

Der California Verbal Learning Test
(CVLT), deutsche Fassung, bei
Alzheimer-Krankheit

Diplomarbeit

Universität Konstanz
Sozialwissenschaftliche Fakultät
Fachgruppe Psychologie

Gutachter: Prof. Dr. B. Rockstroh
Prof. Dr. T. Elbert

vorgelegt von: Michael Wenz

November 1998

Danksagung

Die vorliegende Diplomarbeit ist in der Psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München entstanden. Herrn Prof. Förstl will ich an dieser Stelle für diese Möglichkeit und sein Interesse an der Arbeit danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dipl.-Psych. Barbara Romero für die Überlassung des Themas, sowie die kontinuierliche, lehrreiche und motivierende Betreuung, angefangen von der Planung und Datenerhebung bis hin zur Beratung beim Verfassen der Arbeit. Ohne ihre Unterstützung wäre die Realisierung der vorliegenden Untersuchung nicht möglich gewesen. Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Klinische und Experimentelle Neuropsychologie im Klinikum rechts der Isar. Besonders hervorheben möchte ich dabei Frau Dipl.-Psych. Tina Theml, die mir durch ihre geduldige und sorgfältige Beratung, sowie ihren stets positiven Zuspruch, eine große Hilfe war.

Auch danke ich meinen Gutachtern Frau Prof. B. Rockstroh, Universität Konstanz, und Herrn Prof. T. Elbert, Universität Konstanz, für die Unterstützung meines Forschungsinteresses.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	5
1. EINLEITUNG	7
2. STAND DES WISSENS	11
2.1 Gedächtnis: Strukturen und Prozesse	11
2.2 Untersuchungsmöglichkeiten des verbalen Gedächtnisses	15
2.2.1 Primäres und sekundäres Gedächtnis	16
2.2.2 Lern- und Behaltensprozesse und Beschreibung häufig verwendeter Gedächtnistests in der Demenzdiagnostik	18
2.3 Neuroanatomie des Gedächtnisses und neuropathologische Veränderungen bei Alzheimer-Demenz	21
2.4 Gedächtnis im Alter	23
2.5 Gedächtnisstörungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz	25
2.5.1 Primäres und sekundäres Gedächtnis	25
2.5.2 Verbales Lernen und Konsolidierung	28
2.5.2.1 Verarbeitungstiefe	28
2.5.2.2 Verbales Lernen und semantisches Gedächtnis	28
2.5.2.3 Verbales Lernen und die Recency-Region	30
2.5.3 Verbales Behalten und Konsolidierung	32
2.5.3.1 Das Huppert-Piercey-Paradigma	32
2.5.3.2 Behalten von Wortlisten	33
2.5.4 Frühe Gedächtnismarker bei Alzheimer-Demenz	36
3. FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	43
3.1 Hypothesen	43
3.2 Operationalisierungen	44
3.2.1 Hypothese 1: Gedächtnisstrukturen - Primäres vs. sekundäres Gedächtnis	44
3.2.1.1 Primäres Gedächtnis	44
3.2.1.2 Sekundäres Gedächtnis	45
3.2.2 Hypothese 2: Gedächtnisprozesse - Konsolidierung und Behalten	45
3.2.2.1 Lernprozesse	46
3.2.2.2 Behaltensprozesse	50
3.2.3 Hypothese 3: Klassifikation mit ausgewählten CVLT-Variablen	54
4. METHODEN	58
4.1 Stichproben	58

4.2 Meßinstrumente	62
4.2.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)	62
4.2.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)	63
4.2.3 California Verbal Learning Test (CVLT)	64
4.3 Statistik	72
5. ERGEBNISSE	74
5.1 Hypothese 1: Gedächtnisstrukturen - Primäres vs. sekundäres Gedächtnis	74
5.1.1 Primäres Gedächtnis	74
5.1.2 Sekundäres Gedächtnis	75
5.2 Hypothese 2: Gedächtnisprozesse - Konsolidierung und Behalten	77
5.2.1 Lernprozesse	77
5.2.1.1 Lernmaße	77
5.2.1.2 Lernstrategie: Profit von der semantischen Struktur der Liste	78
5.2.1.3 Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in den fünf Lerndurchgängen	79
5.2.2 Behaltensprozesse	100
5.2.2.1 Anzahl genannter Worte im fünften Lerndurchgang, kurz verzögerter freier Wiedergabe und lang verzögerter freier Wiedergabe	101
5.2.2.2 Behaltensraten	102
5.2.2.3 Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses im fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe	104
5.3 Hypothese 3: Klassifikation mit ausgewählten CVLT-Variablen	112
5.3.1 Verhältnis- und Differenzmaße bezüglich der Wiedergabe aus dem primären und sekundären Gedächtnis	113
5.3.2 Klassifikation mit den ausgewählten CVLT-Variablen	114
5.3.3 Logistische Regressionsanalyse	115
6. DISKUSSION	118
6.1 Interpretation der Ergebnisse	118
6.1.1 Hypothese 1: Primäres vs. sekundäres Gedächtnis	118
6.1.2 Hypothese 2: Gedächtnisprozesse - Konsolidierung und Behalten	120
6.1.2.1 Lernprozesse	120
6.1.2.2 Behaltensprozesse	125
6.1.3 Hypothese 3: Klassifikation mit ausgewählten CVLT-Variablen	129
6.2 Methodische Einschränkungen und mögliche Einflußfaktoren	132
6.3 Die Bedeutung des CVLT für die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit	135
LITERATURVERZEICHNIS	137
ANHANG	165

Zusammenfassung

Verbale episodische Gedächtnisleistungen wurden mit dem California Verbal Learning Test, deutsche Fassung (CVLT, Delis et al., 1987, dt. Fassung: Köhler et al., in Vorbereitung) bei 25 Patienten im frühen Stadium einer Alzheimer-Demenz und bei 49 gesunden älteren Kontrollpersonen untersucht. Im Mittelpunkt des Interesses standen dabei zwei Aspekte: (1) Das Profil der Gedächtnisstörung bei Alzheimer-Demenz, und hier besonders das Verhältnis der wiedergegebenen Worte aus dem primären und sekundären Gedächtnis, und (2) der Beitrag einzelner Lern- und Gedächtnismaße des Verfahrens zur Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit.

