

Neuropsychologische Profile der vaskulären Demenz und deren trennscharfe Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz

M. Damian¹, F. Hentschel², L. Frölich¹

Gedächtnisambulanz¹ und Abt. Neuroradiologie², Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Zusammenfassung

Die neuropsychologische Differentialdiagnose der Demenzen stellt noch heute eine der schwierigsten Herausforderungen in der Demenzdiagnostik dar. Noch immer ist bei ausschließlicher Verwendung neuropsychologischer Diagnoseinstrumente keine ausreichend sichere differentialdiagnostische Aussage möglich. Besonders schwierig gestaltet sich hierbei die Differenzierung der beiden Demenzformen Alzheimer- (AD) und vaskuläre Demenz (VD). Einer der in der Literatur hierfür genannten Gründe ist die starke Heterogenität der VD. Ob diese tatsächlich die suboptimale Diskriminierbarkeit der beiden Demenzformen erklären kann, sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Mit Hilfe clusteranalytischer Verfahren wurden aus der Patientengruppe VD homogenere Subgruppen identifiziert und in einem weiteren Schritt untersucht, ob die neuropsychologische Abgrenzung der AD von den homogenen VD-Clustern besser gelang als von der heterogenen VD-Gesamtgruppe. In der Tat führte die clusteranalytische Differenzierung der VD-Gruppe in homogenere Subgruppen zu einer Erhöhung der Klassifikationsraten von 69,3% auf 95,5%, 100%, 100% und 100%, je nach dem, von welchem VD-Cluster die AD differenziert wurde. Diese Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit konnte nicht auf die kleineren Gruppengrößen der VD-Cluster zurückgeführt werden: Nachdem aus der VD-Gruppe Zufallsstichproben gezogen wurden, die die gleichen Gruppengrößen wie die VD-Cluster aufwiesen, wurden die Klassifikationsraten 83,6%, 76,7%, 81,4% und 100% ermittelt, die – abgesehen von der letztgenannten Klassifikationsrate – signifikant unter den Werten der diagnostischen Genauigkeit der VD-Cluster lagen. Damit zeigen die Ergebnisse der Regressionsanalysen, dass die Schwierigkeiten bei der neuropsychologischen Diskrimination der AD von der VD durch die Heterogenität der VD bedingt sind.

Schlüsselwörter: Differentialdiagnostik, Neuropsychologie, vaskuläre Demenz, Alzheimer-Demenz

Neuropsychological discrimination of Alzheimer's disease versus vascular dementia

M. Damian¹, F. Hentschel², L. Frölich¹

Abstract

In the field of neuropsychological dementia diagnosis, differential diagnostics continues to constitute a major challenge. The exclusive use of neuropsychological tests still doesn't allow for a sufficiently accurate differential diagnostic statement. Particular difficulties arise with the discrimination of the two dementia forms »Alzheimer's Disease« (AD) and »Vascular Dementia« (VD). It has been suggested that one of the reasons for this difficulty is the high heterogeneity of the VD. The aim of the present investigation was to examine whether the discrimination of AD vs. VD could be improved by minimizing this heterogeneity. We computed cluster analyses to identify homogeneous subgroups of VD and to investigate whether the neuropsychological discrimination of AD vs. VD could be improved when more homogeneous subgroups of VD were entered into the discriminant analyses instead of the heterogenic VD group. As it turned out, splitting the heterogeneous VD group into more homogeneous subgroups increased the classification rate significantly from 69,3% to 95,5%, 100%, 100% and 100%, depending on which VD cluster had been discriminated from AD. The improved discrimination rates could not be accounted for by the smaller group sizes of the VD clusters compared to the entire VD group: Randomly selected VD patient groups with group sizes identical to the VD clusters yielded the classification rates 83,6%, 76,7%, 81,4% and 100%, which – except for the last classification rate – are significantly below those computed for the actual VD clusters. Thus, the results show that the difficulties pertaining to the neuropsychological differentiation of AD vs. VD can be accounted for by the heterogeneity of VD.

Key words: differential diagnostics, neuropsychology, vascular dementia, Alzheimer's Disease

Einleitung

Die vaskuläre Demenz ist eine heterogene nosologische Kategorie, die unterschiedliche zerebrovaskulär verursachte Demenzsyndrome beinhaltet. Der Terminus »vaskuläre Demenz« wurde erstmals von Loeb [10] eingeführt, um ein breiteres Spektrum vaskulär bedingter Demenzen umfassen zu können als zum Beispiel mit dem Begriff »Multiinfarkt-Demenz«, der von Hachinski et al. [7] geprägt wurde. Bis heute ist jedoch strittig, was das Konzept der vaskulären Demenz genau beinhaltet.

Aufgrund ihres breiten ätiologischen Spektrums ist auch das klinische Bild der VD sehr variabel und von Ausmaß und Lokalisation der vaskulären Läsionen [9] sowie durch die Koexistenz weiterer Pathologien, insbesondere der Alzheimer-Erkrankung, abhängig [6, 12]. Dementsprechend schwierig ist es, »das« für die VD charakteristische neuropsychologische »Ausfallsprofil« zu finden.

