alzheimer's Disease International 2018; WHO 2012).

Die Diagnostik dementieller Erkrankungen hat das Ziel einen pathologischen von einem physiologischen Verlauf abzugrenzen, die Ursache durch andere somatische Auslöser auszuschließen und die Symptomatik einer ätiologischen Unterform der Demenz zuzuordnen, da die pathophysiologische Ursache einen entscheidenden Faktor für den Verlauf, die Prognose und die Behandlungsoptionen darstellt (Schaub and Freyberger 2012; Deuschl and Maier 2016).

Der diagnostische Prozess basiert abgesehen von der Anamnese und klinischen Untersuchung auf drei essenziellen Säulen: der labormedizinischen Diagnostik inklusive Blutanalysen und Liquorpunktion, der neuropsychologischen Untersuchung und den bildgebenden Verfahren. Keiner dieser Ansätze bietet jedoch die nötige Trennschärfe allein (besonders bezüglich der Bestimmung von Laborparametern), eine sichere Diagnose zu stellen, geschweige denn zwischen den einzelnen ätiologischen Unterformen einer Demenz unterscheiden zu können, sodass immer nur die Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse einen zielführenden Effekt hat (Deuschl and Maier 2016). Der

diagnostische Verlauf wird häufig insbesondere dadurch erschwert, dass das symptomatische Erscheinungsbild zu Beginn oft sehr variabel sowie dynamisch ist und sich die Differenzierung zwischen den einzelnen Demenzformen im klinischen Alltag oft schwierig gestaltet (Deuschl and Maier 2016; Chui and Ramirez-Gomez 2015).

Da sowohl neuropsychologische Untersuchungen, als auch bildgebende Verfahren von Marklagerläsionen als Korrelat für vaskuläre Veränderungen im Gehirn ein Therapie und Erfolg bestimmender Faktor in der Diagnostik von dementiellen Erkrankungen sind, sind weitere Forschungsergebnisse nötig, um Auffälligkeiten frühestmöglich erkennen und die richtige Zuordnung zu einer ätiologischen Unterform der Demenz besser treffen zu können (Chui and Ramirez-Gomez 2015; Schmidtke and Hüll 2002; Gorelick et al. 2016). Dies ist auch deshalb der Fall, da insbesondere zu Beginn der Erkrankung an einer Demenz therapeutische und präventive Behandlungsmethoden den Prozess der Erkrankung entscheidend beeinflussen können (Deuschl and Maier 2016).

Hinzu kommt des Weiteren, dass aufgrund des zunehmenden Alters der Bevölkerung und der damit verknüpften Inzidenz von vaskulären Läsionen (Ungvari et al. 2010), die wie bereits beschrieben mit kognitiven Defiziten und Demenzen assoziiert sind (DeBette and Markus 2010; Benedictus et al. 2015), die mögliche Prävention dieser vaskulären Veränderungen an Bedeutung gewinnt (Blair et al. 2017; Lin et al. 2017; Wu et al. 2016). Da insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel arterieller Hypertonus oder Diabetes mit Marklagerläsionen (DeCarli 2013; DeBette et al. 2011), deren Progression (DeBette et al. 2011; Lin et al. 2017) und kognitiven Defiziten sowie mehreren ätiologischen Formen der Demenz assoziiert sind (Reijmer et al. 2012; Verdelho et al. 2007; Whitmer et al. 2005), stellen deren Erfassung, Bewertung und Behandlung einen wohlmöglich vielversprechenden Ansatz in der Prävention von kognitiven Defiziten und dementiellen Erkrankungen im Alter dar (Wu et al. 2016; Lin et al. 2017).

Es lässt sich also zusammenfassen, dass sowohl eine rechtzeitige Prävention von kardiovaskulären Risikofaktoren (wie zum Beispiel durch Evaluation mittels des CHA2DS2-VASc-Scores), als auch frühestmögliche nicht-invasive Prozeduren (in Form der neuropsychologischen CERAD-Batterie oder des COSU-Scores im Rahmen der Bildgebung) sowie multivariable Algorithmen einen immer größeren Stellenwert in der Früherkennung und Diagnostik dementieller Erkrankungen einnehmen werden (Chui and Ramirez-Gomez 2015; Lin et al. 2017; Wu et al. 2016).

1.6 ZIELE DER ARBEIT

Aufgrund eines zunehmenden Alters der Bevölkerung und einem damit einhergehenden Anstieg der Prävalenz von Demenzen (Alzheimer's Disease International 2018; WHO 2012), wird ein frühes, nicht-invasives diagnostisches Prozedere einen immer größeren Stellenwert erlangen (Chui and Ramirez-Gomez 2015; Wu et al. 2016).

Da sowohl vaskuläre Läsionen („white matter lesions“) als auch damit verbundene vaskuläre Ursachen einen zunehmenden Bestandteil an der Ätiologie der Demenz haben werden (Dodge et al. 2017; Ungvari et al. 2010), wird auch die Evaluation von kardiovaskulären Risikofaktoren, wie zum Beispiel mit Hilfe des CHA2DS2-VASc-Score, immer wichtiger werden (Lin et al. 2017).

Weil die Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Demenz-Erkrankungen im klinischen Alltag oft nicht leicht ist (Chui and Ramirez-Gomez 2015), jedoch einen beeinflussenden Faktor in der Behandlung und in dem Verlauf der Erkrankung darstellt (Deuschl and Maier 2016) und der diagnostische Prozess im Rahmen der Prävention und Früherkennung folglich in Zukunft eine stetig größere Rolle in der Behandlung von Patienten mit einer dementiellen Erkrankung nehmen wird, verfolgt diese Arbeit folgende Ziele:

1. Die Evaluation des „confluency sum scores“ (COSU) als einen nicht-invasiven Parameter zur Evaluation des Schweregrades von kognitiven Beeinträchtigungen, bemessen durch die CERAD-PLUS Batterie.
2. Die Ausweitung der Analyse von diagnostischen Markern im Rahmen des CERAD Total Score, CERAD Total z-Score und T-Score in der explorativen Datenanalyse.
3. Die Auswertung, inwieweit der COSU und/oder der CHA2DS2-VASc-Score Variablen sind, die helfen in der klinischen Praxis zwischen vaskulärer Demenz und anderen Pathologien von Demenz zu unterscheiden.
4. Die Überprüfung, ob der CHA2DS2-VASc-Score auch bei Patienten ohne Vorhofflimmern ein geeignetes Screening-Instrument für kognitive Beeinträchtigungen darstellen kann.

2 METHODEN

2.1 PATIENTENKOLLEKTIV

In diese Studie wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder einer ambulanten Behandlung in der Gedächtnisambulanz am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) eine

- standardisierte neuropsychologische Untersuchung in Form der CERAD-Batterie und eine
- dazu korrespondierende Magnetresonanztomographie (MRT)

zur diagnostischen Abklärung erhalten haben. Für den Zeitraum von Januar 2012 bis Dezember 2016 konnten somit 197 Patienten eingeschlossen werden.

Alle Patienten oder deren Bevollmächtigte willigten schriftlich nach Aufklärung in den Gebrauch ihrer Daten zu Forschungszwecken ein. Das Studienprotokoll wurde durch das zuständige Ethikkomitee Hamburg (PV3436) im Jahr 2017 bewilligt.

Von den ursprünglich 197 Patienten mussten 79 in der finalen Analyse ausgeschlossen werden: 18 Patienten wegen einer unzureichenden Diagnosezuordnung, 2 Patienten aufgrund nicht einzustufender CERAD-Ergebnisse und 59 Patienten infolge nicht zu verwertender bildgebender Daten.

Die verbliebenen 118 Patienten wurden auf Basis der Diagnosen in fünf Gruppen eingeteilt: 29 Patienten mit Alzheimer-Demenz (ICD F00.0 – F00.9, außer F00.2), 25 Patienten mit vaskulärer Demenz (ICD F01.0 – F01.9), 15 Patienten mit gemischter Demenz (ICD F00.2), 19 Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen als der Demenz und 30 Patienten mit nicht neuro-degenerativen Erkrankungen.

2.2 DIAGNOSESTELLUNG

Die Diagnosestellung erfolgte basierend auf der aktuellen S3-Leitlinie für Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2016 (Deuschl and Maier 2016) und den allgemeinen Demenzkriterien des National Institute on Aging und Alzheimer's Association (NIA-AA) (McKhann et al. 2011). In den Diagnoseprozess wurden alle relevanten und verfügbaren Daten der Patientenakte eingeschlossen, inklusive der medizinischen Vorgeschichte, der Fremdanamnese, der Ergebnisse einer Liquorpunktion (Tau, phosphoryliertes Tau und Amyloid-Marker), der Bildgebung (Scores des Hippokampusvolumens, PET-CT und strukturiertes MRT) und der Elektrophysiologie (z. B. EEG). Die Diagnosestellung wurde unabhängig voneinander durch einen Facharzt und einen Assistenzarzt vorgenommen und divergierte dabei nicht.

In diesem Zusammenhang mussten 18 Patienten mit einer möglichen Alzheimer-Demenz ausgeschlossen werden, da Ergebnisse von Verlaufsuntersuchungen fehlten und somit die Diagnose nicht eindeutig gestellt werden konnte.

Nachfolgend wurden alle Patienten in fünf diagnostische Untergruppen eingeteilt, welche für einen besseren Vergleich auf der Klassifikation, die auch Lange et al. vorgenommen hat, basieren: Alzheimer Demenz (AD), Vaskuläre Demenz (CVD), Kombination von Alzheimer Demenz und Vaskuläre Demenz oder Gemischte Demenz (MD), andere neurodegenerative Erkrankung als Demenz (OD) und nicht-neurodegenerative Erkrankung (NN) (Lange et al. 2016).

Die Gruppe „Alzheimer-Demenz“ umfasste ausschließlich Patienten mit der Diagnose Alzheimer-Demenz, welche abgesehen von der ICD-10 und den allgemeinen Demenzkriterien der NIA-AA auf den NIA-AA-Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit gestützt wurde (McKhann et al. 2011).

Nach diesen kann von einer Alzheimer-Demenz ausgegangen werden, wenn zusätzlich zu den allgemeinen Demenzkriterien ein schleichender Beginn der Symptome über mehrere Monate oder Jahre vorliegt, eindeutige Hinweise oder eine objektive Beurteilung für eine Verschlechterung von kognitiven Fähigkeiten bestehen und primär markante Defizite der Gedächtnisleistung oder der sprachlichen Fähigkeiten, visuell-räumlichen Orientierung oder der Exekutivfunktionen erfasst werden (McKhann et al. 2011).

Unterstützende Parameter sind des Weiteren ein Abfall von A β 42 beziehungsweise ein Anstieg von Tau/phosphoryliertem Tau im Liquor sowie die Atrophie des medialen Temporallappens im MRT, der Amyloid-Nachweis im PET oder ein parietotemporaler Hypometabolismus im FDG-PET (McKhann et al. 2011).

Die Gruppe „Vaskuläre Demenz“ schloss ausschließlich Patienten mit der Diagnose vaskulärer Demenz ein, welche neben der ICD-10 und den allgemeinen Demenzkriterien auf den Kriterien des "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) und der "Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences" (AIREN) basierte (Román et al. 1993).

Nach diesen Kriterien kann die Diagnose einer vaskulären Demenz als wahrscheinlich angesehen werden, wenn zusätzlich zu den allgemeinen Demenzkriterien zentrale fokalneurologische Merkmale mit oder ohne Schlaganfall in der Krankheitsgeschichte und Hinweise für ausschlaggebende vaskuläre Läsionen im Gehirn im CT oder MRT zu finden sind (Román et al. 1993). Des Weiteren müssen die dementiellen Symptome entweder innerhalb von maximal drei Monaten nach einem Schlaganfall aufgetreten sein oder ein schlagartiger Abfall kognitiver Fähigkeiten bestehen oder eine fluktuierende, aber

progressive Verschlechterung der kognitiven Beeinträchtigungen auftreten (Román et al. 1993).

Die Gruppe „Gemischte Demenz“ bestand nur aus Patienten mit der Diagnose der gemischten Demenz, welche innerhalb dieser Studie nur bei Vorliegen einer Kombination aus Kriterien für die Alzheimer-Demenz und Kriterien für die vaskuläre Demenz getroffen wurde.

Die Gruppe „andere neurodegenerative Erkrankungen“ schloss alle Patienten ein, welche zwar neurodegenerative Veränderungen zeigen, aber nicht zwangsläufig die allgemeinen Kriterien für einen Demenz erfüllen und nicht den Gruppen AD, CVD oder MD zugeordnet werden können. So wurden in diese Gruppe zum Beispiel Patienten mit einer leichten kognitiven Störung, einer frontotemporalen Demenz, einer Demenz bei Morbus Parkinson oder einer Lewy-Body-Demenz inkludiert.

Die Gruppe „nicht-neurodegenerative Erkrankungen“ umfasste alle Patienten, die weder die allgemeinen Demenzkriterien erfüllen noch neurodegenerative Veränderungen zeigen. Diese Gruppe wurde somit überwiegend durch andere psychiatrische Erkrankungen und Diagnosen, wie zum Beispiel der Depression, repräsentiert.

2.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE DIAGNOSTIK

Zur neuropsychologischen Diagnostik wurde die deutschsprachige CERAD-Plus Batterie genutzt, welche aus 15 Tests besteht: Semantische Flüssigkeit, Boston Naming Test (BNT), Mini Mental Status Test (MMST), Wortliste Lernen, Figuren Abzeichnen, Wortliste Abrufen, Wortliste Intrusionen, Figuren Abrufen, Trail Making Test A (TMT A), Trail Making Test B (TMT B) und Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter).

Alle Ergebnisse wurden mittels der Excel-Tabelle der Memory Clinic Basel bezüglich Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren korrigiert, und die entsprechenden z-Werte zu den jeweiligen Ergebnissen wurden berechnet. Des Weiteren wurde der TMT A/B Score ermittelt, welcher insbesondere die exekutiven Funktionen ohne Beeinflussung der visuellen Wahrnehmung oder des Arbeitsgedächtnisses darstellt (Sánchez-Cubillo et al. 2009).