Der CVLT besteht aus einer nach semantischen Kategorien organisierbaren Wortliste, die in der Lernphase fünfmal dargeboten wird und nach zeitlichen Verzögerungen nochmals abgefragt werden kann.

Erwartungsgemäß war das Leistungsniveau in allen fünf Lerndurchgängen und der freien Wiedergabe nach einem kurzen und langen Verzögerungsintervall in der Patientengruppe signifikant niedriger als bei den Gesunden. Es konnte gezeigt werden, daß das sekundäre Gedächtnis bei den Patienten deutlich beeinträchtigt ist, während eine Störung des primären Gedächtnisses nicht bestand. Eine genauere Analyse der wiedergegebenen Worte über die Lerndurchgänge ergab weiterhin deutliche Hinweise auf einen überproportional hohen Anteil von wiedergegebenen Worten aus dem primären Gedächtnisspeicher in der Patientengruppe. Dieses Wiedergabemuster deutet darauf hin, daß bei beginnender Alzheimer-Krankheit der Prozess der Konsolidierung, d.h. der Übertragung von Informationen aus einem kurzfristigen primären Gedächtnisspeicher in einen langfristigen sekundären Gedächtnisspeicher gestört ist. Die Patienten profitierten zudem weniger von der semantischen Organisierbarkeit der Liste. In einem weiteren Schritt wurde die Wiedergabeleistung im letzten Lerndurchgang und den verzögerten freien Wiedergabedurchgängen verglichen. Die Worte, die im letzten Lerndurchgang dem primären Gedächtnis zugeordnet wurden, konnten nach einem kurzen Verzögerungsintervall von den Patienten größtenteils nicht mehr abgerufen werden. Der Verlust an Worten aus dem primären Gedächtnis war hierbei gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Nach einer längeren zeitlichen Verzögerung von 20 Minuten konnte in keiner der beiden Gruppen eine weitere Abnahme der Leistung festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die auch in anderen Studien gefundene extrem niedrige Leistung von

Alzheimer-Kranken in der verzögerten Wiedergabe in erster Linie auf das Konsolidierungsdefizit und nicht auf erhöhtes Vergessen zurückzuführen ist.

Da bisher untersuchte Gedächtnismarker das Verhältnis der Wiedergabe aus dem primären und sekundären Gedächtnis außer Acht ließen, wurden verschiedene Verhältnis- und Differenzmaße gebildet, die dieses Verhältnis berücksichtigen. Um die Variablen zu bestimmen, die die beste Gruppenzuordnung ermöglichen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die neu gebildeten Maße und mehrere ausgewählte Variablen des CVLT wurden dabei in die Analyse mit einbezogen. Die Gesamtsumme der wiedergegebenen Worte in den Lerndurchgängen und eines der neu gebildeten Maße waren die einzigen Variablen, die in das Regressionsmodell aufgenommen wurden. Alle Kontrollpersonen und 24 der 25 Patienten wurden nach diesem Modell richtig zugeordnet. Die Sensitivität lag somit bei 96 %, die Spezifität bei 100 %. Dies ergab eine Gesamttrefferquote von 98,65 %.

Methodische Einschränkungen der Studie sowie die Bedeutung des CVLT in der Früherkennung der Alzheimer-Krankheit werden abschließend diskutiert.

1. Einleitung

In der folgenden Arbeit wurden Gedächtnisstrukturen und Gedächtnisprozesse bei Alzheimer-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium und bei einer Gruppe gesunder älterer Kontrollpersonen mit der deutschen Fassung des California Verbal Learning Test (CVLT) untersucht.

Dabei war der Fokus des Interesses auf den Beitrag des CVLT zur Früherkennung der Alzheimer-Krankheit gerichtet.

Das klinische Erscheinungsbild der, bereits im Jahre 1907 erstmals beschriebenen Alzheimer-Krankheit (Alzheimer, 1907) ist durch Störungen in verschiedenen kognitiven Bereichen - wie Gedächtnis, Sprache, Aufmerksamkeit, problemlösendes Denken und Visuokonstruktion gekennzeichnet. Diese Störungen sind Folge einer Reihe von morphologischen Veränderungen, die in einer Ablagerung von Amyloid-Plaques, neurofibrillären Tangles, Neuropilfäden, einer granulovacuolären Degeneration und dem Verlust von Neuronen und von Synapsen bestehen (Weis, 1997b). Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tangles verteilen sich dabei nicht diffus im Gehirn, sondern zeigen sich bevorzugt im limbischen System (u.a. Hippokampus, enthorinaler Cortex, Amygdala, hinterer Gyrus Cinguli), im Nucleus Basalis Meynert und in isokortikalen Assoziationsgebieten, insbesondere temporo-parietal, weniger auch frontal (Braak & Braak, 1990; Brun & Englund, 1981, Yamada & Mehrain, 1968).

Die Art, der Verlauf und die Schwere der kognitiven Defizite bei Alzheimer-Kranken stehen im Zusammenhang mit den oben beschriebenen morphologischen Veränderungen (Bierer, et al., 1995; Blessed et al., 1968; Braak & Braak, 1991, Weis, 1997d).

Der Beginn der Erkrankung ist in der Regel schleichend, ihr Verlauf ist progredient. Nach neueren Erkenntnissen beginnt der pathologische Prozess im Gehirn vermutlich schon 30-40 Jahre bevor die ersten leichten kognitiven Symptome manifest werden (Braak & Braak, 1991; Ulrich, 1985). Die Lebenserwartung nach einer Diagnosestellung beträgt im Durchschnitt 5 - 8 Jahre, wobei jedoch auch wesentlich kürzere sowie längere Krankheitsverläufe vorkommen (Burns et al., 1997).