In einem Übersichtsartikel berichtet Almkvist [1], dass Patienten mit einer VD durch sehr variable Muster relativer Stärken und Schwächen gekennzeichnet sind und dass trotz der vorhandenen neuropsychologischen Unterschiede die funktionelle Ähnlichkeit der beiden Demenzformen überwiegt. So zieht er den Schluss, dass neuropsychologische Testergebnisse nicht zur differentialdiagnostischen Abgrenzung der VD herangezogen werden sollten.

In einer früheren Arbeit [5] wurde die diagnostische Genauigkeit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie bei der Diskrimination der beiden Demenzformen untersucht und mit 69,3% als eher gering befunden. Mit der vorliegenden Untersuchung sollte herausgefunden werden, ob diese inakurate Diskrimination auf die Heterogenität der diagnostischen Gruppe VD zurückgeführt werden kann.

Hypothesen:

- 1) Lassen sich auf der Basis der neuropsychologischen Testergebnisse von VD-Patienten homogene Subgruppen der VD ermitteln, die signifikant unterschiedliche neuropsychologische Profile aufweisen?
- 2) Lässt sich das neuropsychologische Profil der AD-Patienten signifikant besser von dem der VD-Patienten differenzieren, wenn statt der VD-Gesamtstichprobe die homogeneren VD-Cluster in die Analysen einbezogen werden?
- 3) Unterscheiden sich die entsprechenden Klassifikationsraten signifikant von den Klassifikationsraten, die mit gleich großen »Zufallsclustern« der VD ermittelt werden?

Methoden

Stichprobe, Setting und Untersuchungsablauf

Die Datenbasis für die vorliegende Untersuchung bildeten 336 Patienten, die zur (Differential-) Diagnostik einer

Demenz oder einer kognitiven Störung in die Gedächtnisambulanz des Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZISG) überwiesen wurden. Alle Patienten über 50 Jahre, für die keines der Studienausschlusskriterien erfüllt war, wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen und nach einem festgelegten Studienprotokoll untersucht [4].

Alle Patienten durchliefen drei Untersuchungsabschnitte: Die klinische körperlich-neurologische Untersuchung mit Eigenanamnese, Fremdanamnese und Blutentnahme, die neuropsychologische Testung und die neuroradiologische Untersuchung (s. u.). Auf der Basis der Ergebnisse dieser Untersuchungen wurde durch den Ambulanztarzt eine »klinische Abschlussdiagnose« gestellt.

Untersuchungsinstrumente

Neuroradiologische Untersuchung

Bei allen Patienten erfolgte die neuroradiologische Untersuchung am Magnetom Vision-plus (Fa. Siemens, Erlangen [5]). Da für die Diagnose einer VD der Nachweis vaskulärer Läsionen durch bildgebende Verfahren per definitionem notwendig ist (NINDS-AIREN, [15]), wurden zu deren Quantifizierung zwei überlappende liquorflussunterdrückende Sequenzen herangezogen, die für vaskuläre Hirnparenchymläsionen besonders sensitiv sind [8].

Neuropsychologische Untersuchung

Die Diagnose einer Demenz erfolgte nach den Kriterien des DSM-IV [17]. Zur Erfassung der kognitiven Funktionen wurden als »Basis-Tests« die Testbatterie CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, <http://www.memoryclinic.ch/tests/tests.php>) sowie eine von Shulman et al. [18] modifizierte Version des Uhrentests herangezogen. Zusätzlich zu den Basis-Tests wurden weitere Testverfahren verwendet, deren Nutzen für die Demenzdiagnostik evaluiert werden sollte [5]. Bei diesen Verfahren handelt es sich um sog. »Speed-Tests«, die die Geschwindigkeit der Aufgabenbearbeitung berücksichtigen (in Tab. 1 kursiv gedruckt), und um sog. »Power-Tests«, denen eine explizite Geschwindigkeitskomponente fehlt. Als »Außenkriterium« der Evaluation diente die klinische Abschlussdiagnose – eine Synthese der klinischen, laborklinischen, der MRT- und der neuropsychologischen Basisdiagnostik, von der anzunehmen ist, dass sie mit der tatsächlichen Diagnose, die mit endgültiger Sicherheit nur post-mortem gesichert werden kann, zumindest hoch korreliert. Da die zusätzlichen Tests unter anderem hinsichtlich ihrer Eignung zur »Vorhersage« der Diagnose (s. u.) geprüft wurden, blieben sie zur Vermeidung eines Zirkelschlusses in der klinischen Abschlussdiagnose unberücksichtigt.

Die Power- und Speed-Variablen in den dunkelgrau hinterlegten Zellen stellen die zur diagnostischen Vorhersage verwendeten Variablen dar. Aus den multivariaten Analysen mussten der MMSE und der FWT I ausgeschlossen werden: der MMSE, weil er in der Diagnose der Patienten Berücksichtigung fand und dadurch ein Zirkelschluss entstanden wäre; der FWT I, weil für bestimmte im Rahmen