Der CERAD Total Score wurde durch die Addition der Ergebnisse von 6 Tests der CERAD-Batterie berechnet: Semantische Flüssigkeit, BNT, Wortliste lernen, Figuren abzeichnen, Wortliste abrufen und Diskriminabilität (Chandler et al. 2005). Der CERAD Total z-Score, welcher den CERAD Total Score korrigiert für das Geschlecht, das Alter und die Ausbildungsjahre widerspiegelt, kann Tabellen von Chandler et al. 2005 entnommen werden. Eine weitere Tabelle von Chandler et al. 2005 steht ebenfalls für den T-Score zur

Verfügung, welcher eine normative Beschreibung des CERAD Total z-Scores darstellt (Chandler et al. 2005).

In diesem Zusammenhang wurden zwei Patienten aufgrund fehlender demographischer Daten ausgeschlossen.

Da die Depression, wie bereits beschrieben, sowohl eine relevante Differentialdiagnose als auch Komorbidität der Demenz darstellt (Deuschl and Maier 2016; Leyhe et al. 2017), wurde unabhängig von den Fragestellungen dieser Studie und zusätzlich zur der neuropsychologischen Testung mittels der CERAD-Batterie bei den Patienten im klinischen Diagnoseprozess eine Evaluation zur Erfassung depressiver Symptome durchgeführt.

Hierzu wurde die verkürzte Version der Geriatrischen Depressionsskala mit 15 Items verwendet (Yesavage and Sheikh 2008) (s. Abb. 3).

Abbildung 2. Deutsche Version der gekürzten (15-Items) Geriatrischen Depressionsskala.

FRAGEN	JA	NEIN
1. Sind Sie im Wesentlichen mit Ihrem Leben zufrieden?		
2. Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben?		
3. Haben Sie das Gefühl, dass Ihr Leben leer ist?		
4. Sind Sie oft gelangweilt?		
5. Haben Sie meistens gute Laune?		
6. Sind Sie besorgt darüber, dass Ihnen etwas Schlimmes zustoßen wird?		
7. Fühlen Sie sich die meiste Zeit glücklich?		
8. Fühlen Sie sich oft hilflos?		
9. Ziehen Sie es vor, Zuhause zu bleiben, anstatt auszugehen und sich mit Neuem zu beschäftigen?		
10. Haben Sie den Eindruck, mit dem Gedächtnis in letzter Zeit mehr als sonst Probleme zu haben?		
11. Finden Sie es schön, jetzt in dieser Zeit zu leben?		
12. Fühlen Sie sich, so wie Sie im Augenblick sind, wertlos?		
13. Fühlen Sie sich voller Energie?		
14. Haben Sie das Gefühl, dass Ihre Situation hoffnungslos ist?		
15. Haben Sie den Eindruck, dass es den meisten Menschen besser geht als Ihnen?		

2.4 MRT DIAGNOSTIK

Alle Patienten erhielten eine magnetresonanztomographische Untersuchung mit dem identischen Scanner (3 Tesla Siemens Skyra), welcher ebenfalls die Erstellung eines „fluid attenuated inversion recovery“ (FLAIR) Bildes inkludiert (Repetitionszeit (TR) = 5000 ms, Echozeit (TE) = ~390 ms, Inversionszeit (TI) = 1800 ms, Anregungswinkel = 120°, Voxelgröße = 0.97 × 0.97 × 1 mm). Grund hierfür ist die Unterdrückung von freier Flüssigkeit (wie zum Beispiel Liquor) in dieser Darstellung und die somit sensitivere Bildgebung der Läsionen, die sich insbesondere in der Nähe von Ventrikeln befinden.

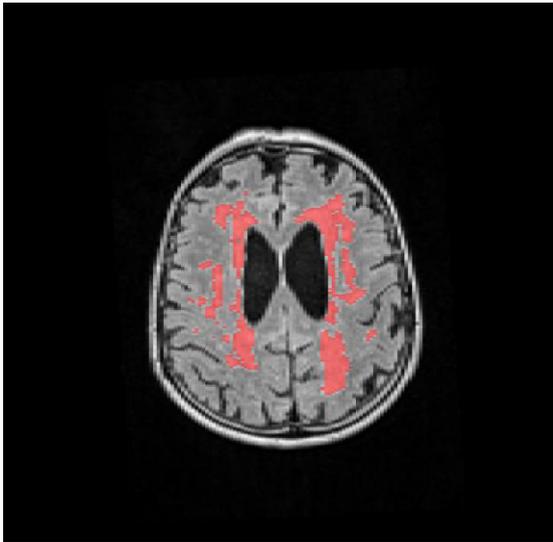
Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte durch ein automatisiertes Computerprogramm und somit unabhängig von den klinischen Charakteristika der Patienten. Die automatisierte Segmentierung der Marklagerläsionen in den FLAIR Bildern wurde mittels der Biometrica MS analysis platform (version 2.1, jung diagnostics GmbH, Hamburg, Germany) durchgeführt.

Basierend auf der automatisierten Segmentierung der Marklagerläsionen wurde sowohl das Gesamtvolumen der Marklagerläsionen (TV-WMH) durch Addition aller Volumina von Marklagerläsionen im Gehirn, als auch der „confluency sum score“ (COSU) wie von Lange et al. beschrieben, berechnet (Lange et al. 2016). Für die automatisierte Berechnung der Volumina von Marklagerläsionen und des COSU sind Beispiele in der Bildgebung in Abbildung 3 dargestellt.

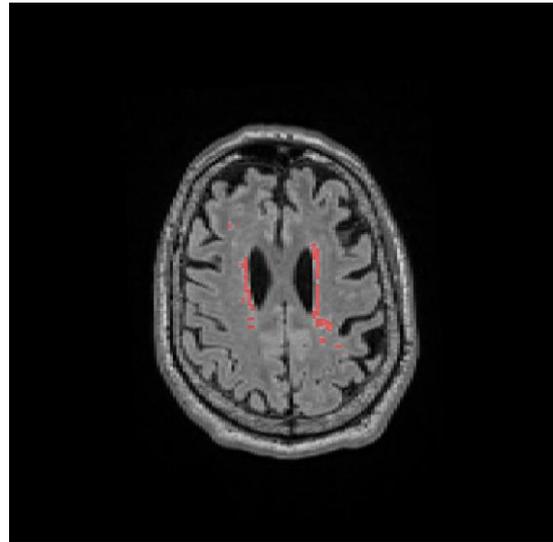
Die Erfassung des COSU ergab sich nach Lange et. al. folgenderweise (Lange et al. 2016): Zusammenfassend wurde bei der Kalkulation des COSU rechnergestützt die Oberfläche und das Volumen jeder Marklagerläsion durch die Auszählung von Voxeln in einer binären Karte der Marklagerläsionen gewonnen. Im Folgenden wurde dann für jede Läsion mit einer Größe > 100 Voxel die Konfluenz kalkuliert, da ab diesem Wert die unperfekte und gegebenenfalls durch die Voxel bedingte eckige Darstellung einer Struktur in einem MRT-Bild für die Konfluenz vernachlässigt werden kann. Die Konfluenz wurde nachfolgend so skaliert, dass der Wert 0 einen Kreis darstellt und Werte > 0 Läsionen mit einer anderen Form als der eines Kreises repräsentieren. Zur Berechnung des COSU wurden dann die Konfluenzen aller Läsionen innerhalb des Gehirns eines Patienten addiert. Der COSU wird also größer als 0, wenn zwei oder mehr kreisförmige Läsionen konfluieren und eine nicht-kreisförmige Läsion bilden. Somit erhöht sich der COSU mit der Anzahl an konfluierenden kreisförmigen Läsionen, ebenso wie mit der Unregelmäßigkeit der Form der entstehenden Läsionen. Des Weiteren vergrößert sich der COSU, wenn die Form einer Läsion während deren Wachstums unregelmäßiger wird (Lange et al. 2016).

Der Unterschied zwischen den Gesamtvolumina der Marklagerläsionen und dem Ausmaß des COSU kann den vier Beispielen der FLAIR-Sequenzen in Abbildung 3 entnommen werden.

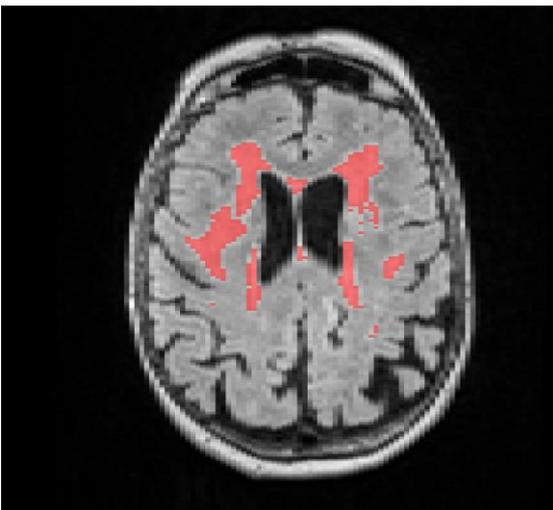
Abbildung 3. Darstellung des Unterschieds zwischen einem hohen gesamten Volumen von Marklagerläsionen und einem hohen COSU-Score.



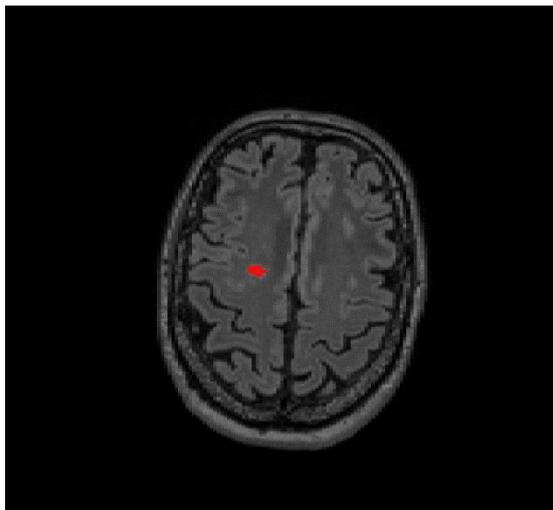
a) Patient mit einem höheren gesamten Volumen der Marklagerläsionen (rot markiert) von 85.97 ml und einem geringeren COSU von 15.86



b) Patient mit einem geringeren gesamten Volumen der Marklagerläsionen (rot markiert) von 6.48 ml und einem höheren COSU von 26.14



c) Patient mit einem höheren gesamten Volumen der Marklagerläsionen (rot markiert) von 25.89 ml und einem höheren COSU von 27.44



d) Patient mit einem geringeren gesamten Volumen der Marklagerläsionen (rot markiert) von 1.04 ml und einem geringeren COSU von 1.66

Die Formeln für die Berechnung des Gesamtvolumens der Marklagerläsionen und des COSU nach Lange et al. (Lange et al. 2016) sind der Abbildung 4 zu entnehmen.

Abbildung 4. Mathematische Formeln zur Berechnung des TV-WMH (Gesamtvolumens der Marklagerläsionen) und des COSU nach Lange et al. 2016.

$$\text{Gesamtvolumen} = \sum_i^N V_i \quad \text{COSU} = \sum_i^N \text{Konfluenz } i$$

$$\text{Konfluenz } i = \sqrt[3]{\frac{1}{36\pi} \frac{\text{Fläche}^{\frac{3}{i}}}{\text{Volumen}^{\frac{2}{i}}}} - 1$$

a) Formel zur Berechnung des TV-WMH (Gesamtvolumen der Marklagerläsionen):
Summe der Volumina (Voxel-Anzahl multipliziert mit dem Voxel-Volumen) aller Läsionen

b) Formel zur Berechnung des COSU (confluency sum score):
Summe der Konfluenz (abhängig von der Fläche und dem Volumen einer Läsion) aller Läsionen

Aus dem ursprünglichen Datensatz mussten insgesamt 59 Patienten ausgeschlossen werden: 4 aufgrund schlechter Bildqualität, 14 wegen fehlender FLAIR Bilder, 3 durch beschädigte Bilder und 38 aufgrund des Fehlens von Marklagerläsionen, wodurch die Berechnung des COSU ausgeschlossen ist.

2.5 CHA2DS2-VASc-SCORE

Der CHA2DS2-VASc-Score wurde auf Basis der anamnestischen und diagnostischen Informationen für jeden Patienten erstellt. Er ergab sich, wie durch Lip et al. (Lip et al. 2010) beschrieben, durch Addition der Punkte für Geschlecht (männlich = 0 Punkte, weiblich = 1 Punkt), Alter (< 65 Jahre = 0 Punkte, 65 – 74 Jahre = 1 Punkt, ≥ 75 Jahre = 2 Punkte) sowie Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus (1 Punkt), einer Herzinsuffizienz (1 Punkt), eines Diabetes mellitus (1 Punkt), oder eines stattgefundenen Schlaganfalls, einer TIA oder Thromboembolie (2 Punkte) und einer vaskulären Vorerkrankung (z. B. Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, etc.) (1 Punkt) in der Krankengeschichte (Lip et al. 2010; Wiczorek et al. 2016).

2.6 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics 25 durchgeführt. Dabei wurde aufgrund der eher kleinen Population der diagnostischen Untergruppen ein Signifikanzniveau von 5% ($p = < 0.05$) verwendet.

Zur Evaluation des COSU in diesem Patientenkollektiv wurde der nicht-parametrische Spearman Test angewandt. Des Weiteren wurden die Ergebnisse analog zu Lange et al. mit Hilfe der partiellen Korrelationsanalyse separat für kognitive Fähigkeiten (quantifiziert durch den MMST) und den zeitlichen Abstand zwischen der neuropsychologischen Testung und der MRT-Untersuchung (in Tagen) korrigiert. Dabei wurden wie bei Lange et al. nur Patienten mit einem Marklagerläsionsvolumen $\geq 13.5\text{ml}$ eingeschlossen (Lange et al. 2016).