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht geklärt (ein Überblick über verschiedene ätiologische und pathogenetische Theorien findet sich bei Weis, 1997c). Eine kausale Behandlungsmöglichkeit ist folglich gegenwärtig nicht vorhanden und auch noch nicht absehbar, wengleich in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte im Verständnis der

zugrundeliegenden Krankheitsprozesse und in den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten gemacht wurden (Cummings et al., 1998).

Das Risiko, an einem Morbus Alzheimer zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Die Alzheimer-Demenz ist mit einem Anteil von ca. 60 % (Bickel, 1997) die am häufigsten vorkommende Form der dementiellen Erkrankungen. Die mittlere Prävalenzrate dementieller Erkrankungen insgesamt bei den über 65-Jährigen beträgt in Europa ca. 5 %. Sie steigt mit zunehmendem Alter nahezu exponentiell an (Rocca et al, 1991). Populationsvergleichende Studien ergaben ähnliche altersspezifische Prävalenzraten in zahlreichen Ländern (Katzman & Kawas, 1994). Die Inzidenz zeigt ebenfalls eine Zunahme mit dem Alter. Die Inzidenzraten verdreifachen sich dabei ungefähr in einem Zeitraum von 10 Jahren. Im Mittel liegt die Inzidenz bei ca. 1,5 % in der Bevölkerung über 65 Jahre für alle Demenzformen, für den Morbus Alzheimer bei 0,89 %. (Bickel & Cooper, 1994). Inzidenzraten wurden allerdings erst in wenigen Studien ermittelt und weisen noch eine relativ große Streuung auf (Bickel, 1997). Ob die Prävalenz- und Inzidenzraten einem zeitlichen Trend unterliegen, ist daher noch nicht hinreichend empirisch geklärt. Ausgehend von einem zeitunabhängigen Trend und unter Berücksichtigung der Verschiebung der Altersstruktur in der Bevölkerung, ergibt sich eine Steigerung der behandlungsbedürftigen Fälle von derzeit rund 400 000 auf 600 000 im Jahr 2030. Die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr wird dann von ca. 80 000 im Jahr auf ca. 120 000 steigen (Kurz, 1995, S.25).

In der klinischen Praxis bereitet die Diagnostik einer Alzheimer-Demenz häufig Schwierigkeiten, vor allem, wenn es sich um Fälle in einem sehr frühen Krankheitsstadium handelt. Eine Demenz ist nach ICD-10 (Weltgesundheitsorganisation, 1993) ein Syndrom, bei dem eine Abnahme des Gedächtnisses sowie eine Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten bei gleichzeitiger Bewußtseinsklarheit vorliegt. Es muß zudem eine beträchtliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens vorliegen. Die Symptome müssen mindestens 6 Monate bestanden haben. Nach ICD-10 ist die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit dann zu stellen, wenn eine Demenz nach der obigen Definition vorliegt und der Beginn schleichend mit langsamer Verschlechterung ist. Außerdem darf es keine klinischen Hinweise oder spezielle Untersuchungsbefunde geben, die auf andere System- oder Hirnerkrankungen hindeuten, welche eine Demenz verursachen können. In der Frühphase sollten auch keine neurologischen Herdzeichen oder ein apoplektischer Beginn vorhanden sein. Die Klassifikation im DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) entspricht der des ICD-10 weitgehend, mit der

Ausnahme, daß die Symptome nach DSM-IV nicht über einen Zeitraum von 6 Monaten bestanden haben müssen. Die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ ist nach beiden Klassifikationssystemen somit weitgehend eine Ausschlußdiagnose. Dementsprechend komplex gestaltet sich der diagnostische Prozess. Ein multimodaler Ansatz erscheint hier besonders angebracht (Gutzmann et al., 1992). Dazu gehören eine ausführliche Anamnese, ein psychopathologischer Befund, neuroradiologische und labormedizinische Befunde, eine neurologische Untersuchung, sowie eine neuropsychologische Untersuchung (Zerfass et al., 1997). Die Rolle der klinischen Neuropsychologie besteht dabei im Nachweis der kognitiven Beeinträchtigungen mit standardisierten Untersuchungsverfahren (Spinnler & Della Sala, 1988; Zihl, 1996). Screening- bzw. Kurztests reichen für eine valide Beurteilung nicht aus (Zihl, 1996). Dies gilt ganz besonders in frühen Stadien der Erkrankung. Gedächtnisstörungen gehören gewöhnlich zu den ersten Symptomen einer beginnenden Alzheimer-Krankheit und sind in den meisten Fällen schon vorhanden, bevor andere kognitive Funktionen beeinträchtigt sind (Linn et al, 1995) Dabei ist in erster Linie das verbale episodische Gedächtnis betroffen. Diese Auffälligkeiten können nach Linn (1995) mit sensitiven neuropsychologischen Tests schon mehrere Jahre vor dem Zeitpunkt nachgewiesen werden, zu dem nach den derzeitigen geltenden klinischen Kriterien die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit gestellt wird. Trotz intensiver Forschungsbemühungen und beträchtlicher Fortschritte (ein Überblick findet sich bei Kurz, 1997) sind zur Zeit noch keine zuverlässigen biologischen Marker identifiziert, die im Bereich der Früherkennung flächendeckend und kostengünstig eingesetzt werden könnten. Daher kommt den Störungen des Gedächtnisses in der Früherkennung der Alzheimer-Krankheit nach wie vor eine entscheidende Bedeutung zu. Im Bereich des Gedächtnisses ist die Unterscheidung zwischen einem degenerativen Prozess und einem altersgemäßen kognitiven Abbau im Einzelfall häufig schwierig, da altersgemäße Gedächtnisschwierigkeiten und Abbauprozesse im Rahmen einer beginnenden Demenz entlang eines kognitiven Kontinuums verlaufen (Petersen, 1995). Wichtig ist es hierbei, jene Gedächtnisparameter zu identifizieren, die schon relativ früh im Verlauf der Erkrankung auffällig sind und sich von Veränderungen im normalen Altern unterscheiden. Eine frühe und valide Diagnose ermöglicht ein rasches therapeutisches Eingreifen mit den derzeit zur Verfügung stehenden Mitteln. Studien zur Weiterentwicklung medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten mit neuen Acetylcholinesterasehemmern wie Tacrin (Cognex), Donezepil (Aricept) oder Metrifonate (Ham, 1997; Knapp et al., 1994; Morris et al., 1998; Rogers et al., 1998), sowie der Einsatz von frühen psychosozialen Interventionen (Gunzelmann & Schumacher, 1997; Mittelman et al,

1996; Romero, 1997), geben hierbei begründeten Anlaß zur Hoffnung, daß durch eine möglichst frühe Intervention der Krankheitsverlauf günstig beeinflußt werden kann und betreuende Angehörige wesentlich entlastet werden können.