Abkürzung	Test bzw. Untertest	Erfasste Funktion(en)	Durchführungsdauer (Minuten)
BNT	Boston Naming Test (CERAD*)	Benennen	4
WL	Wortliste unmittelbare Wiedergabe (CERAD)	Kurzfristiges Gedächtnis	5
Savings	Savings (CERAD)	Mittelfristiges Gedächtnis	/
KP	Konstruktive Praxie (CERAD)	Konstruktive Praxie, räumlich-visuelle Wahrnehmung	5
WLab	Wortliste verzögertes Abrufen (CERAD)	Mittelfristiges Gedächtnis	2
WLWE	Wortliste Wiedererkennen (CERAD)	Wiedererkennen	3
KPAb	Konstruktive Praxie verzögertes Abrufen (CERAD)	Mittelfristiges Gedächtnis für figurales Material	5
UZT	Uhrzeichentest [18]	Gedächtnis, abstraktes Denken, Visuokonstruktion	3
MMSE	MMSE (CERAD)	Orientierung, Gedächtnis, Praxie, Abstraktes Denken	7
VF	Verbale Flüssigkeit (CERAD)	Verbale Flüssigkeit, Kategorie »Tiere«	2
ZST	Zahlen-Symbol-Test [13]	Reaktionsgeschwindigkeit, visuell-motor. Koord., Aufmerksamkeit	2
TMT-A	Trail-Making-Test A [14]	Psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit	3
TMT-B	Trail-Making-Test B [14]	Geteilte Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität	3
LT	Labyrinth-Test [13]	Visuell-motorische Koordination, planendes Denken	2
FWT II	Farb-Wort-Test Tafel II [13]	Farbbenennungsgeschwindigkeit	3
FWT III	Farb-Wort-Test Tafel III [13]	Konzentration	4
FWT III - II	Differenz zwischen den FWT-Tafeln III und II	Interferenzabwehr, selektive Aufmerksamkeit	/
FWT I	Farb-Wort-Test Tafel I [13]	Lesegeschwindigkeit	3

*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease [11, 21]

Tab. 1: Tests, die im Rahmen der Studie verwendet wurden

der ursprünglichen Studie durchgeführte Analysen ein ausgeglichenes Verhältnis von Power- und Speed-Variablen wichtig war und für diesen Teil des FWT nur ältere Normen zur Verfügung standen. Die neuropsychologischen und neuroradiologischen Untersuchungsinstrumente sind in der Arbeit von Damian [4] detailliert dargestellt.

Statistische Analyse

Alle Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version 11.5 durchgeführt. Alle verwendeten Analyseverfahren sind in der Arbeit von Damian [4] detailliert beschrieben.

Clusteranalysen

Um herauszufinden, ob aus der VD-Gruppe (N=46) homogenere Subgruppen gebildet werden konnten, wurden die neuropsychologischen Testergebnisse der Patienten einer Clusteranalyse unterzogen. Dabei wurde ein hierarchisches Verfahren gewählt, da hierarchische Clusterverfahren nicht von einer vorgegebenen Gruppierung der Elemente ausgehen, sondern die Gruppierung aus dem Datenmaterial ermitteln.

Für die Zusammenfassung der ähnlichsten Elemente und Cluster zu einer Gruppe wurde die Ward-Methode gewählt. Eine der Voraussetzungen des Ward-Verfahrens ist jedoch die Unkorreliertheit der Variablen, die im vorliegenden Fall nicht gegeben war, da von den 16 neuropsychologischen Variablen der Testbatterie mehrere hoch signifikant miteinander korrelierten. Da hohe Korrelationen zwischen

den Variablen zu einer Verzerrung der clusteranalytischen Ergebnisse führen, empfehlen Backhaus et al. [2], redundante Variablen, die hoch mit anderen Variablen korrelieren, aus den Clusteranalysen auszuschließen. Aus den vorliegenden Analysen wurden daher zwei Variablen ausgeschlossen: eine Power-Variable »Savings«, die mit $r=0,755$ ($p<0,001$) mit dem verzögerten verbalen Abrufen korrelierte, und eine Speed-Variable (Labyrinth-Test), die sowohl mit dem Zahlen-Symbol-Test als auch mit dem Trail-Making-Test A hoch korrelierte ($r=0,629$ bzw. $0,630$; $p<0,001$ jeweils). Nach Ausschluss dieser beiden Variablen wurde mit Hilfe des Fusionierungsalgorithmus »Single-Linkage« nach Ausreißern in der Stichprobe gesucht, da diese die Ergebnisse der Clusteranalysen ebenfalls verzerren können. Bei verschiedenen Cluster-Lösungen mit 2–6 Clustern bildete ein Patient immer ein eigenes Cluster, so dass er als Ausreißer aus den weiteren Clusteranalysen ausgeschlossen wurde. Von den 45 verbleibenden Fällen mussten aufgrund fehlender Werte in mindestens einer der neuropsychologischen Variablen 9 weitere Patienten aus den multivariaten Analysen ausgeschlossen werden. Die verbleibenden 36 Patienten wurden mit Hilfe des Ward-Verfahrens analysiert. Als Hilfsmittel zur Bestimmung der Clusteranzahl wurde das Dendrogramm verwendet. Da das verwendete Heterogenitätsmaß nach der Bildung von vier Clustern relativ sprunghaft anstieg und bei einer weiteren Zusammenfassung zu drei Clustern heterogene Cluster entstanden wären, fiel die Entscheidung auf die Vier-Cluster-Lösung.