Für die explorative Datenanalyse wurde ebenfalls der nicht-parametrische Spearman Test verwendet, um die Voraussetzung von intervallskalierten Daten zu umgehen und fälschliche Korrelationen durch Ausreißer bei Durchführung des Pearson Tests zu vermeiden. Außerdem wurde, wie zuvor auch, eine partielle Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei dieser Auswertung wurden beide Variablen (kognitive Fähigkeiten und der zeitliche Abstand zwischen den Untersuchungen) kombiniert, da auch beide Faktoren bei einem Patienten einen kumulierenden Einfluss haben könnten.

In diesem Kollektiv wurden ebenfalls Patienten mit einem Gesamtvolumen der Marklagerläsionen $< 13.5\text{ml}$ eingeschlossen, da aufgrund einer fehlenden visuellen Bewertung der Marklagerläsionen in den MRT-Bildern keine Einteilung in Schweregrade vorgenommen und somit kein Grenzwert für schwerwiegendere Volumina bestimmt werden konnte.

Um relevante Unterschiede zwischen den diagnostischen Untergruppen aufzuzeigen, wurde zunächst der Levene Test zur Beurteilung der Varianzhomogenität verwendet.

Bei Variablen mit Varianzhomogenität kam folglich die einfaktorielle ANOVA (analysis of variance) zum Einsatz. Zu diesen Variablen zählten das Alter, der GDS, der Uhrentest, der CERAD Total Score, der CERAD Total z-Score, der T-Score, die semantische Flüssigkeit, der Boston Naming Test, Wortliste Lernen/Abrufen/Intrusionen/Savings, Diskriminabilität, Figuren abzeichnen/Savings, Phonematische Flüssigkeit, TMT A, TMT A/B, der CHA2DS-VASc-Score und der COSU.

Bei Variablen ohne Varianzhomogenität fand die Welch-ANOVA Anwendung. Zu diesen Variablen gehörten der MMST, der zeitliche Abstand in Tagen zwischen neuropsychologischer Testung und MRT, Figuren Abrufen, TMT B und Gesamtvolumen der Marklagerläsionen.

Aufgrund der weit verbreiteten Verwendung wurde die post-hoc Analyse mittels des Tukey Tests für mit ANOVA ausgewertete Variablen und des Games-Howell Tests für Variablen des Welch-Tests durchgeführt.

Des Weiteren wurden ordinale Variablen (Alter) mit Hilfe des Kruskal-Wallis Test und Dunn-Bonferroni post-hoc Test ausgewertet und nominale Variablen (Geschlecht) durch den Chi-Quadrat Test.

Um Cut-Off-Werte zur Unterscheidung zwischen den diagnostischen Untergruppen ermitteln zu können, wurden ROC-Kurven für den CHA2DS2-VASc-Score, den COSU und das totale Marklagerläsionsvolumen erstellt.

Schlussendlich erfolgte der Versuch einen kombinierten Score aus dem gesamten Volumen der Marklagerläsionsvolumen und des COSU zu entwickeln, welcher gegebenenfalls kognitive Defizite signifikanter darstellen könnte. Hierzu wurden eine Kurvenanpassung und eine nicht-lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA

Von den insgesamt 118 eingeschlossenen Patienten waren 51 Frauen und 67 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 71.97 Jahre mit einer Spanne von 48-88 Jahren.

Die Zahl der Ausbildungsjahre lag im Mittel bei 12.44 Jahren (von 8-21 Jahren), der CHA2DS2-VASc-Score bei 2.82 Punkten (von 0-8 Punkte), die Zeit in Tagen zwischen der CERAD-Testung und MRT-Untersuchung bei 54.5 Tagen (von 0-1728 Tagen) und der Wert der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) bei 5.45 Punkten (von 0 bis 15 Punkten).

Das totale Volumen der Marklagerläsionen (TV-WMH) variierte von 0.43 ml bis 85.9 ml (Durchschnitt = 11.3 ml) und der COSU von 1.7 bis 19.7 (Durchschnitt = 12.3).

Bezüglich der Einteilung in diagnostische Untergruppen nach Lange et al. (Lange et al. 2016) wurden 29 Patienten der Alzheimer-Demenz (AD), 25 Patienten der vaskulären Demenz (CVD), 15 Patienten der gemischten Demenz (MD), 19 Patienten anderen neurodegenerativen Erkrankungen als der Alzheimer Demenz (ON) und 30 Patienten den nicht-neurodegenerativen Erkrankungen (NN) zugeordnet.

Für die Auswertung der CHA2DS2-VASc-Scores wurden außerdem 10 Patienten mit einem vorausgegangenem Schlaganfall (5 Patienten in der Gruppe der vaskulären Demenz) und 5 Patienten mit einem bekannten Vorhofflimmern (3 Patienten in der Gruppe der vaskulären Demenz) identifiziert.

Die detaillierten Patientencharakteristika, auch innerhalb der diagnostischen Untergruppen, können der Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2. Charakteristika des Patientenkollektivs und der diagnostischen Untergruppen im Durchschnitt \pm Standardabweichung.

Charakteristikum	AD (n = 29)	CVD (n = 25)	MD (n = 15)	ON (n = 19)	NN (n = 30)	All (n = 118)
Alter [Jahre]	69.79 \pm 8.15	74.92 \pm 5.63	76.07 \pm 5.69	70.79 \pm 6.65	70.33 \pm 8.13	71.97 \pm 7.46
Geschlecht [Weiblich]	51,72%	36,00%	33,33%	52,63%	42,33%	42,74%
Ausbildungsjahre [Jahre]	12.55 \pm 3.63	12.24 \pm 2.95	11.87 \pm 3.20	12.58 \pm 2.73	12.70 \pm 2.31	12.44 \pm 2.95
Zeit MRT – CERAD [Tage]	22.48 \pm 22.58	130.2 \pm 368.97	27.07 \pm 23.44	59.47 \pm 95.87	33.10 \pm 75.68	54.54 \pm 180.68
GDS	3.59 \pm 2.82	5.91 \pm 4.06	3.38 \pm 2.60	4.25 \pm 2.82	8.73 \pm 4.23	5.45 \pm 4.01
CERAD-PLUS [z-Scores]						
Semantische Flüssigkeit	-1.15 \pm 1.40	-0.81 \pm 1.27	-1.52 \pm 1.09	-1.18 \pm 1.58	-0.49 \pm 1.16	-0.96 \pm 1.33
BNT	-0.57 \pm 1.53	-0.51 \pm 1.62	-0.83 \pm 1.39	-1.06 \pm 1.92	0.01 \pm 1.23	-0.51 \pm 1.54
MMST	-3.59 \pm 1.88	-2.26 \pm 1.83	-3.90 \pm 2.15	-3.65 \pm 2.52	-0.77 \pm 1.11	-2.64 \pm 2.21
Wortliste Lernen	-2.76 \pm 1.41	-2.00 \pm 1.52	-3.36 \pm 1.32	-2.82 \pm 1.91	-1.22 \pm 1.30	-2.28 \pm 1.64
Figuren Abzeichnen	-1.08 \pm 1.55	-1.07 \pm 1.15	-1.23 \pm 1.36	-1.84 \pm 2.10	-0.39 \pm 1.10	-1.04 \pm 1.50
Wortliste Abrufen	-2.80 \pm 1.15	-1.67 \pm 1.20	-2.47 \pm 1.04	-2.02 \pm 1.37	-0.88 \pm 1.08	-1.90 \pm 1.36
Wortliste Savings	-2.87 \pm 1.68	-1.11 \pm 1.65	-1.97 \pm 1.25	-1.39 \pm 1.73	-0.47 \pm 1.55	-1.54 \pm 1.81
Wortliste Wiedererkennen	-1.62 \pm 1.59	-1.09 \pm 1.52	-1.45 \pm 1.68	-1.56 \pm 2.02	-0.37 \pm 1.16	-1.16 \pm 1.63
Figuren Abrufen	-2.82 \pm 1.38	-1.65 \pm 1.16	-2.57 \pm 0.48	-1.98 \pm 0.90	-0.63 \pm 1.29	-1.84 \pm 1.42
Figuren Savings	-2.30 \pm 0.97	-1.32 \pm 1.09	-2.38 \pm 0.44	-1.46 \pm 0.95	0.37 \pm 1.06	-1.47 \pm 1.23
Phonematische Flüssigkeit	-0.57 \pm 1.40	-0.67 \pm 1.05	-1.11 \pm 0.90	-0.58 \pm 1.88	-0.02 \pm 0.99	-0.55 \pm 1.27
TMT A	-0.93 \pm 1.66	-1.06 \pm 1.30	-0.65 \pm 1.60	-1.37 \pm 1.66	-0.42 \pm 1.22	-0.85 \pm 1.49
TMT B	-1.34 \pm 1.52	-1.50 \pm 1.12	-1.76 \pm 0.72	-1.26 \pm 1.34	-0.69 \pm 1.52	-1.23 \pm 1.37
TMT B/A	-0.51 \pm 1.30	-0.62 \pm 1.09	-1.39 \pm 1.26	-0.20 \pm 0.84	-0.37 \pm 1.20	-0.56 \pm 1.20
CERAD Total Scores						
CERAD Total Score	58.71 \pm 14.44	63.62 \pm 14.71	54.38 \pm 12.53	56.19 \pm 24.95	74.55 \pm 10.55	63.08 \pm 16.88
CERAD Total z-Score	71.50 \pm 15.55	77.88 \pm 14.26	68.85 \pm 11.38	69.50 \pm 24.14	88.03 \pm 11.08	76.75 \pm 16.88
T-Score	29.75 \pm 14.48	36.42 \pm 13.78	24.31 \pm 13.62	30.25 \pm 18.00	47.07 \pm 12.58	35.31 \pm 16.16
WMH						
Totales Volumen	3.47 \pm 3.76	18.30 \pm 19.99	26.19 \pm 23.17	8.84 \pm 14.77	7.11 \pm 11.28	11.29 \pm 16.56
COSU	9.01 \pm 5.56	14.66 \pm 7.00	19.94 \pm 5.51	11.42 \pm 6.71	10.43 \pm 6.70	12.34 \pm 7.18
CHA2DS2-VASc-Score	2.17 \pm 1.42	3.92 \pm 1.82	3.40 \pm 1.24	2.26 \pm 1.33	2.60 \pm 1.43	2.82 \pm 1.61

AD Alzheimer Demenz, CVD Vaskuläre Demenz, MD Gemischte Demenz, ON andere neurodegenerative Erkrankung als Alzheimer Demenz, NN nicht-neurodegenerative Erkrankung, GDS Geriatrische Depressionsskala, BNT Boston Naming Test, MMST Minimal Mental Status Test, TMT Trail Making Test, WMH Marklagerläsionen, COSU confluency sum score, CHA2DS2-VASc-Score siehe Abschnitt 1.3.6.1 und 2.5

3.2 GRUPPENUNTERSCHIEDE

Bei der Auswertung von signifikanten Unterschieden zwischen den diagnostischen Untergruppen konnten keinerlei Abweichungen des Alters, des Geschlechts, der Ausbildungsjahre, der Zeitspanne zwischen der CERAD-Testung und MRT-Untersuchung, der CERAD-Tests semantische Flüssigkeit, Boston Naming Tests, phonematische Flüssigkeit, TMT A, TMT B und TMT B/A sowie der Erkrankung an arterieller Hypertension, Diabetes mellitus oder einer Herzinsuffizienz zwischen den einzelnen Gruppen ermittelt werden.

Allerdings unterschied sich die Gruppe NN signifikant von der Gruppe AD und MD in Bezug auf die CERAD – Tests Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen und Wortliste Savings, Figuren Abrufen und Figuren Savings, MMST, sowie den CERAD Total Score, CERAD Total z-Score und T-Score. Diese Variablen differenzierten zusätzlich signifikant zwischen der Gruppe NN und ON außer für den Test Wortliste Lernen. Des Weiteren unterschied sich die Gruppe NN in Figuren Abrufen Savings und MMST signifikant von der Gruppe CVD. Mittels der GDS konnte die Gruppe NN zusätzlich von allen anderen Untergruppen differenziert werden.

Außerdem ließ sich die Gruppe MD signifikant von der Gruppe AD in Bezug auf das totale Marklagerläsionsvolumen abgrenzen und von den Gruppen AD, NN und ON bezüglich des COSU.

Die Gruppe CVD differierte signifikant von der Gruppe AD hinsichtlich Wortliste Abrufen, Wortliste Savings und Figuren Savings. Dieser Unterschied war ebenfalls für das totale Marklagerläsionsvolumen ($p < 0.01$) und den COSU ($p < 0.01$) als abhängige Variablen gegeben. Unter Verwendung des CHA2DS2-VASc-Scores als einzige unabhängige Variable konnte außerdem eine Differenzierung zwischen der Gruppe CVD und den Gruppen AD, ON und NN gefunden werden.