Neben der Identifizierung früher quantitativer Gedächtnismarker könnte es von entscheidender Bedeutung sein, die Informationsverarbeitungsprozesse, die bei einer beginnenden Alzheimer-Krankheit gestört sind, besser zu verstehen. Diese Erkenntnisse könnten eventuell zur Entwicklung besserer Tests bzw. Gedächtnismarker genutzt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher mit dem CVLT Prozesse des Lernens und Behaltens von Informationen untersucht. Zudem wurden die Variablen bestimmt, die zur Trennung von Alzheimer-Patienten in frühen Stadien der Demenz und gesunden Älteren am besten geeignet sind.

Im englischsprachigen Bereich gibt es eine Reihe reliabler und valider Untersuchungsverfahren zur Erfassung verbaler episodischer Gedächtnisleistungen, die zur Diagnostik der Alzheimer-Demenz brauchbar erscheinen (Lezak, 1995, S.435-460), wenn auch hinsichtlich der Treffsicherheit einzelner Verfahren und Parameter in Bezug auf die Früherkennung Kontroversen bestehen. Beispiele für solche Verfahren sind der California Verbal Learning Test (CVLT, Delis et al., 1987), der Auditory Verbal Learning Test (AVLT, Rey, 1958), die Wechsler Memory Scale (WMS, Wechsler, 1945, 1987), sowie die Prozedur des Selektiven Erinnerns (Selective Reminding, SR, Buschke & Fuld, 1974). Im deutschsprachigen Raum hingegen sind verbale Gedächtnistests, die zur Früherkennung einer beginnenden Alzheimer-Krankheit geeignet sind, gegenwärtig in einer ausreichend standardisierten und normierten Form nicht verfügbar.

Für den CVLT liegt eine deutsche Adaptation von Ilmberger unter dem Namen „Münchener Verbaler Gedächtnistest“ seit 1988 vor. Eine Normierung und Veröffentlichung dieser Fassung erfolgte jedoch nicht. Eine neue normierte, deutsche Fassung des CVLT (Köhler et al., unveröffentlicht) wird derzeit vorbereitet. Gegenüber der ersten Version werden hier veränderte Wortlisten verwendet. Diese zweite Version des Verfahrens wurde uns von den Testautoren zur Verfügung gestellt. Die Normen werden jedoch nur für gesunde Probanden bis zu einem Alter von ca. 60 Jahren Vergleichswerte enthalten. Die Diplomarbeit liefert daher für die neue deutsche Version eines international etablierten Testverfahrens erste Vergleichswerte für gesunde Ältere sowie für Alzheimer-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium.

Im ersten Abschnitt der Arbeit soll ein kurzer Überblick über Konzepte und Terminologien der psychologischen Gedächtnisforschung im Hinblick auf das Thema dieser Arbeit gegeben werden.

Von dieser theoretischen Ausgangsbasis werden die bisherigen Befunde über Gedächtnisstörungen bei Alzheimer-Patienten in frühen Stadien der Erkrankung dargelegt. Gesondert wird zudem auf Befunde eingegangen, die mit dem CVLT gewonnen wurden.

Aus dem zuvor geschilderten Wissensstand werden die Hypothesen abgeleitet und operationalisiert. Im Methodenteil erfolgt eine Beschreibung der Untersuchungsgruppen sowie der verwendeten psychometrischen und statistischen Verfahren. Darauf schließt sich der Ergebnisteil mit einer detaillierten Darstellung der gefundenen Resultate an.

In der Diskussion werden die Ergebnisse interpretiert und kritisch bewertet, sowie in den theoretischen Bezugsrahmen eingeordnet.

2. Stand des Wissens

2.1 Gedächtnis: Strukturen und Prozesse

Gedächtnistheorien berücksichtigen gewöhnlich sowohl die Struktur des Gedächtnissystems sowie auch die Prozesse, die innerhalb dieses Systems ablaufen (Eysenck & Keane, 1995). Der Begriff der Struktur bezieht sich hierbei auf die Art und Weise, wie das Gedächtnissystem organisiert ist, während mit dem Begriff des Prozesses die Aktivitäten innerhalb des Gedächtnissystems gemeint sind. Nach Eysenck & Keane herrscht Übereinstimmung unter Gedächtnistheoretikern darüber, daß sowohl Struktur als auch Prozesse von Bedeutung für die Informationsverarbeitung sind, jedoch unterscheiden sich die Schwerpunkte in den einzelnen theoretischen Ansätzen.

Im folgenden soll ein kurzer Überblick über theoretische Konzepte und Ansätze der Gedächtnisforschung, die im Rahmen dieser Arbeit relevant sind, gegeben werden.

Ein weitgehender Konsens besteht innerhalb der Neurowissenschaften in der Annahme, daß das Gedächtnis nicht als eine einheitliche Struktur bzw. eine einheitliche Funktion begriffen werden kann (Squire et al., 1993).

Nach Markowitsch (1997) kann das Gedächtnis nach einem inhaltlichen und einem zeitlichen Aspekt in verschiedene Substrukturen untergliedert werden.

Hinsichtlich der inhaltlichen Struktur lassen sich die Teilbereiche episodisches Gedächtnis, Wissenssystem oder semantisches Gedächtnis, prozedurales Gedächtnis und Priming unterscheiden. Das prozedurale Gedächtnis sowie das Priming können nach einer anderen Taxonomie auch als Teile des impliziten Gedächtnisses bezeichnet werden (Graf & Schacter, 1985, Squire et al., 1993). Das implizite Gedächtnis ist eine unbewußte Form des Gedächtnisses. Da sich die vorliegende Arbeit auf episodische Gedächtnisleistungen bezieht, wird auf das implizite Gedächtnis nicht weiter eingegangen.