Binäre logistische Regressionsanalysen

Da der Kolmogorov-Smirnov-Test bei allen neuropsychologischen Variablen eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung ergab, wurde die Diskrimination der diagnostischen Gruppen statt mit Diskriminanzanalysen mit nichtparametrischen binär-logistischen Regressionsanalysen untersucht. Für die binär-logistischen Regressionsanalysen wurden in Abhängigkeit der Gruppen, die voneinander diskriminiert werden sollten, binäre Gruppierungsvariablen generiert (beispielsweise die Variable ADvsVDCluster1), die als abhängige Variablen in die Analysen eingingen. Die unabhängigen Variablen waren die in Tabelle 1 aufgelisteten Testvariablen. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalysen wurde ermittelt, wie sicher die Gruppenzugehörigkeit eines noch nicht diagnostizierten Patienten aufgrund seines Testprofils vorhergesagt werden kann.

Da die diagnostische Genauigkeit mit der Anzahl der zu klassifizierenden Elemente negativ und mit der Anzahl der hierfür zur Verfügung stehenden unabhängigen Variablen positiv korreliert, führt eine Reduktion der zu klassifizierenden Elemente, wie sie durch die Bildung der VD-Cluster entstand, oft zwangsläufig zu höheren Klassifikationsraten. Um dieses statistische Artefakt als Erklärung für eine eventuell verbesserte Diskrimination ausschließen zu können, wurden die binär logistischen Regressionsanalysen mit »Zufallsclustern« aus der VD-Gruppe wiederholt, die dieselben Gruppengrößen wie die tatsächlichen VD-Cluster aufwiesen. Danach wurden die Klassifikationsraten der logistischen Regressionsanalysen für AD vs. VD-Cluster mit den Klassifikationsraten der Regressionsanalysen für AD vs. VD-Zufallscluster verglichen.

Um die Unterschiede in den Klassifikationsraten auf Signifikanz hin überprüfen zu können, wurde bei den logistischen Regressionsanalysen die für die einzelnen Patienten vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit in der SPSS-Quelldatei gespeichert und mit der tatsächlichen Gruppenzugehörigkeit der Patienten verglichen. Für den Vergleich der Klassifikationsraten (Treffsicherheiten) der beiden Regres-

sionsanalysen AD vs. VD-Cluster 1 und AD vs. VD-Zufallscluster 1, beispielsweise, wurden die beiden Variablen »Treffer mit Cluster 1« und »Treffer mit Zufallscluster 1« generiert. Die Ausprägungen der generierten Variablen variierten zwischen 0 (keine Übereinstimmung) und 1 (Übereinstimmung der vorhergesagten mit der tatsächlichen Gruppenzugehörigkeit). Obwohl es sich nicht wirklich um solche handelte, wurden die »Treffer-Variablen« bei der anschließenden statistischen Analyse als Messwiederholungsvariablen behandelt: Die mit dem VD-Cluster 1 erzielten Treffer wurden als »Ausgangsmessungen« und die mit dem VD-Zufallscluster 1 erreichten Übereinstimmungen als »Wiederholungsmessungen« definiert. Dieses Vorgehen ermöglichte es, die Unterschiede zwischen Klassifikationsraten mittels einer univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung (Allgemeines Lineares Modell) auf Signifikanz hin zu überprüfen. Dabei stellte die Variable »Clustergenerierung« den zweistufigen Faktor (Stufe 1: durch die Clusteranalysen ermittelte Cluster, Stufe 2: zufällig gezogene Cluster) und die Messwiederholungsvariablen »Treffsicherheit mit dem VD-Cluster« und »Treffsicherheit mit dem VD-Zufallscluster« die abhängigen Variablen dar. Von den verschiedenen von SPSS ausgegebenen Prüfgrößen wurde der »Pillai-Spur«-Wert gewählt, da dieser als der robusteste Test gilt [3].

Ergebnisse

Durch die Clusteranalysen konnten aus der heterogenen Gruppe der 36 VD-Patienten vier homogene Cluster abgeleitet werden (s. Tab. 2).

Eine einfaktorielle Varianzanalyse, die die neuropsychologischen Testvariablen als abhängige Variablen und die Variable »Cluster« als vierstufigen Faktor einbezog, ergab, dass die vier VD-Cluster sich in Bezug auf verschiedene Variablen signifikant voneinander unterschieden (Details siehe [4]). Zusammenfassend können die vier Cluster, die in Bezug auf die Variablen Alter ($F=3,429$; $df=3$;