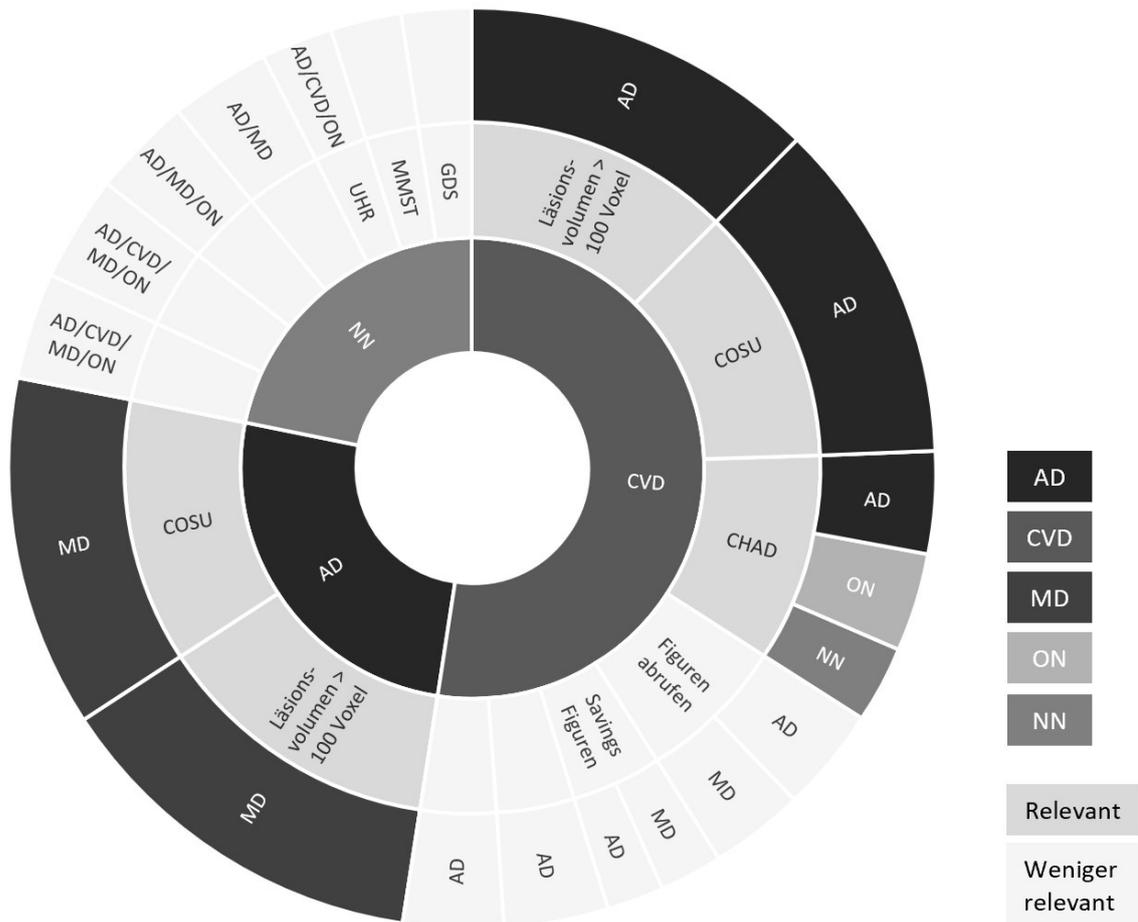
Detaillierte Angaben hinsichtlich der Unterschiede zwischen den diagnostischen Untergruppen sind in Tabelle 3 und Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 3. Signifikante Unterschiede zwischen den diagnostischen Untergruppen.

Charakteristikum	NN – AD	NN – CVD	NN – MD	NN – ON	CVD – AD	CVD – MD	CVD – ON	CVD – NN	MD – AD	MD – ON	MD – NN
Alter [Jahre]	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Geschlecht [Weiblich]	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ausbildungsjahre [Jahre]	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Zeit MRT - CERAD [Tage]	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
GDS	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
CERAD-plus [z-Scores]											
Semantische Flüssigkeit	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
BNT	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
MMST	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Wortliste Lernen	*	ns	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Figuren Abzeichnen	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Wortliste Abrufen	*	ns	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Wortliste Savings	*	ns	*	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Wortliste Wiedererkennen	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Figuren Abrufen	*	*	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Figuren Savings	ns	ns	ns	ns	*	*	ns	ns	ns	ns	ns
Phonematische Flüssigkeit	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TMT A	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TMT B	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
TMT B/A	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
CERAD Total Scores											
CERAD Total Score	*	ns	*	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
CERAD Total z-Score	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
T-Score	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
WMH											
Totales Volumen	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	*
COSU	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	*	*	*
CHA2DS2-VASc-Score	ns	ns	ns	ns	*	ns	*	*	ns	ns	ns

AD Alzheimer Demenz, CVD Vaskuläre Demenz, MD Gemischte Demenz, ON andere neurodegenerative Erkrankung als Alzheimer Demenz, NN nicht-neurodegenerative Erkrankung, BNT Boston Naming Test, MMST Minimal Mental Status Test, TMT Trail Making Test, WMH Marklagerläsionen, COSU confluency sum score, CHA2DS2-VASc-Score siehe Abschnitt 1.3.6.1 und 2.5, * signifikant (p < 0.05), ns = nicht signifikant

Abbildung 5. Schematische Darstellung der signifikanten Unterschiede (Mittlere Differenz) zwischen den diagnostischen Untergruppen.

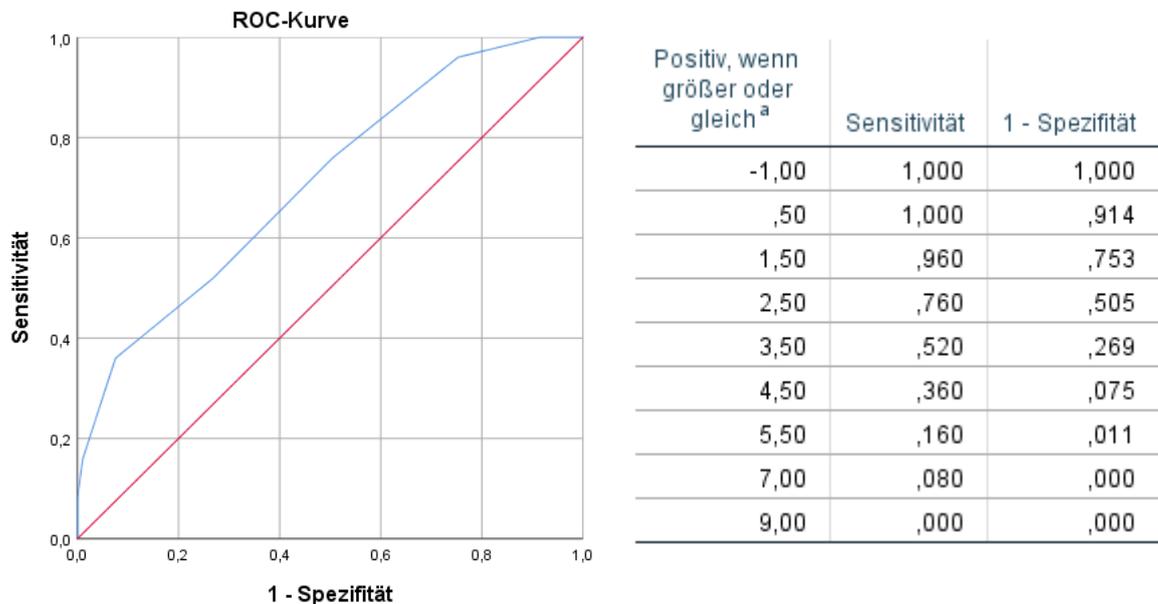


AD Alzheimer Demenz, CVD Vaskuläre Demenz, MD Gemischte Demenz, ON andere neurodegenerative Erkrankung als Alzheimer Demenz, NN nicht-neurodegenerative Erkrankung, COSU confluency sum score, CHAD CHA2DS2-VASc-Score siehe Abschnitt 1.3.6.1 und 2.5, GDS Geriatric Depression Scale, Mini Mental Status Test, UHR Uhrentest

Aufgrund der guten Abgrenzbarkeit der Gruppe der vaskulären Demenz im Vergleich mit den anderen diagnostischen Untergruppen durch den CHA2DS2-VASc-Score wurde mittels einer ROC-Kurve ein optimaler Cut-Off von ≥ 4.5 (asymptotische Signifikanz = 0.001) zur Unterscheidung der Gruppe CVD von den Gruppen AD, ON und NN ermittelt. Es handelte sich dabei um eine Spezifität von 93.5% mit einer Sensitivität von 36%. Die ROC-Kurve mit den Koordinaten und Ergebnissen für Sensitivität und Spezifität ist in Abbildung 6 dargestellt.

Eine ROC-Kurve bezüglich der Unterscheidung der Gruppen mittels des totalen Marklagerläsionsvolumen oder des COSU erbrachte schlussendlich keine signifikanten Ergebnisse.

Abbildung 6. ROC-Kurve für den CHA2DS2-VASc-Score (blau) mit Koordinaten.



ROC-Kurve für den CHA2DS2-VASc-Score (blau) sowie Cut-Off Werte mit den jeweiligen Angaben zur Sensitivität und Spezifität

3.3 KORRELATIONSANALYSE

Bei der Evaluation des COSU in diesem Kollektiv wurde eine signifikante Korrelation ($\rho = -0.447^*$, $p = 0.029$) zwischen dem TMT A und dem COSU bei Patienten mit Marklagerläsionen ≥ 13.5 ml ($n = 26$) gefunden.

Diese Ergebnisse verbleiben allerdings nach der partiellen Korrelationsanalyse hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten (MMST) und des Zeitraums zwischen CERAD-Testung und MRT-Untersuchung in Tagen nicht signifikant. Eine Korrelation zwischen dem COSU und TMT B, MMST und semantische Flüssigkeit konnte entgegen der Ergebnisse von Lange et al. nicht reproduziert werden.

Außerdem konnte, wie bei Lange et al., keine Assoziation zwischen dem totalen Marklagerläsionsvolumen und TMT A festgestellt werden (Lange et al. 2016).

Ausführliche Ergebnisse können der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4. Ergebnisse des nicht-parametrischen Spearman Tests und der partiellen Korrelationsanalyse der CERAD-Plus Variablen [z-scores] und des gesamten Marklagerläsionsvolumen oder COSU bei Patienten mit einem Marklagerläsionsvolumen ≥ 13.5 ml.

	Nicht-parametrischer Spearman Test	
CERAD-plus [z-Scores]	TV-WMH [ml] (p-value)	COSU (p-value)
Semantische Flüssigkeit	-0.329 (0.101)	0.231 (0.257)
MMST	0.110 (0.594)	-0.074 (0.719)
TMT-A	0.009 (0.968)	-0.447* (0.029)
TMT-B	-0.050 (0.821)	-0.360 (0.091)

	Partielle Korrelationsanalyse (1. MMST und 2. Zeit MRT-CERAD)	
CERAD-plus [z-Scores]	TV-WMH [ml] (p-value)	COSU (p-value)
Semantische Flüssigkeit	1. -0.338 (0.124)	1. 0.094 (0.677)
	2. -0.401 (0.064)	2. 0.090 (0.691)
MMST	-----	-----
TMT-A	1. 0.076 (0.736)	1. -0.414 (0.056)
	2. -0.126 (0.575)	2. -0.293 (0.185)
TMT-B	1. -0.133 (0.556)	1. -0.319(0.148)
	2. -0.050 (0.825)	2. -0.279 (0.209)

Der Wert ist der Spearman Korrelationskoeffizient ρ .

MMST Minimal Mental Status Test, TMT Trail Making Test, TV-WMH Gesamtvolumen der Marklagerläsionen, COSU confluency sum score

3.4 EXPLORATIVE DATENANALYSE

Alle Ergebnisse der explorativen Datenanalyse sind in Tabelle 5 zusammengefasst. In dieser Datenanalyse wurden alle Patienten unabhängig des Gesamtvolumens der Marklagerläsionen (TV-WMH), also auch Probanden mit Volumina < 13.5 ml, eingeschlossen ($n = 118$).

Im Rahmen dieser Auswertung war der COSU signifikant mit den Tests Wortliste Lernen und TMT B/A, sowie dem CERAD Total Score und CHA2DS2-VASc-Score assoziiert ($\rho = 0.327$, $p = 0.000$). Des Weiteren ergab sich eine moderate, aber dennoch signifikante Korrelation zwischen dem COSU und der phonematischen Flüssigkeit, TMT B, CERAD Total z-Score und T-Score.

Marklagerläsionen, dargestellt durch das totale Marklagerläsionsvolumen, erwiesen eine signifikante Assoziation mit dem CHA2DS2-VASc-Score ($\rho = 0.375$, $p = 0.000$). Außerdem war eine signifikante Korrelation mit den Tests Wortliste Lernen, TMT B, TMT B/A und dem CERAD Total Score, CERAD Total z-Score und T-Score zu finden.

Der CHA2DS2-VASc-Score korrelierte zusätzlich mit dem Test Figuren Abrufen ($\rho = 0.315$, $p = 0.001$) und insbesondere mit dem Test Wortliste Lernen ($\rho = 0.239$, $p = 0.010$). Zusätzlich konnte eine Assoziation der Geriatrischen Depressionsskala (GDS) mit CERAD Total Score ($\rho = 0.226$, $p = 0.022$), CERAD Total z-Score ($\rho = 0.209$, $p = 0.033$) und T-Score ($\rho = 0.216$, $p = 0.028$) detektiert werden.

Hinzufügend wurde eine partielle Korrelationsanalyse bezüglich der kognitiven Fähigkeiten (MMST) und des Zeitraums zwischen der CERAD-Testung und der MRT-Untersuchung in Tagen durchgeführt.

Hinsichtlich dieser Auswertung wurden eine signifikante Korrelation zwischen dem COSU und dem Quotienten TMT B/A ($\rho = -0.263$, $p = 0.008$), sowie dem CHA2DS2-VASc-Score ($\rho = 0.351$, $p = 0.000$) gefunden. Eine Assoziation ergab sich zwischen dem COSU und TMT B ($\rho = -0.246$, $p = 0.013$) und dem COSU und T-Score ($\rho = -0.199$, $p = 0.045$).

Bezüglich des totalen Marklagerläsionsvolumens konnte eine signifikante Assoziation mit dem Test TMT B und T-Score hergestellt werden und eine signifikante Korrelation mit dem Test TMT B/A, dem CHA2DS2-VASc-Score und CERAD Total Score und CERAD Total z-Score gefunden werden.