Das episodische und semantische Gedächtnis (Tulving, 1972) können dem expliziten bzw. deklarativen Gedächtnis zugeordnet werden (Squire et al., 1993). Das explizite Gedächtnis ist eine bewußte Form des Gedächtnisses, d.h. daraus abgerufene Informationen werden zu Inhalten des Bewußtseins und auch der Akt des Abrufens erfolgt bewußt (Squire et al., 1993). Das semantische Gedächtnis oder Wissenssystem enthält allgemeines Wissen oder Weltwissen, das Wissen um generelle Zusammenhänge, sowie semantisch-grammatikalisches Wissen. Die Inhalte des episodischen Gedächtnisses sind hingegen Erinnerungen an einzelne, zeitlich und situativ bestimmte Ereignisse, d.h. es handelt sich um das bewußte Wiederhervorbringen der persönlichen Vergangenheit (Markowitsch, 1997). Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Gedächtnisleistungen werden von zahlreichen Autoren inhaltlich dem episodischen Gedächtnis zugeordnet. Dies begründet sich darin, daß beim Lernen einer Wortliste nur die Worte relevant sind, die im Kontext der Untersuchung genannt werden. Der Proband soll sie also von anderen ihm bekannten Worten unterscheiden können. Nach Hartje & Sturm (1997) ist die Bezeichnung „episodisch“ für Leistungen in Lern- und Merkfähigkeitstests eher verwirrend. Sie wird jedoch aufgrund ihrer häufigen Verwendung in der aktuellen Literatur und in Ermangelung eines Alternativbegriffes, der diese Leistungen adäquat beschreiben würde, hier beibehalten.

Neben diesen inhaltlichen Aspekten hat das Gedächtnis auch eine zeitliche Dimension. Die Unterscheidung zwischen einem kurzfristigen und einem langfristigen Gedächtnisspeicher wurde zum erstenmal im Jahre 1890 von William James getroffen, der die Begriffe des primären Gedächtnisses (primary memory) und des sekundären Gedächtnisses einführte (secondary memory). Waugh und Norman (1965) übernahmen diese Begriffe, um ein theoretisch angemessenes System zu beschreiben, das der zugrundeliegenden Speicherung von Informationen entspricht.

In ähnlicher Weise unterschieden Atkinson und Shiffrin (1968) zwischen einem Kurzzeit- und einem Langzeitspeicher (short-term store & long-term store) in Bezug auf zugrundeliegende Gedächtnissysteme. Das gegenwärtig einflußreichste und weitgehend akzeptierte Modell eines Kurzzeitspeichers ist das Arbeitsgedächtnis-Modell von Baddeley und Hitch (1974). Baddeley untergliedert den kurzfristigen Speicher bzw. das Arbeitsgedächtnis in ein sprachlich-auditives (phonological loop) und ein visuelles (visuo-spatial sketchpad) Subsystem. Beide Subsysteme werden hierbei von einem kontrollierenden Aufmerksamkeitssystem überwacht und koordiniert, welches Baddeley als zentrale Exekutive bezeichnet. Morris & Baddeley (1988) schlugen vor, den Begriff „primäres Gedächtnis“ für ein einfaches, einheitliches und zeitlich begrenztes Speichersystem im Sinne von Atkinson & Shiffrin zu benutzen, während der Terminus „Arbeitsgedächtnis“ für die Beschreibung des komplexeren Systems und der Interaktion der Subsysteme mit der zentralen Exekutive verwendet werden sollte. Für einen eingehenderen Überblick zum Arbeitsgedächtnis und aktuelle Modelle des Kurzzeitspeichers sei auf Baddeley & Hitch (1994) und auf Gathercole (1994, 1997) hingewiesen.

Allen Modellen ist gemeinsam, daß im kurzfristigen Speicher Informationen nur über einen begrenzten Zeitraum von ca. 30 Sekunden bis zu einer Minute gehalten werden können. Zudem ist die Kapazität des kurzfristigen Speichers auf ca. sieben Einheiten (chunks) begrenzt (Miller, 1956; Eysenck & Keane, 1995). Dem langfristigen Speicher werden alle Informationen zugerechnet, die darüber hinaus behalten werden können (Markowitsch, 1997). Die Annahme zweier zeitlich unterschiedlicher Gedächtnissysteme wurde durch zahlreiche Experimente der kognitiven Psychologie sowie neuropsychologische Fallstudien bestätigt (ein kurzer Überblick findet sich bei Baddeley, 1997, S.29-48).

In der vorliegenden Arbeit sollen die Termini „primäres Gedächtnis“ und „sekundäres Gedächtnis“ verwendet werden, um sich theoretisch auf die angenommenen kurz- und langfristigen Speichersysteme zu beziehen.

Die bisherigen Ausführungen haben sich auf angenommene Strukturen des Gedächtnisses bezogen. Diese Strukturen können jedoch nicht unabhängig von Gedächtnisprozessen betrachtet werden. Den Vorgang der Informationsverarbeitung kann man dabei untergliedern in die Abschnitte der Informationsaufnahme, Einspeicherung, Festigung, Ablagerung und des Abrufs (Atkinson & Shiffrin, 1968; Markowitsch, 1997). Mit anderen Worten handelt es sich um die Prozesse des Lernens bzw. Einprägens (Aufnahme, Enkodierung, Konsolidierung), Behaltens (Ablagerung) und Abrufs bzw. Erinnerens (Ulrich et al., 1996).