Neuropsychologische Variable	VD-Cluster							
	VD-1		VD-2		VD-3		VD-4	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
	n = 15		n = 6		n = 11		n = 4	
Benennen	-0,61	1,45	-1,04	1,35	-0,45	1,03	-5,07	2,45
Unmittelbare Wiedergabe	-1,79	1,40	-2,35	0,53	-2,43	0,94	-5,10	0,36
Konstruktive Praxie	-1,73	1,78	-0,45	1,40	-0,99	1,66	-3,04	4,25
Verzögertes verbales Abrufen	-2,37	0,88	-2,51	1,00	-2,97	0,95	-3,16	0,53
Wiedererkennen	-1,00	1,58	-4,82	4,75	-3,75	3,30	-6,96	4,42
Verzögertes figurales Abrufen	-2,18	1,34	-1,96	1,23	-2,19	0,68	-3,61	1,55
Uhrzeichentest	4,80	1,74	4,50	0,84	3,82	1,47	3,75	2,63
Verbale Flüssigkeit	-2,03	0,61	-1,81	0,49	-1,44	0,73	-3,19	0,32
Zahlen-Symbol-Test	5,30	5,51	41,17	14,29	23,09	20,87	1,12	1,31
TMT-A	2,43	3,68	23,33	7,85	6,81	8,84	0,50	0,58
TMT-B	0,6	1,3	5,92	8,97	0,41	0,49	0,25	0,5
Farb-Wort-Test II	9,3	9,25	37,08	33,45	62,64	35,89	0,5	0,41
Farb-Wort-Test III	4,63	6,55	15,58	27,02	46,73	25,39	0,5	0,41
Farb-Wort-Test III-II	7,27	9,3	9,67	12,45	44,27	25,55	2,12	3,27

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der vier VD-Cluster in den neuropsychologischen Variablen

$p=0,029$), MMSE ($F=2,820$; $df=3$; $p=0,055$), Geschlecht ($F=4,322$; $df=3$; $p=0,011$), Bildung ($F=1,831$; $df=3$; $p=0,161$) und Depressivität ($F=0,231$; $df=3$; $p=0,874$) vergleichbar waren, wie folgt charakterisiert werden:

■ Cluster 2 ($n = 6$)

Die Patienten in Cluster 2 waren im Durchschnitt 72,5 Jahre alt ($SD=8,73$) und erreichten im MMSE 24,5 Punkte ($SD=1,87$). Diese Gruppe kann am besten durch eine hohe kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit charakterisiert werden, da sie im Trail-Making-Test A die Leistungen der anderen drei Cluster signifikant übertraf. Zusätzlich zeichnet sie sich durch eine vergleichsweise hohe Reaktionsgeschwindigkeit und visuell-motorische Koordination aus: Im Zahlen-Symbol-Test waren die Leistungen dieses Clusters denen des ersten Clusters signifikant überlegen. Auf der anderen Seite wies Cluster 2 Defizite im Wiedererkennen und im Benennen auf, die nach Cluster 4 am zweitgrößten einzustufen waren. Signifikante Gruppenunterschiede bestanden in Bezug auf diese beiden Variablen jedoch nicht.

■ Cluster 3 ($n = 11$)

Cluster 3, mit einem durchschnittlichen Alter von 77,9 Jahren ($SD=5,92$) und einem MMSE von 23,0 Punkten ($SD=2,49$), zeichnet sich durch eine hohe kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit bei deutlich ausgeprägten Gedächtnisdefiziten aus. Die Patienten dieses Clusters wiesen in Bezug auf die meisten Speed-Tests (Ausnahmen: TMT-A, TMT-B und ZST) die besten Ergebnisse auf. In den Gedächtnistests und im Uhrzeigentest zeigten sie hingegen die zweitschlechtesten Leistungen nach Cluster 4, allerdings ohne signifikante Gruppenunterschiede in den Gedächtnistests. Signifikante Unterschiede im Vergleich zu mindestens einem weiteren Cluster fanden sich in Bezug auf die Variablen Benennen, verbale Flüssigkeit, TMT-A, Farbbenennungsgeschwindigkeit, Konzentration und Interferenzabwehr. Bemerkenswert ist, dass die Patienten dieses Clusters im TMT-B fast so stark beeinträchtigt waren wie die in Cluster 4, obwohl erstere in den meisten Speed-Tests am besten abschnitten.

■ Cluster 4 ($n = 4$)

Die Patienten dieser Gruppe waren mit 65,7 Jahren ($SD=7,14$) tendenziell jünger als die anderen Patienten, erreichten im MMSE aber nur 18,25 Punkte ($SD=5,91$) und zeigten ausgeprägte Defizite in allen 14 betrachteten neuropsychologischen Variablen. Im Vergleich zu den anderen drei Clustern wiesen sie in allen neuropsychologischen Tests die größten Defizite auf, obwohl die Unterschiede nicht alle signifikant waren. Signifikant schlechtere Leistungen im Vergleich zu mindestens einem weiteren Cluster fanden sich in den Variablen »Benennen«, »unmittelbares Gedächtnis«, »verbale Flüssigkeit« und »TMT-A«. Absolut betrachtet zeigten die Patienten dieser Gruppe besonders große Einbußen im Wiedererkennen sowie in allen einbezogenen Speed-Tests.