Des Weiteren verblieben die Assoziationen zwischen dem CHA2DS2-VASc-Score und Figuren Abzeichnen sowie Figuren Savings signifikant und es konnte eine neue Korrelation mit dem CERAD Total Score herausgestellt werden.

Die Assoziationen der GDS mit dem CERAD Total Score, CERAD Total z-Score und T-Score verblieben nicht signifikant.

Eine nicht-lineare Regressionsanalyse zur Erstellung eines kombinierten Scores aus dem totalen Marklagerläsionsvolumens und dem COSU erbrachte keine signifikanten Ergebnisse (Koeffizient = 0.045). Des Weiteren konnte keine signifikante Korrelation mit der Formel der nicht-linearen Regressionsanalyse zwischen dem kombinierten Score und neuropsychologischen Variablen hergestellt werden.

Tabelle 5. Ergebnisse der explorativen Datenanalyse in Bezug auf die CERAD-PLUS Tests [z-Scores], totales Marklagerläsionsvolumen [TV-WMH], COSU oder CHA2DS2-VASc-Score mittels des nicht-parametrischen Spearman-Test und der partiellen Korrelationsanalyse hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten und Zeitdifferenz zwischen CERAD-Testung und MRT-Untersuchung in Tagen.

CERAD-PLUS [z-Scores]	Nicht-parametrische Spearman Analyse			Partielle Korrelationsanalyse		
	TV-WMH [ml] (p-value)	COSU (p-value)	CHA2DS2-VASc- Score (p-value)	TV-WMH [ml] (p-value)	COSU (p-value)	CHA2DS2-VASc- Score (p-value)
Semantische Flüssigkeit	-0.080 (0.396)	-0.087 (0.352)	0.011 (0.907)	-0.204* (0.047)	-0.100 (0.332)	-0.16 (0.874)
BNT	-0.020 (0.834)	0.005 (0.957)	-0.039 (0.685)	0.001 (0.993)	0.082 (0.428)	0.159 (0.121)
MMST	-0.084 (0.369)	-0.172 (0.063)	0.016 (0.859)	----	----	----
Wortliste Lernen	-0.239* (0.010)	-0.254** (0.006)	0.039 (0.683)	-0.132 (0.187)	-0.173 (0.082)	-0.035 (0.727)
Figuren Abzeichnen	-0.097 (0.301)	-0.071 (0.450)	0.034 (0.719)	-0.067 (0.517)	0.004 (0.973)	0.115 (0.265)
Wortliste Abrufen	-0.146 (0.119)	-0.177 (0.058)	0.035 (0.710)	-0.132 (0.199)	-0.066 (0.522)	0.135 (0.190)
Wortliste Savings	-0.071 (0.455)	-0.099 (0.295)	0.085 (0.371)	-0.030 (0.768)	0.062 (0.546)	0.054 (0.603)
Wortliste Wiedererkennen	-0.179 (=0.058)	-0.167 (0.077)	-0.110 (0.247)	-0.116 (0.261)	-0.060 (0.564)	-0.88 (0.396)
Figuren Abrufen	-0.007 (0.942)	-0.073 (0.440)	0.315** (0.001)	-0.004 (0.971)	0.027 (0.791)	0.394** (0.000)
Figuren Savings	-0.038 (0.689)	-0.108 (0.255)	0.208* (0.027)	-0.025 (0.806)	-0.014 (0.887)	0.257** (0.009)
Phonematische Flüssigkeit	-0.175 (0.153)	-0.252* (0.038)	-0.083 (0.498)	-0.201 (0.157)	-0.168 (0.240)	-0.179 (0.208)
TMT A	-0.096 (0.318)	-0.083 (0.387)	0.160 (0.096)	-0.166 (0.105)	-0.38 (0.712)	0.67 (0.517)
TMT B	-0.205* (0.034)	-0.232* (0.016)	0.202* (0.037)	-0.295** (0.003)	-0.246* (0.013)	0.121 (0.226)
TMT B/A	-0.226* (0.019)	-0.268** (0.005)	-0.058 (0.553)	-0.199* (0.045)	-0.263** (0.008)	-0.071 (0.477)
CERAD Total Score	-0.219* (0.022)	-0.248** (0.009)	-0.102 (0.288)	-0.220* (0.027)	-0.191 (0.055)	-0.295** (0.003)
CERAD Total z-Score	-0.217* (0.022)	-0.242** (0.011)	-0.017 (0.860)	-0.209* (0.035)	-0.144 (0.148)	-0.122 (0.223)
CERAD Total T-Score	-0.219* (0.021)	-0.245** (0.010)	-0.022 (0.822)	-0.258** (0.009)	-0.199* (0.045)	-0.140 (0.161)
CHA2DS2-VASc-Score	-0.375** (0.000)	-0.327** (0.000)	1.00	0.242* (0.014)	0.351** (0.000)	1.00

Der Wert ist der Spearman Korrelationskoeffizient rho.

BNT Boston Naming Test, MMST Minimal Mental Status Test, TMT Trail Making Test, TV-WMH Gesamtvolumen der Marklagerläsionen, COSU confluency sum score, CHA2DS2-VASc-Score siehe Abschnitt 1.3.6.1 und 2.5

* Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$, ** Signifikanzniveau $\alpha = 0.01$

4 DISKUSSION

Diese Studie untersuchte die Zusammenhänge zwischen Marklagerläsionen sowie klinischen Risikobewertungen und kognitiven Fähigkeiten bei Kollektiven gerontopsychiatrischer Patienten innerhalb eines stationären Aufenthalts oder ambulanter Behandlung in der Gedächtnisambulanz.

Das erste Ziel dieser Studie war die Validität des „confluency sum score“ (COSU) zu reproduzieren, wie er von Lange et al. 2016 zur Quantifizierung von Marklagerläsionen (insbesondere mit Berücksichtigung der Form-Irregularität) und der Prognostizierung von kognitiven Defiziten bemessen anhand der Variablen der CERAD-Batterie eingeführt wurde (Lange et al. 2016).

Des Weiteren wurde diese Erhebung in der eigenen explorativen Datenanalyse um den Einschluss des CERAD Total Scores erweitert, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass der CERAD Total Score trennschärfer zwischen älteren, aber gesunden Probanden sowie Patienten mit einer leichten kognitiven Störung differenzieren kann als der Mini Mental Status Test oder die Variablen der CERAD Batterie allein (Ehrensperger et al. 2010; Paajanen et al. 2010).

Außerdem wurde der CHA2DS2-VASc-Score mit dem Auftreten von kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht und als ein nützliches Screening-Instrument zur Unterstützung der Unterscheidung zwischen vaskulärer Demenz und anderen pathologischen Ursachen der Demenz im klinischen Alltag eingeführt, wozu bisher keine Forschungsergebnisse – getestet in einer normalen Population – zur Verfügung stehen.

Während Lange et al. 2016 bei Patienten mit einem Gesamtvolumen der Marklagerläsionen (TV-WMH) von ≥ 13.5 ml eine Korrelation zwischen des TV-WMH und der semantischen Flüssigkeit sowie des COSU und der semantischen Flüssigkeit, des MMST, des TMT A und TMT B feststellen konnte (Lange et al. 2016), konnte innerhalb dieser Studie nur eine Korrelation zwischen des TMT-A und des COSU reproduziert werden. Diese Ergebnisse verblieben allerdings nach der partiellen Korrelationsanalyse im Gegensatz zu den Daten von Lange et al. 2016 nicht signifikant, was am wahrscheinlichsten auf die kleine Fallzahl ($n = 25$) und die erhebliche Zeitspanne (0-223 Tage) zwischen der MRT-Untersuchung und der neuropsychologischen Testung zurückzuführen ist.

Weiterhin wurde, einem allumfassenden Ansatz anderer Studien folgend (Chao et al. 2010; La Torre 2012), eine explorative Datenanalyse durchgeführt, in welche auch Patienten mit einem Gesamtvolumen der Marklagerläsionen (TV-WMH) von < 13.5 ml eingeschlossen wurden.

Es wurden diverse Korrelationen für den COSU und das TV-WMH in Bezug zu den jeweiligen Variablen der CERAD-Batterie gefunden (s. Tabelle 5). Vor allem zeigte der COSU eine insgesamt starke und signifikante Korrelation mit den Tests TMT B, TMT B/A, CERAD Total Score, CERAD Total z-Score und T-Score im Gegensatz zu den außerdem ebenfalls bestehenden Korrelationen für das TV-WMH mit diesen Variablen. Dies weist insgesamt darauf hin, dass eine größere Last von Marklagerläsionen (gemessen als Gesamtvolumen durch das TV-MWH oder Irregularität der Form durch den COSU) mit einem größeren kognitiven Defizit verbunden ist.

Allerdings verblieb nach der partiellen Korrelationsanalyse nur die Assoziation des COSU mit dem TMT B/A signifikant, wohingegen für das TV-WMH alle Korrelationen weiterhin signifikant waren (s. Tabelle 5). Dies zeigt an, dass das Gesamtvolumen der Marklagerläsionen (TV-WMH) eine bedeutsamere Messgröße für kognitive Defizite darstellen kann, was auch in verschiedenen anderen Studien dargestellt wurde (Pantoni et al. 2007; Debette and Markus 2010; Chutinet and Rost 2014; Moon et al. 2017; Marshall et al. 2006; van den Berg et al. 2018).

Des Weiteren zeigte der CERAD Total Score eine statistisch signifikante Assoziation mit dem TV-WMH und COSU. Insbesondere der CERAD T-Score korrelierte stark mit dem TV-WMH und COSU, wodurch die Beobachtung des zunehmenden Auftretens von vaskulären Läsionen in verschiedenen Formen von Demenzen unterstützt wird.

Dennoch stellt der TMT B/A Test im Gegensatz zum CERAD Total Score für die vaskuläre Demenz wohl einen sensitiveren und daher wertvolleren Parameter in der frühen Erkennung von Marklagerläsionen dar, da dieser insbesondere die Exekutivfunktion (wie zum Beispiel auch die psychomotorische Geschwindigkeit) ohne Beeinflussung der visuell-perzeptiven Fähigkeiten und des Arbeitsgedächtnisses erhebt (Sánchez-Cubillo et al. 2009). Tatsächlich stellen Einschränkungen der Exekutivfunktionen sogar den stärksten Indikator für einen Verlust der Alltagsfähigkeit der Patienten mit Demenz dar (Farias 2003) und sind tiefgreifend mit vaskulären Schädigungen verbunden (O'Brien et al. 2003; Heinzl et al. 2014; Li et al. 2018).

Eine weitere Erkenntnis dieser Studie, die nicht Teil der Fragestellungen war, ist die statistisch signifikante Assoziation der Geriatrischen Depressionsskala mit dem CERAD Total Score, CERAD Total z-Score und T-Score. Es konnte also auch in diesem Patientenkollektiv bestätigt werden, dass eine höhere Last einer depressiven Symptomatik mit größeren kognitiven Defiziten verbunden ist, was bereits in anderen Studien dargestellt wurde (Roca et al. 2015; Leyhe et al. 2017; Cotrena et al. 2017).

Allerdings verblieben die Assoziationen nach der partiellen Korrelationsanalyse für den Mini Mental Status Test und die Zeitdifferenz in Tagen zwischen der neuropsychologischen

Testung und MRT-Untersuchung nicht signifikant. Dies ist vermutlich vor allem darauf zurückzuführen, dass die Geriatrische Depressionsskala (GDS) in erster Linie zum Screening auf depressive Symptome in geriatrischen Patienten ausgerichtet ist und nicht zur Evaluation einer depressiven Symptomatik bei Patienten mit einer dementiellen Erkrankung, welche in dieser Studie einen Großteil der Probanden ausmachten (n = 88 von 118). So konnte bereits nachgewiesen werden, dass die Geriatrische Depressionsskala zwar für geriatrische Patienten sehr effizient ist, aber bei Demenzerkrankten insbesondere im Gegensatz zur Cornell Depression Demenz Skala an Spezifität verliert (Kørner et al. 2006).

In dieser Studie bestand allerdings zunächst die Intention im klinischen Setting eine Abgrenzung der Depression als Ursache für die kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten vornehmen zu können, weshalb die Geriatrische Depressionsskala verwendet wurde (Yesavage et al. 1982). Diese ist zwar wie bereits beschrieben nicht sehr sensitiv zur Evaluation depressiver Symptome bei Demenzerkrankten, ist jedoch weit verbreitet und validiert für geriatrische Patienten sowie als Selbsteinschätzung einfach und ist mit einem geringen Zeitaufwand anzuwenden (Kørner et al. 2006; Goodarzi et al. 2017; Brink et al. 2008).

Außerdem konnte herausgestellt werden, dass das Gesamtvolumen der Marklagerläsionen (TV-WMH) und der COSU sowie auch andere kognitive Tests sehr nützlich sein können, um zwischen der vaskulären Demenz und anderen pathologischen Entitäten der Demenz zu unterscheiden.

Erwartungsgemäß ließ sich die Gruppe der nicht-neurodegenerativen Erkrankungen von den meisten anderen diagnostischen Untergruppen durch verschiedene neuropsychologische Untertests sowie die Geriatrische Depressionsskala unterscheiden. Bezüglich der schwierigen Unterscheidung in der klinischen Praxis zwischen der Alzheimer-Demenz, vaskulären Demenz und gemischten Demenz ohne invasive Prozeduren (Chui and Ramirez-Gomez 2015) gestaltete sich die Differenzierung anhand der Variablen der CERAD-Batterie problematisch. Zwar ließ sich die AD von der CVD durch Gedächtnistests differenzieren – wie bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Graham et al. 2004; Supprian 2011; Deuschl and Maier 2016) – eine signifikante Unterscheidung anhand weitere kognitiver Bereiche war allerdings nicht möglich. Dies ist vermutlich auch auf die verhältnismäßig kleinen Größen der Diagnosegruppen und der breiten Spanne an kognitiven Leistungen innerhalb der Diagnosegruppen zurückzuführen.