Ein einflußreiches Modell, das Gedächtnisstrukturen und -prozesse miteinander in Verbindung gebracht hat, ist das modale Modell von Atkinson & Shiffrin (1968). Es wurde angenommen, daß Informationen über eine parallele Verarbeitung in sensorischen Ultrakurzzeitspeichern in einen Kurzzeitspeicher (short-term store) mit limitierter Kapazität gelangen, was dem Prozess der Informationsaufnahme entspricht. Dieser Kurzzeitspeicher steht wiederum mit einem Langzeitspeicher (long-term store) mit nahezu unlimitierter Kapazität in Verbindung, in welchen Informationen übertragen werden können. Der Prozess der Übertragung von Informationen in den langfristigen Speicher wurde als Konsolidierung bezeichnet. Diese Informationsübertragung, d.h. das Lernen, geschieht nach Atkinson & Shiffrin mittels verschiedener Kontrollprozesse, von denen der wichtigste das sogenannte Rehearsal, d.h. das Wiederholen von Informationen ist. Im Langzeitspeicher können die gelernten Informationen nun längerfristig abgelagert und bei Bedarf abgerufen werden.

Das Modell von Atkinson & Shiffrin konnte empirisch nicht vollständig bestätigt werden und wird häufig als zu vereinfacht angesehen, insbesondere den Bereich des Kurzzeitspeichers und die Übertragung von Informationen in den Langzeitspeicher betreffend (Baddeley, 1997, S.45-47). Es kann jedoch zur Beschreibung klinischer Phänomene nach wie vor einen nützlichen theoretischen Rahmen bieten (Birbaumer & Schmidt, 1996).

Der von Craik & Lockhardt 1972 veröffentlichte „levels of processing“-Ansatz orientierte sich mehr an den Prozessen der Informationsverarbeitung als an der Annahme verschiedener Speicherstrukturen. Die Autoren schlugen vor, daß ein Item umso besser behalten wird, je tiefer es verarbeitet wird. Sie nahmen weiterhin ein primäres Gedächtnissystem an, betonten

aber, daß eine längere Speicherung von der Tiefe der Verarbeitung, d.h. von der Qualität der Enkodierung, abhängig sei, und nicht vom Rehearsal-Prozess.

Komplexere Ansätze der Informationsverarbeitung können unter dem Begriff des Konnektionismus zusammengefaßt werden. Diese Ansätze beruhen darauf, daß alle Arten von Gedächtnissystemen unter das gemeinsame Konstruktionsprinzip der Assoziation bzw. Konnektion zwischen Gedächtnisinhalten subsumiert werden (Birbaumer & Schmidt, 1996). Die Informationsverarbeitung erfolgt parallel in verteilten Netzwerken (parallel distributed processing) (für aktuelle Übersichten vgl. Baddeley, 1997 S. 257-272; Shanks, 1997).

Die Untersuchung der Gedächtnisleistungen mit dem CVLT in der vorliegenden Diplomarbeit ging von der oben beschriebenen Dichotomie der Gedächtnisstrukturen im Sinne eines kurzfristigen und langfristigen Speichers aus. Theoretischer Bezugspunkt war dabei das Modell von Atkinson & Shiffrin. Dieses Modell stellt gegenüber konnektionistischen Ansätzen eine Vereinfachung der tatsächlich ablaufenden Prozesse dar. Zur Beantwortung der klinischen Fragestellung lieferte es jedoch einen ausreichenden theoretischen Rahmen. Vor allem der Prozess der Konsolidierung, d.h. der Übertragung von Informationen aus einem kurzfristigen in einen langfristigen Speicher, stand dabei im Mittelpunkt. Obwohl von einigen Patienten berichtet wurde, die eine normale Lernfähigkeit bei gestörtem primärem Gedächtnis aufweisen (Shallice & Warrington, 1970), erscheint es plausibel, daß Informationen, die langfristig abgespeichert werden, in der Regel zunächst in einem kurzfristigen Speicher verarbeitet werden. Vor allem für klinische Zwecke können diese Grundannahmen sinnvoll und hilfreich in der Beurteilung und zum Verständnis von Krankheitsprozessen sein (Hartje & Sturm, 1997; Lezak, 1995).

2.2 Untersuchungsmöglichkeiten des verbalen Gedächtnisses

Bei der Untersuchung von Gedächtnisfunktionen kann zwischen verschiedenen Arten des Gedächtnismaterials (sprachlich-nichtsprachlich, semantisch-episodisch, explizit-implizit) und den verschiedenen Sinnesmodalitäten (visuell, akustisch), in denen das Material präsentiert wird, differenziert werden (Sturm, 1997).

Da in der vorliegenden Untersuchung das sprachliche episodische Gedächtnis untersucht wird, soll im folgenden ein Überblick über die Möglichkeiten der Erfassung solcher Gedächtnisleistungen erfolgen:

2.2.1 Primäres und sekundäres Gedächtnis

Für den Bereich des verbalen primären Gedächtnisses haben sich Merkspannenprüfungen wie z.B. die Buchstaben- oder Zahlenspanne etabliert. Dabei werden dem Proband sukzessive länger werdende Buchstaben- oder Zahlenreihen vorgelesen, die er im Anschluß in korrekter Reihenfolge wiederholen soll. Die maximale Merkspanne des Probanden ist ein Indikator für die Kapazität des primären Gedächtnisses. Ebenso können kurze Wortlisten verwendet werden (Petersen, 1995). Bei experimentellen Prozeduren nach dem Brown-Peterson-Paradigma (Brown, 1958; Peterson & Peterson, 1959) handelt es sich um Aufgaben, bei denen nach der Darbietung einer kurzen Merkspanne sofort eine kurze Distraktoraufgabe folgt und anschließend die Wiedergabe gemessen wird. Durch Variation der Merkspanne und der Distraktoren kann die Kapazität des primären Gedächtnisspeichers erfaßt werden.