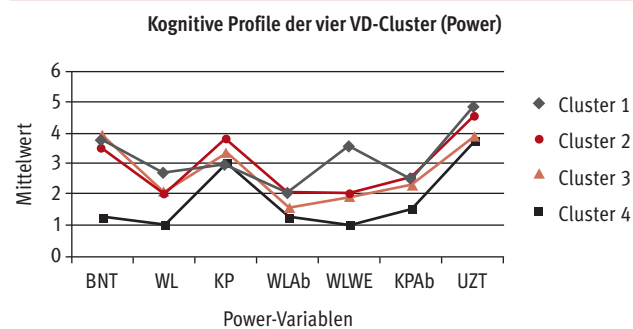


Abb. 1: Neuropsychologische Profile der vier VD-Cluster in den Power-Tests

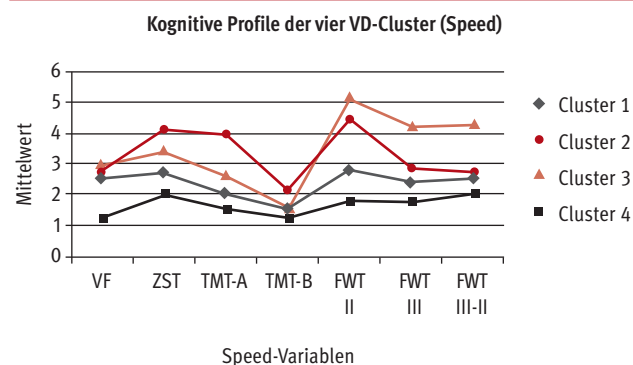


Abb. 2: Neuropsychologische Profile der vier VD-Cluster in den Speed-Tests

In den Abbildungen 1 und 2 sind die kognitiven Profile der vier VD-Cluster (getrennt nach Power- und Speed-Variablen) graphisch dargestellt. Auf der x-Achse sind die betrachteten neuropsychologischen Variablen aufgetragen, auf der y-Achse deren Mittelwerte, normiert auf eine achtstufige Skala, auf der der Durchschnittsbereich die Werte zwischen 3 und 6 umfasst [4].

Vorhersage der diagnostischen Gruppenzugehörigkeit: AD vs. VD-Cluster

Nachdem die diagnostische Gruppe VD in 4 homogenere Cluster differenziert wurde, sollte untersucht werden, ob die Diskrimination der VD von der AD besser gelingt, wenn anstelle der Gesamtgruppe VD die vier VD-Cluster betrachtet werden.

Da sich die diagnostischen Gruppen AD und VD in Bezug auf das Alter signifikant unterschieden, war zu vermuten, dass die Altersunterschiede auch zwischen der Gruppe AD und den einzelnen VD-Clustern bestanden. Entsprechende T-Tests zeigten jedoch, dass nur zwischen den Gruppen AD und VD-3 ein signifikanter Altersunterschied bestand (zweiseitiges $p=0,009$). Eine Kovarianzanalyse, in der das Alter als Kovariate eingeführt wurde, ergab aber, dass der multivariate Unterschied zwischen den Testleistungen der beiden Gruppen trotz Kontrolle des Alters erhalten blieb (Pillai-Spur=0,576; $F=3,729$; $p<0,001$).

Fragestellungen		VD-Cluster			
		1	2	3	4
		n = 15	n = 6	n = 11	n = 4
AD (n = 53) vs. VD-Cluster 1–4	Treffsicherheit [%]	95,5	100	100	100
	Sensitivität [%]	98	100	100	100
	Spezifität [%]	86,7	100	100	100
	PPW [%]	96,1	100	100	100
	NPW [%]	92,8	100	100	100
	Nagelkerkes R ²	0,780	1,000	1,000	1,000
	Modell Chi ²	47,48**	38,36*	57,97**	28,67
	df	16	16	16	16
	p	< 0,001	0,001	< 0,001	0,026

Anmerkungen: AD = Alzheimer-Demenz; VD = Vasculäre Demenz; PPW = Positiv prädiktiver Wert; NPW = Negativ prädiktiver Wert; Modell Chi²: Omnibus-Test der Modellkoeffizienten; Nach Bonferroni korrigierte Signifikanzniveaus: α' (5%) = 0,05 / 4 = 0,012 und α' (1%) = 0,01 / 4 = 0,002, daher * = p < 0,012 und ** = p < 0,002

Tab. 3: Diagnostische Genauigkeit der neuropsychologischen Variablen bei der Abgrenzung der Gruppe AD von den vier VD-Clustern

Bei der Differenzierung der Gruppe AD von den VD-Clustern wurde erwartet, dass die neuropsychologischen Testvariablen, die die Gruppen AD vs. VD mit einer diagnostischen Genauigkeit von 69,3% diskriminierten, bei der Abgrenzung der AD von den homogeneren VD-Untergruppen eine höhere diagnostische Genauigkeit erreichen würden. Die Ergebnisse der vier binär-logistischen Regressionsanalysen, in denen die Gruppe AD jeweils einem VD-Cluster gegenübergestellt wurde, sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalysen zeigen, wie deutlich sich das neuropsychologische Profil der AD-Patienten von den Profilen der vier VD-Cluster unterscheidet. Die einander gegenübergestellten diagnostischen Gruppen konnten anhand der Testvariablen, die bei der Differenzierung der Gruppen AD vs. VD nur eine geringe Vorhersagesicherheit erreichten, nun mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit differenziert werden. Alle vier logistischen Regressionsanalysen ergaben sehr hohe Treffsicherheiten, die nicht durch die Tatsache erklärt werden können, dass die voneinander abgegrenzten Gruppen unterschiedlich groß bzw. zum Teil sehr klein waren (Tab. 4). Auch der Altersunterschied zwischen den diagnostischen Gruppen AD und VD-3 kann die hohe diagnostische Genauigkeit bei der Trennung dieser beiden Gruppen nicht erklären (s. o.).