Während die neuropsychologische Untersuchung folglich keinen Hinweis auf Parameter zur Differenzierung der Alzheimer-Demenz, vaskulären Demenz oder gemischten Demenz

liefern konnte, war die Unterscheidung der Gruppen dennoch anhand des Gesamtvolumens der Marklagerläsionen (TV-WMH) und/oder COSU realisierbar.

Schließlich zeigte diese Studie, dass der CHA2DS2-VASc-Score ein wertvolles Screening-Instrument für kognitive Beeinträchtigungen und Demenz auch bei Patienten ohne Vorhofflimmern darstellen kann.

In der Tat korrelierte der CHA2DS2-VASc-Score signifikant mit dem Test Konstruktive Praxis Abrufen und Konstruktive Praxis Savings, dem CERAD Total Score und dem COSU (nach partieller Korrelationsanalyse). Bezüglich Gedächtnistests, welche eigentlich ein starker Indikator für die Alzheimer-Demenz sind, konnte Giorgio et al. 2019 größere Marklagerläsionen entlang der Assoziationswege mit stärkeren Defiziten in psychomotorischer Geschwindigkeit und konstruktiver Praxis in Verbindung bringen (Giorgio et al. 2019).

Zusätzlich, im Rahmen der vorliegenden Ergebnisse, ermöglicht der CHA2DS2-VASc-Score die Differenzierung der vaskulären Demenz von allen anderen ätiologischen Gruppen der Demenz (außer der gemischten Demenz). So stellt ein CHA2DS2-VASc-Score mit einem Cut-Off ≥ 4.5 sogar einen starken Indikator für das Vorliegen einer vaskulär bedingten Demenz bei Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen. Dieser Zusammenhang wurde bislang in dieser Studie zum ersten Mal beschrieben. Zwar ist die Sensitivität mit 36% verhältnismäßig gering, aber durch die Fokussierung auf die Differenzierung der vaskulären Demenz von den anderen Demenzformen im klinischen Alltag – gewährleistet durch eine Spezifität von 93.5% – vernachlässigbar.

Folglich machen erhöhte CHA2DS2-VASc-Scores prophylaktische Behandlungen zur Reduktion der Progression von Marklagerläsionen und kognitiven Defiziten nötig (Ferreira et al. 2017; Richard et al. 2010; Xiong et al. 2014). Allerdings wurde dieses Instrument zur Beurteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren bisher nicht in den diagnostischen Prozess von dementiellen Erkrankungen etabliert und demnach noch nicht in die Leitlinie Demenzen von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aufgenommen (Deuschl and Maier 2016).

Abgesehen von dem beträchtlichen Patientenkollektiv ($n = 118$) mit überwiegend ebenmäßig verteilten Untergruppen, welche ein identisches diagnostisches Prozedere durchlaufen haben (einschließlich derselben neuropsychologischen Testung und MRT-Untersuchung), hat diese Studie auch einige Einschränkungen:

Die meisten Patienten der Gruppe nicht-neurodegenerativer Erkrankungen hatten andere psychiatrische Symptome und damit auch zum Teil schlechtere Ergebnisse in den neuropsychologischen Untersuchungen.

Außerdem war die Gruppe von Patienten mit großen Gesamtvolumina von Marklagerläsionen und großen COSU begrenzt (≥ 13.5 ml, $n = 25$) und die Zeitspanne zwischen der neuropsychologischen Testung und MRT-Untersuchung differierte von 0 bis 1768 Tagen mit einem Mittel von 54.54 Tagen.

Des Weiteren war die Größe der diagnostischen Untergruppen für Gruppenvergleiche eher klein, sodass größere Populationen für präzisere Ergebnisse erforderlich wären.

Hinzuzufügen ist außerdem, da aufgrund fehlender Angaben in den Patientenakten der Probanden das Framingham Stroke Risk Profile (FSRP) nicht erfasst werden konnte, welches eine umfassende Risikoevaluation für zerebrovaskuläre Erkrankungen anhand kardiovaskulärer Risikofaktoren vornimmt und eigentlich nicht auf Patienten mit Vorhofflimmern beschränkt ist. Folglich könnten weitere Untersuchungen mit dem FSRP hilfreich sein, um ein weiteres, weit verbreitetes Instrument zur Prävention kognitiver Beeinträchtigung zu etablieren.

Zusammenfassend kann herausgestellt werden, dass diese Studie den COSU als nicht-invasiven Parameter zur Einschätzung von kognitiven Defiziten sorgfältig untersucht hat. Obwohl das Gesamtvolumen der Marklagerläsionen ebenfalls relevant ist, kann der COSU durch die signifikante Korrelation mit dem TMT B/A Test (und somit dem Indikator für Exekutivfunktionen), durch das Hervorheben der signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Alzheimer-Demenz und der vaskulären Demenz und durch die signifikante Korrelation mit dem CHA2DS2-VASc-Score (nach der partiellen Korrelationsanalyse) als überlegener Biomarker zur Widerspiegelung von allgemeinen vaskulären Schäden des Gehirns in Patienten mit vaskulärer Demenz aufgezeigt werden.

Darüber hinaus hat sich der CHA2DS2-VASc-Score als ein nützliches und praktisches Screening-Instrument zur Einschätzung der Last von Marklagerläsionen (in Volumen oder Irregularität der Form) und zur Differenzierung zwischen der Alzheimer-Demenz und vaskulären Demenz in der alltäglichen klinischen Praxis gezeigt.

Angesichts dieser Ergebnisse sollte der CHA2DS2-VASc-Score als ein zuverlässiges Screening-Instrument weiter untersucht und bestätigt werden sowie innerhalb des regulären Gebrauchs in der Diagnostik dementieller Erkrankungen angewendet werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Da das Altern mit vaskulären Läsionen im Gehirn verbunden ist und die Bevölkerung im Schnitt immer länger lebt, wird die Demenz durch vaskuläre Ursachen einen relevanten Bestandteil der Gesundheitsversorgung einnehmen. Gleichzeitig bleibt die Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen ätiologischen Subtypen der Demenz im klinischen Alltag schwierig. Demzufolge werden die Prävention von kardiovaskulären Risikofaktoren und nicht-invasive Untersuchungsmethoden immer wichtiger werden.

Diese Studie hatte das Ziel, den „confluency sum score“ (COSU) als ein Instrument zur Quantifizierung der Schwere von kognitiven Defiziten (bemessen durch die CERAD-Batterie) zu reevaluieren, die Analyse um den diagnostischen Parameter des CERAD Total Scores zu erweitern, den Wert des COSU und/oder CHA2DS2-VASc-Scores als ein nützliches Screening-Instrument zur Differenzierung zwischen vaskulärer Demenz und anderen Demenzformen zu untersuchen und die Stellung des CHA2DS2-VASc-Score als einen Indikator für kognitive Defizite bei Patienten ohne Vorhofflimmern herauszustellen.

Diese Studie schloss 197 Patienten ein, welche eine neuropsychologische Testung (CERAD-Plus Batterie), MRT-Untersuchung und CHA2DS2-VASc-Score-Evaluation zur diagnostischen Abklärung von Januar 2012 bis Dezember 2016 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhalten haben. In die finale Analyse kamen 118 Patienten.

Die MRT-Untersuchung wurde mittels desselben Scanners durchgeführt und hinsichtlich der klinischen Patientencharakteristika verblindet ausgewertet. In den FLAIR-Bildern wurde die automatisierte Segmentierung und Kalkulation der Volumina der WMH mittels der Biometrica MS analysis platform durchgeführt. Die Konfluenz wurde für alle Läsionen > 100 Voxel berechnet und zur Erstellung des COSU addiert. Die Diagnosen wurden basierend auf den Leitlinien für Demenz der deutschen Gesellschaft für Neurologie getroffen.

In dieser Auswertung korrelierte der COSU signifikant mit dem CHAD2DS2-VASc-Score ($\rho = 0.327$, $p = 0.000$) und TMT B/A ($\rho = -0.268$, $p = 0.005$) und repräsentiert somit effektiv vaskuläre Läsionen im Gehirn. Außerdem zeigten der CERAD Total Score und T-Score eine starke Assoziation mit dem TV-WMH und COSU, weshalb die vermehrte Beobachtung vaskulärer Läsionen in allen Demenzformen bestätigt werden kann. Zusätzlich korrelierte der CHAD2DS2-VASc-Score mit kognitiven Testresultaten und zeigte sich als praktisches Screening-Instrument zur Einschätzung der Last von WMH (Volumen oder Form-Irregularität) und Differenzierung der AD und CVD im klinischen Alltag.

In Anbetracht dieser Ergebnisse sollte der CHAD2DS2-VASc-Score als ein zuverlässiges Screening-Instrument weiter validiert und regelmäßig in der Demenzdiagnostik verwendet werden.

Since aging is associated with vascular changes in the brain and the population is about to become older, dementia due to vascular disease will become a major public health issue. At the same time distinguishing the different subtypes of dementia in clinical practice remains difficult. Therefore, early prevention for cardiovascular risk factors and non-invasive procedures are becoming more important.

This study aimed to review the confluence sum score (COSU) as an instrument to quantify the severity of cognitive decline as measured by the CERAD battery, extend the analysis to the diagnostic parameter of the CERAD Total Score, investigate whether the COSU and/or CHA2DS2-VASc-Score are useful screening tools to distinguish between vascular and other forms of dementia and evaluate the CHA2DS2-VASc-Score as an indicator for cognitive impairment in patients without atrial fibrillation.

The study included 197 subjects, who received a neuropsychological workup (German CERAD-Plus battery), MRI assessment and CHA2DS2-VASc-Score evaluation for diagnostic determination at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf from January 2012 to December 2016. In the final analysis 118 patients were included.

All patients received the identical neuropsychological workup and the MRI scans were performed on the same scanner. The analyses were done blinded to clinical information. Automated segmentation of WMHs on FLAIR images and calculation of the volume of WMHs was performed using the Biometrica MS analysis platform. The confluency was calculated for each lesion with a size of >100 voxel and then summed to obtain the COSU. The diagnoses were based on the new guidelines from the German society of Neurology for dementia.

In this analysis the COSU was found to significantly correlate with the CHAD2DS2-VASc-Score ($\rho = 0.327$, $p = 0.000$) and TMT B/A ($\rho = -0.268$, $p = 0.005$) thus effectively representing vascular brain damage. Additionally, the CERAD Total Score as well as T-Score showed a strong association with the TV-WMH and COSU, why the observation of an increase of vascular lesions in all kinds of dementia can be supported. Furthermore, the CHAD2DS2-VASc-Score correlated with cognitive test measures and has surfaced as a practical screening tool, helping to estimate the burden of WMH load (volume and shape irregularity) and to distinguish between dementia due to AD and CVD in every day clinical practice.

Considering these results, the CHAD2DS2-VASc-Score should be further validated as reliable screening tool and regularly be used for dementia diagnostic.

6 CURRICULUM VITAE

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

7 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Durchführung dieser Studie und der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Klaus Wiedemann für die Überlassung des Themas.

Ebenfalls möchte ich Dr. med. Holger Jahn für die Beratung bezüglich wichtiger Aspekte innerhalb dieses Forschungsvorhabens danken und Priv.-Doz. Dr. Dr. Kai Boelmans für einen Teil der Ideen zu dieser Studie. Mein besonderer Dank gilt außerdem Dr. med. univ. Amir Yassari für die umfassende fachliche und persönliche Betreuung.

Des Weiteren danke ich Svenja Gelhaar für die Verwaltung der Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen und Ann-Christin Ostwaldt für die Unterstützung bei der Auswertung der bildgebenden Daten.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern, meiner Großmutter, meiner gesamten Familie und meinen Freunden aussprechen, welche mich in jeglichen Situationen begleitet, beraten, motiviert und bedingungslos unterstützt haben und somit zur erfolgreichen Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben.

8 EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: *Nora Maria Puls*

9 LITERATURVERZEICHNIS

Aebi, C. (2002): Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie. Doktorarbeit. Universität Basel, Basel.

Alzheimer's Disease International (2018): World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International.

American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. überarbeitete Auflage. Arlington VA: American Psychiatric Publishing.

Bello, Valeska Maria Eboli; Schultz, Rodrigo Rizek (2011): Prevalence of treatable and reversible dementias. A study in a dementia outpatient clinic. In *Dementia & neuropsychologia* 5 (1), pp. 44–47. DOI: 10.1590/S1980-57642011DN05010008.

Benedictus, Marije R.; van Harten, Argonde C.; Leeuwis, Annebet E.; Koene, Teddy; Scheltens, Philip; Barkhof, Frederik et al. (2015): White Matter Hyperintensities Relate to Clinical Progression in Subjective Cognitive Decline. In *Stroke* 46 (9), pp. 2661–2664. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009475.

Blair, Gordon W.; Hernandez, Maria Valdez; Thrippleton, Michael J.; Doubal, Fergus N.; Wardlaw, Joanna M. (2017): Advanced Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease. In *Current treatment options in cardiovascular medicine* 19 (7), p. 56. DOI: 10.1007/s11936-017-0555-1.

Brink, T. L.; Yesavage, Jerome A.; Lum, Owen; Heersema, Philip H.; Adey, Michael; Rose, Terrence L. (2008): Screening Tests for Geriatric Depression. In *Clinical Gerontologist* 1 (1), pp. 37–43. DOI: 10.1300/J018v01n01_06.

Carolis, Antonella de; Cipollini, Virginia; Donato, Nicole; Sepe-Monti, Micaela; Orzi, Francesco; Giubilei, Franco (2017): Cognitive profiles in degenerative dementia without evidence of small vessel pathology and small vessel vascular dementia. In *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 38 (1), pp. 101–107. DOI: 10.1007/s10072-016-2716-5.

Chandler, M. J.; Lacritz, L. H.; Hynan, L. S.; Barnard, H. D.; Allen, G.; Deschner, M. et al. (2005): A total score for the CERAD neuropsychological battery. In *Neurology* 65 (1), pp. 102–106. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167607.63000.38.