Eine weitere Möglichkeit der Prüfung des primären Gedächtnisses besteht in der Erfassung des wiedergegebenen Anteils der letzten Worte einer längeren Wortliste, der sogenannten Recency-Region. Diese Interpretation geht auf die beim Lernen von Wortlisten gefundenen seriellen Positionseffekte (Murdock, 1962) zurück. Den Probanden werden in solchen Experimenten mehrere Wortlisten, die aus unterschiedlichen, nicht verwandten Worten zusammengesetzt sind, sukzessive dargeboten und abgefragt. Die jeweiligen Listen werden also dem Probanden nur einmal gezeigt bzw. vorgelesen. Bei einer solchen einmaligen Präsentation von Wortlisten werden gewöhnlich sowohl die Worte am Anfang der Liste (Primacy-Effekt), als auch die Worte am Ende der Liste (Recency-Effekt) besser gelernt als die Worte in der mittleren Region. Es wurde dabei angenommen, daß diejenigen Worte, die im hinteren Teil einer Wortliste vorgegeben wurden, sich bei der Wiedergabe noch im primären Gedächtnisspeicher befinden, während die aus der vorderen Region wiedergegebenen Worte bereits im sekundären Speicher sind (Atkinson & Shiffrin, 1968; Glanzer & Cunitz, 1966; Watkins, 1974; Waugh & Norman, 1965). Allerdings gibt es auch empirische Hinweise, die gegen die Interpretation des Recency-Effekts als Indikator für die Wiedergabe aus einem primären Gedächtnisspeicher sprechen. So fanden Baddeley & Hitch (1977) z.B. Recency-Effekte beim Wiedergeben von Wortlisten trotz während der Darbietungsphase simultan

durchgeführter Distraktoraufgaben, welche die Speicherkapazität des primären Gedächtnisses auslasten sollten. Weiterhin konnten Recency-Effekte auch in sekundären Gedächtnisaufgaben, d.h. nach längeren Behaltensintervallen nachgewiesen werden (Baddeley & Hitch, 1977; Bjork & Whitten, 1974; Tzeng, 1973). Mehrere Alternativerklärungen zur Wiedergabe aus dem primären Gedächtnis wurden diskutiert: So wurde der Vorschlag gemacht, der Recency-Effekts könnte Ausdruck einer Rehearsal-Strategie sein (Atkinson & Shiffrin, 1968; Craik & Lockhardt, 1972). Weiterhin wurde der Effekt als Folge der zeitlichen und kontextabhängigen Diskriminierung von Gedächtnisspuren (Glenberg & Swanson, 1986; Greene, 1986) betrachtet, d.h. erst kürzlich gebildete Gedächtnisspuren sollten leichter wieder aufzurufen sein als solche, deren Bildung zeitlich weiter entfernt erfolgt war. Obwohl die Mechanismen, die für das Zustandekommen des Recency-Effekts verantwortlich sind, kontrovers diskutiert werden, ist dieser Effekt ein robustes Phänomen. Nach dem Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley kann der Recency-Effekt weiterhin als Manifestation der Aktivität der phonologischen Schleife interpretiert werden (Capitani et al., 1992, Morris & Baddeley, 1988). In Bezug darauf wurde die Annahme zweier verschiedener Gedächtnisspeicher, die durch die serielle Position der wiedergegebenen Worte erfaßt werden, weiterhin beibehalten. Diese Annahme kann besonders für klinische Zwecke heuristisch wertvoll sein (Capitani et al., 1992). Für die praktischen Zwecke der vorliegenden Arbeit wurde daher die Anzahl der genannten Worte aus dem hinteren Teil der Liste (Recency-Region) als Maß für das primäre Gedächtnis herangezogen. Das Ziel war dabei jedoch nicht vordergründig die Erfassung von Recency-Effekten, sondern der Gruppenvergleich in der Anzahl der genannten Worte in diesem Maß des primären Gedächtnisses. Beim Lernen einer Wortliste, die mehrmals vorgegeben wird, kann dabei nur der erste Lerndurchgang als reines Maß für das primäre Gedächtnis betrachtet werden. Dies begründet sich dadurch, daß man ab dem zweiten Lerndurchgang nicht mehr sicher beurteilen kann, ob ein Wort aus der Recency-Region aus dem primären Gedächtnis wiedergegeben wurde oder bereits nach dem ersten Durchgang gelernt und abgespeichert wurde und somit aus dem sekundären Gedächtnis wiedergegeben wurde.

Maße des primären Gedächtnisses als Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region können auf unterschiedliche Weise operationalisiert werden (z.B. Tulving & Colotla, 1970; Tulving & Patterson, 1968; Watkins, 1974; Waugh & Norman, 1965). Tulving & Patterson (1968) schlagen vor, einfach die letzten Worte der Liste zur Recency-Region zu zählen, wobei eine genaue Anzahl nicht genannt wird. Salthouse (1980) kommt nach einer Übersicht über die vorhandene Literatur für Listen von der Größenordnung des CVLT auf eine Recency-Region

von 4 Worten. Nach Waugh & Norman (1965) sollte der Anteil der zum primären Gedächtnis gezählten Worte bezogen auf die Leistung im mittleren Teil der Liste korrigiert werden, um ein zuverlässigeres Maß zu erhalten. Dies begründet sich aus der Annahme, daß ein Item, welches aus der Recency-Region wiedergegeben wird, sich sowohl im primären Gedächtnisspeicher als auch schon im sekundären Gedächtnisspeicher befinden haben kann.

Nach dem Maß von Tulving & Colotla (1970) befinden sich Worte, bei denen nicht mehr als sieben andere Worte zwischen Präsentation und Wiedergabe liegen, noch im primären Gedächtnis, während bei einer größeren Anzahl interferierender Items ein Abruf aus dem sekundären Gedächtnis angenommen werden kann.

Watkins (1974) sowie Carlesimo et al. (1996) sprechen sich für das Maß von Tulving & Colotla als sensitivsten Indikator für das primäre Gedächtnis aus.

Die Leistung im Bereich des sekundären Gedächtnisses kann durch das längerfristige Behalten sprachlicher Informationen, d.h. die verzögerte freie Wiedergabe vorher gelernter Worte (Delayed Recall) erfaßt werden. Eine weitere Möglichkeit der Messung sekundärer Gedächtnisleistungen stellt die Erfassung des wiedergegebenen Anteils aus den vorderen und mittleren Regionen einer längeren Wortliste dar. Im CVLT sind unter anderem die Anzahl der Worte aus der vorderen (Primacy) bzw. mittleren (Middle) Region im ersten Lerndurchgang, sowie die freie, verzögerte Wiedergabe nach 20 Minuten geeignete Maße für das sekundäre Gedächtnis.