Zusammenfassend können die eingangs formulierten Hypothesen wie folgt beantwortet werden: Auf der Basis der neuropsychologischen Testergebnisse der VD-Patienten konnten homogenere Subgruppen der VD ermittelt werden, die sich in Bezug auf verschiedene Testleistungen signifikant unterschieden. Das neuropsychologische Profil der AD-Patienten ließ sich signifikant besser von dem der VD-Patienten differenzieren, wenn anstatt der VD-Gesamtstichprobe die verschiedenen VD-Cluster in die Analysen einbezogen wurden, wobei sich die entsprechenden Klassifikationsraten signifikant von denen unter-

schieden, die mit gleich großen »Zufallsclustern« der VD ermittelt wurden.

Diskussion und Fazit

Wie die Ergebnisse der Clusteranalysen zeigen, wiesen die Patienten mit einer VD zum Teil deutlich unterschiedliche neuropsychologische Ausfallsprofile auf. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da unter der Diagnose »vasculäre Demenz« sehr unterschiedliche klinische, neuropathologische und neuropsychologische Entitäten subsumiert werden. Nach Tierney et al. [20] ist die Schwierigkeit bei der Differenzierung der beiden Demenzformen AD und VD zum großen Teil auf die Heterogenität der VD zurückzuführen und das Auffinden charakteristischer Muster neuropsychologischer Ausfälle bei der VD nur dann möglich, wenn anstelle dieser heterogenen Gruppe homogene Subgruppen untersucht werden. Um die Gültigkeit dieser Aussage zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Untersuchung die AD von homogenen Clustern der VD diskriminiert und eine signifikante Verbesserung der Diskrimination bestätigt. Wie der Vergleich der Diskriminationsraten mit den Zufalls- vs. tatsächlichen Clustern zeigte, konnte die verbesserte Diskrimination nicht auf die kleineren Gruppengrößen zurückgeführt werden, da die VD-Zufallscluster signifikant schlechter von der AD differenziert werden konnten als die empirisch ermittelten VD-Cluster. Lediglich beim kleinsten Cluster (n=4) zeigte sich, dass die AD vom Zufallscluster genauso sicher diskriminiert wurde. Ob dies auf ein statistisches Artefakt hindeutet oder darauf zurückgeführt werden kann, dass bei n=4 interindividuelle Unterschiede im kognitiven Profil nicht nivelliert werden, muss in einer weiteren Untersuchung mit größeren Stichproben geklärt werden.

Als interessantes Nebenergebnis konnte in der vorliegenden Untersuchung das von verschiedenen Autoren berichtete Speicher- vs. Abrufdefizit bei AD vs. VD bestä-

Fragestellung		Clusterermittlung		Vergleich der Treffsicherheiten				
		HCA	zufällig	Pillai-	F	df1	df2	p
				Spur				
AD vs. VD-1 (n = 66)	Treffsicherheit [%]	95,5	83,6	0,879**	415,29	1	57	< 0,0001
	Sensitivität [%]	98	96,1					
	Spezifität [%]	86,7	43,8					
	PPW [%]	96,1	84,5					
	NPW [%]	92,8	77,8					
	Nagelkerkes R ²	0,780	0,409					
	Modell Chi ²	47,48**	21,32					
	df	16	16					
p	< 0,001	0,166						
AD vs. VD-2 (n = 57)	Treffsicherheit [%]	100	76,7	0,842**	298,67	1	56	< 0,0001
	Sensitivität [%]	100	88,2					
	Spezifität [%]	100	50,0					
	PPW [%]	100	80,3					
	NPW [%]	100	64,7					
	Nagelkerkes R ²	1,000	0,383					
	Modell Chi ²	38,36*	23,00					
	df	16	16					
p	0,001	0,114						
AD vs. VD-3 (n = 62)	Treffsicherheit [%]	100	81,4	0,889**	424,00	1	53	< 0,0001
	Sensitivität [%]	100	90,2					
	Spezifität [%]	100	57,9					
	PPW [%]	100	85,2					
	NPW [%]	100	68,7					
	Nagelkerkes R ²	1,000	0,471*					
	Modell Chi ²	57,97**	27,49					
	df	16	16					
p	< 0,001	0,036						
AD vs. VD-4 (n = 55)	Treffsicherheit [%]	100	100	(entfällt)				
	Sensitivität [%]	100	100					
	Spezifität [%]	100	100					
	PPW [%]	100	100					
	NPW [%]	100	100					
	Nagelkerkes R ²	1,000	1,000					
	Modell Chi ²	28,67	28,67					
	df	16	16					
p	0,026	0,026						

Anmerkungen: HCA = Hierarchische Clusteranalyse; zufällig = zufällig zusammengesetzte VD-Cluster, PPW = Positiv prädiktiver Wert; NPW = Negativ prädiktiver Wert; Modell Chi²: Omnibus-Test der Modellkoeffizienten; df¹ = Freiheitsgrade zwischen den Gruppen; df² = Freiheitsgrade innerhalb der Gruppen; Nach Bonferroni korrigierte Signifikanzniveaus: α' (5%) = 0,05 / 4 = 0,012 und α' (1%) = 0,01 / 4 = 0,002, daher * = p < 0,012 und ** = p < 0,002