Chao, Linda L.; Buckley, Shannon T.; Kornak, John; Schuff, Norbert; Madison, Catherine; Yaffe, Kristine et al. (2010): ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. In *Alzheimer disease and associated disorders* 24 (1), pp. 19–27. DOI: 10.1097/WAD.0b013e3181b4f736.

Chou, Ruey-Hsing; Chiu, Chun-Chih; Huang, Chin-Chou; Chan, Wan-Leong; Huang, Po-Hsun; Chen, Yu-Chun et al. (2016): Prediction of vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with atrial fibrillation or atrial flutter using CHADS2 score. In *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA* 79 (9), pp. 470–476. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.02.007.

Chui, Helena C.; Ramirez-Gomez, Liliana (2015): Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. In *Alzheimer's research & therapy* 7 (1), p. 21. DOI: 10.1186/s13195-015-0104-7.

Chutinet, Aurauma; Rost, Natalia S. (2014): White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia. In *Current treatment options in cardiovascular medicine* 16 (3), p. 292. DOI: 10.1007/s11936-013-0292-z.

Clarfield, A. Mark (2003): The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. In *Arc Intern Med* 163, pp. 2219–2229.

Cotrena, C.; Branco, L. D.; Ponsoni, A.; Shansis, F. M.; Fonseca, R. P. (2017): Neuropsychological Clustering in Bipolar and Major Depressive Disorder. In *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 23, pp. 584–593.

Debette, Stéphanie; Markus, H. S. (2010): The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging. Systematic review and meta-analysis. In *BMJ (Clinical research ed.)* 341, c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666.

Debette, Stéphanie; Seshadri, Sudha; Beiser, Alexa; Au, Rhoda; Himali, Jayandra; Palumbo, Carole et al. (2011): Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. In *Alzheimer's & Dementia* 7 (4), S512. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.1431.

DeCarli, Charles (2013): Clinically asymptomatic vascular brain injury. A potent cause of cognitive impairment among older individuals. In *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 33 Suppl 1, S417-26. DOI: 10.3233/JAD-2012-129004.

Deuschl, G.; Maier, W. et. al. (2016): S3-Leitlinie Demenzen. 2016.: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. In *Deutsche Gesellschaft für Neurologie*. Available online at www.dgn.org/leitlinien, checked on 4/27/2018.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (2019): ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 20. September 2019. Köln, checked on 12/28/2019.

Dodge, Hiroko H.; Zhu, Jian; Woltjer, Randy; Nelson, Peter T.; Bennett, David A.; Cairns, Nigel J. et al. (2017): Risk of incident clinical diagnosis of Alzheimer's disease-type dementia attributable to pathology-confirmed vascular disease. In *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 13 (6), pp. 613–623. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.11.003.

Dormont, D.; Seidenwurm D.J. (2008): Dementia and movement disorders. In *AJNR Am J Neuroradiol* 29, pp. 204–206.

Eckerström, Carl; Eckerström, Marie; Göthlin, Mattias; Molinder, Anna; Jonsson, Michael; Kettunen, Petronella et al. (2019): Characteristic Biomarker and Cognitive Profile in Incipient Mixed Dementia. In *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. DOI: 10.3233/JAD-190651.

Ehrensperger, Michael M.; Berres, Manfred; Taylor, Kirsten I.; Monsch, Andreas U. (2010): Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD. In *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 16 (5), pp. 910–920. DOI: 10.1017/S1355617710000822.

Elias, Merrill F.; Sullivan, Lisa M.; D'Agostino, Ralph B.; Elias, Penelope K.; Beiser, Alexa; Au, Rhoda et al. (2004): Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. In *Stroke* 35 (2), pp. 404–409. DOI: 10.1161/01.STR.0000103141.82869.77.

Farias, S. (2003): The relationship between neuropsychological performance and daily functioning in individuals with Alzheimer's disease. Ecological validity of

neuropsychological tests. In *Archives of Clinical Neuropsychology* 18 (6), pp. 655–672. DOI: 10.1016/S0887-6177(02)00159-2.

Fazekas, F.; Chawluk, J. B.; Alavi, A.; Hurtig, H. I.; Zimmerman, R. A. (1987): MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. In *AJR. American journal of roentgenology* 149 (2), pp. 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.

Ferreira, João Pedro; Kearney Schwartz, Anna; Watfa, Ghassan; Zohra, Lamiral; Felblinger, Jacques; Boivin, Jean-Marc et al. (2017): Memory Alterations and White Matter Hyperintensities in Elderly Patients With Hypertension. The ADELAHYDE-2 Study. In *Journal of the American Medical Directors Association* 18 (5), 451.e13–451.e25. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.01.008.

Gauggel, S.; Birkner, B. (1999): Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala. In *Z Klin Psychol Psychotherapie* 28, pp. 18–27.

Giorgio, Antonio; Di Donato, Ilaria; Leucio, Alessandro de; Zhang, Jian; Salvadori, Emilia; Poggesi, Anna et al. (2019): Relevance of brain lesion location for cognition in vascular mild cognitive impairment. In *NeuroImage. Clinical* 22, p. 101789. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101789.

Goodarzi, Zahra S.; Mele, Bria S.; Roberts, Derek J.; Holroyd-Leduc, Jayna (2017): Depression Case Finding in Individuals with Dementia. A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of the American Geriatrics Society* 65 (5), pp. 937–948. DOI: 10.1111/jgs.14713.

Gorelick, Philip B.; Counts, Scott E.; Nyenhuis, David (2016): Vascular cognitive impairment and dementia. In *Biochimica et biophysica acta* 1862 (5), pp. 860–868. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.12.015.

Gouw, Alida A.; Seewann, Alexandra; van der Flier, Wiesje M.; Barkhof, Frederik; Rozemuller, Annemieke M.; Scheltens, Philip; Geurts, Jeroen J. G. (2011): Heterogeneity of small vessel disease. A systematic review of MRI and histopathology correlations. In *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (2), pp. 126–135. DOI: 10.1136/jnnp.2009.204685.

Graham, N. L.; Emery, T.; Hodges, J. R. (2004): Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. In *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75 (1), pp. 61–71.

Hamann, Gerhard F. (2012): Vaskuläre Demenzen. In Claus-Werner Wallesch (Ed.): Demenzen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf).

Han, Ji Young; Seo, Eun Hyun; Yi, Dahyun; Sohn, Bo Kyung; Choe, Young Min; Byun, Min Soo et al. (2014): A normative study of total scores of the CERAD neuropsychological assessment battery in an educationally diverse elderly population. In *International psychogeriatrics* 26 (11), pp. 1897–1904. DOI: 10.1017/S1041610214001379.

Harrison, Stephanie L.; Craen, Anton J. M. de; Kerse, Ngaire; Teh, Ruth; Granic, Antoneta; Davies, Karen et al. (2017): Predicting Risk of Cognitive Decline in Very Old Adults Using Three Models. The Framingham Stroke Risk Profile; the Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia Model; and Oxi-Inflammatory Biomarkers. In *Journal of the American Geriatrics Society* 65 (2), pp. 381–389. DOI: 10.1111/jgs.14532.

Heinzel, Sebastian; Liepelt-Scarfone, Inga; Roeben, Benjamin; Nasi-Kordhishti, Isabella; Suenkel, Ulrike; Wurster, Isabel et al. (2014): A neurodegenerative vascular burden index

- and the impact on cognition. In *Frontiers in aging neuroscience* 6, p. 161. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00161.
- Hughes, C. P.; Berg, L.; Danziger, W. L.; Coben, L. A.; Martin, R. L. (1982): A new clinical scale for the staging of dementia. In *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 140, pp. 566–572. DOI: 10.1192/bjp.140.6.566.
- Jahn, Thomas (2012): Neuropsychologische Diagnostik. In Claus-Werner Wallesch (Ed.): *Demenzen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf).
- Joundi, Raed A.; Cipriano, Lauren E.; Sposato, Luciano A.; Saposnik, Gustavo (2016): Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1. Systematic Review and Meta-Analysis. In *Stroke* 47 (5), pp. 1364–1367. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012609.
- Kang, Hyo Shin; Kwon, Jung Hye; Kim, Sangha; Na, Duk L.; Kim, Seong Yoon; Lee, Jae-Hong et al. (2016): Comparison of neuropsychological profiles in patients with Alzheimer's disease and mixed dementia. In *Journal of the neurological sciences* 369, pp. 134–138.
- Kapeller, P.; Barber, R.; Vermeulen, R. J.; Adèr, H.; Scheltens, P.; Freidl, W. et al. (2003): Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging. Scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. In *Stroke* 34 (2), pp. 441–445. DOI: 10.1161/01.str.0000049766.26453.e9.
- Kim, Ki Woong; MacFall, James R.; Payne, Martha E. (2008): Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. In *Biological psychiatry* 64 (4), pp. 273–280. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.024.
- Kirchhof, Paulus; Benussi, Stefano; Kotecha, Dipak; Ahlsson, Anders; Atar, Dan; Casadei, Barbara et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. In *European heart journal* 37 (38), pp. 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Koikkalainen, Juha R.; Rhodius-Meester, Hanneke F. M.; Frederiksen, Kristian S.; Bruun, Marie; Hasselbalch, Steen G.; Baroni, Marta et al. (2019): Automatically computed rating scales from MRI for patients with cognitive disorders. In *European radiology* 29 (9), pp. 4937–4947. DOI: 10.1007/s00330-019-06067-1.
- Kørner, Alex; Lauritzen, Lise; Abelskov, Kirsten; Gulmann, Nils; Marie Brodersen, Anne; Wedervang-Jensen, Torben; Marie Kjeldgaard, Karen (2006): The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study. In *Nordic journal of psychiatry* 60 (5), pp. 360–364. DOI: 10.1080/08039480600937066.
- La Torre, Jack C. de (2012): Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. In *Cardiovascular psychiatry and neurology* 2012, p. 367516. DOI: 10.1155/2012/367516.
- Lackland, Daniel T.; Elkind, Mitchell S. V.; D'Agostino, Ralph; Dhamoon, Mandip S.; Goff, David C.; Higashida, Randall T. et al. (2012): Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. In *Stroke* 43 (7), pp. 1998–2027. DOI: 10.1161/STR.0b013e31825bcdac.
- Lange, Catharina; Suppa, Per; Mäurer, Anja; Ritter, Kerstin; Pietrzyk, Uwe; Steinhagen-Thiessen, Elisabeth et al. (2016): Mental speed is associated with the shape irregularity of

white matter MRI hyperintensity load. In *Brain imaging and behavior*. DOI: 10.1007/s11682-016-9647-x.

Leyhe, Thomas; Reynolds, Charles F.; Melcher, Tobias; Linnemann, Christoph; Klöppel, Stefan; Blennow, Kaj et al. (2017): A common challenge in older adults. Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. In *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 13 (1), pp. 59–71. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.007.

Li, Qian; Yang, Yang; Reis, Cesar; Tao, Tao; Li, Wanwei; Li, Xiaogang; Zhang, John H. (2018): Cerebral Small Vessel Disease. In *Cell transplantation* 27 (12), pp. 1711–1722. DOI: 10.1177/0963689718795148.

Liao, Jo-Nan; Chao, Tze-Fan; Liu, Chia-Jen; Wang, Kang-Ling; Chen, Su-Jung; Tuan, Ta-Chuan et al. (2015): Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation--a nationwide population-based cohort study. In *International journal of cardiology* 199, pp. 25–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170.

Lin, Qing; Huang, Wen-Qing; Ma, Qi-Lin; Lu, Cong-Xia; Tong, Sui-Jun; Ye, Jin-Hu et al. (2017): Incidence and risk factors of leukoaraiosis from 4683 hospitalized patients. A cross-sectional study. In *Medicine* 96 (39), e7682. DOI: 10.1097/MD.0000000000007682.

Lip, Gregory Y. H.; Nieuwlaat, Robby; Pisters, Ron; Lane, Deirdre A.; Crijns, Harry J. G. M. (2010): Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach. The euro heart survey on atrial fibrillation. In *Chest* 137 (2), pp. 263–272. DOI: 10.1378/chest.09-1584.

Lip, Gregory Y. H.; Skjøth, Flemming; Rasmussen, Lars Hvilsted; Larsen, Torben Bjerregaard (2015): Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. In *Journal of the American College of Cardiology* 65 (14), pp. 1385–1394. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.044.

Longstreth W.T. Jr.; Manolio, T. A.; Arnold, A. et al. (1996): Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. In *Stroke* 27, pp. 1274–1282.

Maillard, Pauline; Delcroix, Nicolas; Crivello, Fabrice; Dufouil, Carole; Gicquel, Sebastien; Joliot, Marc et al. (2008): An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. In *Neuroradiology* 50 (1), pp. 31–42. DOI: 10.1007/s00234-007-0312-3.

Marshall, Gad A.; Hendrickson, Rick; Kaufer, Daniel I.; Ivancov, Larry S.; Bohnen, Nicolaas I. (2006): Cognitive correlates of brain MRI subcortical signal hyperintensities in non-demented elderly. In *International journal of geriatric psychiatry* 21 (1), pp. 32–35. DOI: 10.1002/gps.1419.

McKhann, Guy M.; Knopman, David S.; Chertkow, Howard; Hyman, Bradley T.; Jack, Clifford R.; Kawas, Claudia H. et al. (2011): The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease. Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. In *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 7 (3), pp. 263–269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.

Meschia, James F.; Bushnell, Cheryl; Boden-Albala, Bernadette; Braun, Lynne T.; Bravata, Dawn M.; Chaturvedi, Seemant et al. (2014): Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart

Association/American Stroke Association. In *Stroke* 45 (12), pp. 3754–3832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.

Mielke, R.; Heiss, W. D. (2003): Vaskuläre Demenzen. In Hans Förstl, Georg Adler (Eds.): Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie. Grundlagen - Klinik - Therapie. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme (Klinische Psychologie und Psychiatrie).