Tab. 4: AD vs. VD-Cluster und AD vs. VD-Zufallscluster: Vergleich der Klassifikationsraten

tigt werden. Nach Rosenstein [16] sind bei Patienten mit einer AD Beeinträchtigungen des expliziten Gedächtnisses in der Regel nicht auf Einbußen beim Abrufen gelernten Materials zurückzuführen, sondern eher darauf, dass oft keine Information mehr zur Verfügung steht, die abgerufen werden könnte. Dieses Speicherdefizit wird zum Teil zur Erklärung dafür herangezogen, dass AD-Patienten nicht von Hinweisreizen, sog. »cues«, profitieren [19], was sich zum Beispiel in einer schlechteren Wiedererkennungslleistung manifestiert. Nach Tierney et al. [20] sind vor allem AD-Patienten im Wiedererkennen beeinträchtigt, und zwar gerade im Vergleich zu VD-Patienten. Während die Analysen mit der VD-Gesamtgruppe dies nicht bestätigten konnten [4, 5], wurden in den vorliegenden Analysen signifikante Unterschiede der Wiedererkennungslleistung zwischen AD und dem VD-Cluster VD-1 gefunden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass auch weitere Unterschiede zwischen den beiden Demenzformen erst bei differenzierter Betrachtung der VD-Gruppe manifest werden könnten.

Als weiteres Nebenergebnis der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass bei der Differenzierung der AD von den 4 VD-Clustern die Speed-Tests, von denen man annimmt, dass sie für vaskuläre Veränderungen sensitiver sind als Power-Tests [4], eine besondere Rolle spielten. Weitere Analysen mit größeren Stichproben sind jedoch erforderlich, um die berichteten Ergebnisse mit größerer Sicherheit interpretieren zu können. Die ermittelten VD-Cluster sollten dann auch mit biologischen und neuroradiologischen Markern in Beziehung gesetzt werden, um auch die pathophysiologische Relevanz der ermittelten Cluster untersuchen zu können.

Literatur

- Almkvist O. Neuropsychological deficits in vascular dementia in relation to Alzheimer's disease: reviewing evidence for functional similarity or divergence. *Dementia* 1994; 5(3-4): 203-209.
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W & Weiber R. *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung* (10. Aufl.). Springer Verlag, Heidelberg 2003.
- Bühl A & Zöfel P. *Spss 11. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows* (8. Aufl.). Addison Wesley, München 2002.
- Damian M. *Der Nutzen neuropsychologischer Speed-Tests für die Früh- und Differentialdiagnostik dementieller Syndrome und subklinischer Formen kognitiver Beeinträchtigungen*. Dissertation, Universität Heidelberg 2005.
- Damian M, Kreis M, Krumm B & Hentschel F. Optimized neuropsychological procedures at different stages of dementia diagnostics. *J Neurol Sci* 2005; 229-230: 95-101.
- Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. *Dementia* 1994; 5(3-4): 189-192.
- Hachinski VC, Lassen NA & Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2(7874): 207-210.
- Hentschel F, Kreis M, Damian M, Syren M & Krumm B. Evaluation des Beitrages der radiologischen bildgebenden Diagnostik bei dementiellen Erkrankungen – ein Vergleich mit der psychologischen Diagnostik. *Rofo* 2003; 175(10): 1335-1343.
- Kessler J & Kalbe E. *Gerontoneuropsychologie – Grundlagen und Pathologie*. In Sturm W, Herrmann M & Wallesch CW (Hrsg.), *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Swets & Zeitlinger, Lisse 2000, 648-662.
- Loeb C. Point de vue. Les attaques ischémiques transitoires. Une révision est-elle nécessaire? *Rev Neurol (Paris)* 1985 ; 141(11): 694-697.
- Monsch AU. CERAD. Neuropsychologische Testbatterie. Universität Basel, 1997.
- O'Brien MD. How does cerebrovascular disease cause dementia? *Dementia* 1994; 5(3-4): 133-136.
- Oswald WD & Fleischmann UM. *Das Nürnberger Altersinventar* (4. Aufl.). Testzentrale, Göttingen 1999.
- Reitan RM. *Trail Making Test: Manual for administration, scoring and interpretation*. Indiana University Press, Indianapolis 1956.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43(2): 250-260.
- Rosenstein LD. Differential diagnosis of the major progressive dementias and depression in middle and late adulthood: a summary of the literature of the early 1990s. *Neuropsychol Rev* 1998; 8(3), 109-167.
- Saß H, Wittchen HU & Zaudig M. *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen (DSM-IV)*. Hogrefe, Göttingen 1996.
- Shulman KL, Gold DP, Cohen CA & Zuccherro CA. Clock-Drawing Test for dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8: 487-496.
- Snowden JS. Neuropsychological evaluation and the diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Reviews in Clinical Gerontology* 1999; 9: 65-75.
- Tierney MC, Black SE, Szalai JP, Snow GW, Fisher RH, Nadon G et al. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol* 2001; 58(10): 1654-1659.
- Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC & Heyman A. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1992; 49(5): 448-452.

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Marinella Damian
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Abteilung Gerontopsychiatrie (Gedächtnisambulanz)
J5, 68159 Mannheim
E-Mail: marinella.damian@zi-mannheim.de