Möller, Hans-Jürgen; Laux, Gerd; Kapfhammer, Hans-Peter (Eds.) (2018): Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Fifth edition. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer Reference Medizin).

Moon, So Young; Souto Barreto, Philippe de; Chupin, Marie; Mangin, Jean François; Bouyahia, Ali; Fillon, Ludovic et al. (2017): Associations between white matter hyperintensities and cognitive decline over three years in non-dementia older adults with memory complaints. In *Journal of the neurological sciences* 379, pp. 266–270. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.031.

Morris, J. C.; Heyman, A.; Mohs, R. C.; Hughes, J. P.; van Belle, G.; Fillenbaum, G.; et al. (1989): Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. In *Neurology* 39, pp. 1159–1165.

Morris, J. C.; Mohs, R. C.; Rogers, H.; Fillenbaum, G.; Heyman, A. (1988): Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. In *Psychopharmacology bulletin* 24 (4), pp. 641–652.

NCC (National Collaborating Centre) for Mental Health (2007): Dementia: the NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. London: The British Psychological Society and Gaskell.

O'Brien, John T.; Erkinjuntti, Timo; Reisberg, Barry; Roman, Gustavo; Sawada, Tohru; Pantoni, Leonardo et al. (2003): Vascular cognitive impairment. In *The Lancet Neurology* 2 (2), pp. 89–98. DOI: 10.1016/S1474-4422(03)00305-3.

Olesen, Jonas Bjerring; Lip, Gregory Y. H.; Hansen, Morten Lock; Hansen, Peter Riis; Tolstrup, Janne Schurmann; Lindhardsen, Jesper et al. (2011): Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. Nationwide cohort study. In *BMJ (Clinical research ed.)* 342, d124. DOI: 10.1136/bmj.d124.

Paajanen, Teemu; Hänninen, Tuomo; Tunnard, Catherine; Mecocci, Patrizia; Sobow, Tomasz; Tsolaki, Magda et al. (2010): CERAD neuropsychological battery total score in multinational mild cognitive impairment and control populations. The AddNeuroMed study. In *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 22 (4), pp. 1089–1097. DOI: 10.3233/JAD-2010-100459.

Pantoni, Leonardo; Fierini, Fabio; Poggesi, Anna (2015): Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults. An overview of the LADIS Study results and future directions. In *Geriatrics & gerontology international* 15 Suppl 1, pp. 10–16. DOI: 10.1111/ggi.12665.

Pantoni, Leonardo; Poggesi, Anna; Inzitari, Domenico (2007): The relation between white-matter lesions and cognition. In *Current opinion in neurology* 20 (4), pp. 390–397. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328172d661.

- Pham, D. L.; Xu, C.; Prince, J. L. (2000): Current methods in medical image segmentation. In *Annual review of biomedical engineering* 2, pp. 315–337. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.2.1.315.
- Piepoli, Massimo F.; Hoes, Arno W.; Agewall, Stefan; Albus, Christian; Brotons, Carlos; Catapano, Alberico L. et al. (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). In *European heart journal* 37 (29), pp. 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Prins, N. D.; van Straaten, E. C. W.; van Dijk, E. J.; Simoni, M.; van Schijndel, R. A.; Vrooman, H. A. et al. (2004): Measuring progression of cerebral white matter lesions on MRI. Visual rating and volumetrics. In *Neurology* 62 (9), pp. 1533–1539. DOI: 10.1212/01.wnl.0000123264.40498.b6.
- Reijmer, Yael D.; van den Berg, Esther; Dekker, Jacqueline M.; Nijpels, Giel; Stehouwer, Coen D. A.; Kappelle, L. Jaap; Biessels, Geert Jan (2012): Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition. The Hoorn Study. In *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (8), pp. 1426–1433. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04081.x.
- Richard, Edo; Gouw, Alida A.; Scheltens, Philip; van Gool, Willem A. (2010): Vascular care in patients with Alzheimer disease with cerebrovascular lesions slows progression of white matter lesions on MRI. The evaluation of vascular care in Alzheimer's disease (EVA) study. In *Stroke* 41 (3), pp. 554–556. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.571281.
- Roca, Miquel; Vives, Margalida; López-Navarro, Emilio; García-Campayo, Javier; Gili, Margalida (2015): Cognitive impairments and depression. A critical review. In *Actas españolas de psiquiatría* 43 (5), pp. 187–193.
- Román, G. C.; Tatemichi, T. K.; Erkinjuntti, T.; Cummings, J. L.; Masdeu, J. C.; Garcia, J. H. et al. (1993): Vascular dementia. Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. In *Neurology* 43 (2), pp. 250–260. DOI: 10.1212/wnl.43.2.250.
- SÁNCHEZ-CUBILLO, I.; PERIÁÑEZ, J. A.; ADROVER-ROIG, D.; RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, J. M.; RÍOS-LAGO, M.; TIRAPU, J.; BARCELÓ, F. (2009): Construct validity of the Trail Making Test. Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. In *J. Inter. Neuropsych. Soc.* 15 (03), p. 438. DOI: 10.1017/S1355617709090626.
- Satzger, W.; Hampel, H.; Padberg, F.; Bürger, K.; Nolde, Th.; Ingrassia, G.; Engel, R. R. (2001): Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. In *Nervenarzt* 72, pp. 196–203.
- Schaub, R. T.; Freyberger, H. J. (2012): Diagnostik und Klassifikation. In Claus-Werner Wallesch (Ed.): *Demenzen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf), pp. 87–112.
- Scheltens, P.; Erkinjuntti, T.; Leys, D.; Wahlund, L. O.; Inzitari, D.; del Ser, T. et al. (1998): White matter changes on CT and MRI. An overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. In *European neurology* 39 (2), pp. 80–89. DOI: 10.1159/000007921.

- Schmid, Nicole S.; Ehrensperger, Michael M.; Berres, Manfred; Beck, Irene R.; Monsch, Andreas U. (2014): The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. In *Dementia and geriatric cognitive disorders extra* 4 (2), pp. 322–334. DOI: 10.1159/000357774.
- Schmidtke, Klaus; Hüll, Michael (2002): Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia. In *Journal of the neurological sciences* 203-204, pp. 17–22. DOI: 10.1016/S0022-510X(02)00254-X.
- Schmidtke, Klaus; Otto, Markus (2012): Alzheimer-Demenz. In Claus-Werner Wallesch (Ed.): *Demenzen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf).
- Schmitt, F. A.; Ashford, W.; Ernesto, C.; Saxton, J.; Schneider, L. S.; Clark, C. M. et al. (1997): The severe impairment battery. Concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. In *Alzheimer disease and associated disorders* 11 Suppl 2, S51-6.
- Smekal, U. von; Mielke, R. (2012): Strukturelle bildgebende Diagnostik. In Claus-Werner Wallesch (Ed.): *Demenzen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf), pp. 161–177.
- Supprian, Tillmann (2011): Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen. Diagnostische Verfahren, Frühsymptome, Beratung. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer (Konzepte, Methoden und Praxis der klinischen Psychiatrie).
- Thalmann, B.; Monsch, Andreas U.; Schneitter, M.; Bernasconi, F.; Aebi, C.; Camachová Davet, Z.; Stähelin, H. B. (2000): The CERAD neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB) - A minimal dataset as a common tool for German-speaking Europe. In *Neurobiology of Aging* (21), p. 30.
- Tiehuis, A. M.; Vincken, K. L.; Mali, W. P. T. M.; Kappelle, L. J.; Anbeek, P.; Algra, A.; Biessels, G. J. (2008): Automated and visual scoring methods of cerebral white matter hyperintensities. Relation with age and cognitive function. In *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 25 (1-2), pp. 59–66. DOI: 10.1159/000111500.
- Uiterwijk, Renske; Staals, Julie; Huijts, Marjolein; Leeuw, Peter W. de; Kroon, Abraham A.; van Oostenbrugge, Robert J. (2018): Framingham Stroke Risk Profile is related to cerebral small vessel disease progression and lower cognitive performance in patients with hypertension. In *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 20 (2), pp. 240–245. DOI: 10.1111/jch.13175.
- Ungvari, Zoltan; Kaley, Gabor; Cabo, Rafael de; Sonntag, William E.; Csiszar, Anna (2010): Mechanisms of vascular aging. New perspectives. In *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 65 (10), pp. 1028–1041. DOI: 10.1093/gerona/glq113.
- van den Berg, Esther; Geerlings, Mirjam I.; Biessels, Geert Jan; Nederkoorn, Paul J.; Kloppenborg, Raoul P. (2018): White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. A Domain-Specific Meta-Analysis. In *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 63 (2), pp. 515–527. DOI: 10.3233/JAD-170573.
- van den Heuvel, D. M. J.; Dam, V. H. ten; Craen, A. J. M. de; Admiraal-Behloul, F.; van Es, A. C. G. M.; Palm, W. M. et al. (2006): Measuring longitudinal white matter changes.

Comparison of a visual rating scale with a volumetric measurement. In *AJNR Am J Neuroradiol* 27 (4), pp. 875–878.

Verdelho, Ana; Madureira, Sofia; Ferro, José M.; Basile, Anna-Maria; Chabriat, Hugues; Erkinjuntti, Timo et al. (2007): Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. In *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78 (12), pp. 1325–1330. DOI: 10.1136/jnnp.2006.110361.

Verhey, Frans R.; Houx, Peter; van Lang, Natascha; Huppert, Felicia; Stoppe, Gabriella; Saerens, Jos et al. (2004): Cross-national comparison and validation of the Alzheimer's Disease Assessment Scale. Results from the European Harmonization Project for Instruments in Dementia (EURO-HARPID). In *International journal of geriatric psychiatry* 19 (1), pp. 41–50. DOI: 10.1002/gps.1035.

Vernooij, Meike W.; Jasperse, Bas; Steketee, Rebecca; Koek, Marcel; Vrooman, Henri; Ikram, M. Arfan et al. (2018): Automatic normative quantification of brain tissue volume to support the diagnosis of dementia. A clinical evaluation of diagnostic accuracy. In *NeuroImage. Clinical* 20, pp. 374–379. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.08.004.

Wallesch, Claus-Werner; Förstl, Hans (2012): Klinische Diagnostik. In Claus-Werner Wallesch (Ed.): *Demenzen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Stuttgart: Thieme (Referenzreihe Neurologie Herausgegeben von G. Deuschl, H.C. Diener, H.C. Hopf).

Washida, Kazuo; Kowa, Hisatomo; Hamaguchi, Hirotoshi; Kanda, Fumio; Toda, Tatsushi (2017): Validation of the R2CHADS2 and CHADS2 Scores for Predicting Post-stroke Cognitive Impairment. In *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 56 (20), pp. 2719–2725. DOI: 10.2169/internalmedicine.6651-15.

Welsh, K. A.; Butters, N.; Mohs, R. C.; Beekly, D.; Edland, S.; Fillenbaum, G.; Heyman, A. (1994): Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. In *Neurology* 44, pp. 609–614.

Whitmer, R. A.; Sidney, S.; Selby, J.; Johnston, S. Claiborne; Yaffe, K. (2005): Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. In *Neurology* 64 (2), pp. 277–281. DOI: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2.

WHO (2012): *Dementia: a public health priority*. Geneva: World Health Organization.

Wieczorek, Joanna; Mizia-Stec, Katarzyna; Lasek-Bal, Anetta; Wieczorek, Piotr; Hoffmann, Andrzej; Nowak, Seweryn et al. (2016): CHA2DS2-Vasc score, age and body mass index as the main risk factors of hyperintense brain lesions in asymptomatic patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation. In *International journal of cardiology* 215, pp. 476–481. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.094.

Wiltfang, Jens; Trost, Sarah; Hampel, Harald-Jürgen (2018): *Demenz*. In Hans-Jürgen Möller, Gerd Laux, Hans-Peter Kapfhammer (Eds.): *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Fifth edition. Berlin, Heidelberg: Springer (Springer Reference Medizin), pp. 1378–1465.

Wolf, P. A.; D'Agostino, R. B.; Belanger, A. J.; Kannel, W. B. (1991): Probability of stroke. A risk profile from the Framingham Study. In *Stroke* 22 (3), pp. 312–318. DOI: 10.1161/01.str.22.3.312.

Wu, Yu-Tzu; Fratiglioni, Laura; Matthews, Fiona E.; Lobo, Antonio; Breteler, Monique M. B.; Skoog, Ingmar; Brayne, Carol (2016): *Dementia in western Europe*. Epidemiological

evidence and implications for policy making. In *The Lancet Neurology* 15 (1), pp. 116–124. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00092-7.

Xiong, Yunyun; Wong, Adrian; Cavalieri, Margherita; Schmidt, Reinhold; Chu, Winnie W. C.; Liu, Xinfeng et al. (2014): Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities. In *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 11 (3), pp. 606–611. DOI: 10.1007/s13311-014-0270-5.

Yesavage, Jerome A.; Brink, T. L.; Rose, Terence L.; Lum, Owen; Huang, Virginia; Adey, Michael; Leirer, Von Otto (1982): Development and validation of a geriatric depression screening scale. A preliminary report. In *Journal of Psychiatric Research* 17 (1), pp. 37–49. DOI: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.

Yesavage, Jerome A.; Sheikh, Javaid I. (2008): 9/Geriatric Depression Scale (GDS). In *Clinical Gerontologist* 5 (1-2), pp. 165–173. DOI: 10.1300/J018v05n01_09.

Zaudig, M. (1992): A new systematic method of measurement and diagnosis of "mild cognitive impairment" and dementia according to ICD-10 and DSM-III-R criteria. In *International psychogeriatrics* 4 Suppl 2, pp. 203–219. DOI: 10.1017/s1041610292001273.

Zaudig, M.; Hiller, W. (1996): SIDAM-Handbuch. Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multi-Infarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologien nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.