2.2.2 Lern- und Behaltensprozesse und Beschreibung häufig verwendeter Gedächtnistests in der Demenzdiagnostik

Nach Sturm (1997) ist es sinnvoll zwischen Methoden zu unterscheiden, die (1) den Lern- und Einprägungsvorgang, (2) das Ausmaß des Behaltens und (3) den Abruf der Gedächtnisinhalte prüfen.

Eine solche Möglichkeit bieten Tests in Form von Wortlisten, die mehrere Lerndurchgänge, verzögerte freie Wiedergabedurchgänge und erleichterte Wiedergabedurchgänge mit semantischen Hinweisreizen sowie Wiedererkennungsaufgaben enthalten. Lernprozesse können anhand der Leistung in den Lerndurchgängen analysiert werden. Die Beurteilung von Behaltensprozessen ist über einen Vergleich der in den Lerndurchgängen genannten Worte mit den in der verzögerten Wiedergabe wiedergegebenen Worten möglich. Rückschlüsse auf

Abrufprozesse können durch den Vergleich der unter freien und erleichterten Wiedergabebedingungen genannten Worte gewonnen werden. Der Bereich der Abrufprozesse wurde in der vorliegenden Arbeit ausgeklammert.

Nach Petersen (1995) sind Gedächtnistests, die mehrere Lerndurchgänge, sowie eine verzögerte freie Wiedergabebedingung enthalten, die sensitivsten Verfahren in der Frühdiagnostik dementieller Erkrankungen. Er empfiehlt für diese Zwecke für den englischsprachigen Raum neben dem CVLT auch die Selective Reminding- (SR, Buschke & Fuld, 1974) und die Free and Cued Selective Reminding-Prozeduren (FCRS, Buschke, 1984; Grober & Buschke, 1987) sowie den Rey Auditory Verbal Learning Test (AVLT, Rey, 1958). Da diese Tests auf den folgenden Seiten mehrfach erwähnt werden, sollen ihre Konstruktionsprinzipien kurz vorgestellt werden. Ein Überblick über weitere Verfahren zur Gedächtnisprüfung findet sich bei Lezak et al. (1995, S.429-522) für den englischsprachigen Raum, sowie bei Sturm (1997) oder Calabrese (1997) für den deutschsprachigen Raum.

Bei den SR und FCRS-Prozeduren handelt es sich nicht um einheitliche Verfahren, sondern eher um ein bestimmtes Untersuchungs-Paradigma. Beim SR-Paradigma wird den Probanden im ersten Durchgang eine Wortliste vorgelesen bzw. gezeigt, die er sich merken soll. In den folgenden Durchgängen werden nur die Worte vorgelesen, die bei der Wiedergabe zuvor nicht genannt wurden. Dies wird solange wiederholt, bis entweder alle Worte genannt wurden oder der 12. Lerndurchgang erreicht ist. Nach 30 Minuten erfolgt die verzögerte freie Wiedergabe. Die Anzahl der Worte betrug in der Originalliste 10 (Buschke & Fuld, 1974), in den meisten Studien wurden jedoch 12 Worte verwendet (Lezak, 1995, S.448-451). Das FCRS-Paradigma folgt ebenfalls diesem selektiven Erinnerungsprinzip, zusätzlich werden dem Probanden sowohl während der Lerndurchgänge als auch während der sofortigen und verzögerten Wiedergabe semantische Hinweisreize (Kategoriennamen) vorgegeben. Es handelt sich somit um erleichterte Lern- und Wiedergabebedingungen (enhanced recall). Beim AVLT handelt es sich um eine Wortliste mit 15 nicht verwandten Worten, die dem Probanden fünfmal dargeboten wird. Auch hier erfolgt eine verzögerte freie Wiedergabe, sowie zusätzlich eine Ja-Nein-Wiedererkennensprüfung mit 15 Distraktoren. Dabei muß der Proband bei jedem vorgelesenen Wort entscheiden muß, ob es zuvor auf der Liste war.

Weiterhin soll noch die Wechsler Memory Scale (WMS, Wechsler, 1945) erwähnt werden, da einige Untertest daraus ebenfalls häufig in Untersuchungen mit Demenz-Patienten zur

Anwendung kamen. Die WMS ist eine aus sieben Subtests bestehende Testbatterie zur Erfassung von Gedächtnisleistungen. Zur Messung verbaler episodischer Gedächtnisleistungen eignen sich vor allem die Untertests „logical memory“ (Nacherzählen einer kurzen Geschichte) und „paarweises assoziatives Lernen von Worten“. Seit 1987 existiert eine verbesserte revidierte Version der WMS (WMS-R, Wechsler, 1987).

Beim in dieser Arbeit verwendeten CVLT wird eine Einkaufsliste von 16 Worten fünfmal vorgelesen. Die Worte lassen sich vier Kategorien mit je vier Worten zuordnen. Nach den Lerndurchgängen wird eine Distraktorliste eingeführt, danach folgen die kurz verzögerte freie Wiedergabe und die kurz verzögerte erleichterte Wiedergabe mit den Kategorien als Hinweisreizen. Nach einer Pause von 20 Minuten werden nacheinander die lang verzögerte freie Wiedergabe, die lang verzögerte erleichterte Wiedergabe mit Hinweisreizen, sowie die Ja-Nein-Wiedererkennensprüfung durchgeführt (für eine ausführlichere Beschreibung des CVLT siehe Kapitel 4 „Methoden“, S. 64-67 in dieser Arbeit).

Der CVLT ist ein Test, der auf Methoden und Konstrukten der kognitiven Neurowissenschaften basiert und den Anspruch hat, auch zugrundeliegende Gedächtnisprozesse und -strategien zu erfassen (Delis et al., 1987). Es können, wie von Sturm (1997) gefordert, Prozesse des Lernens, des Behaltens und des Abrufs überprüft werden. Der Lernprozess kann z.B. durch die Gesamtzahl der gelernten Worte in den fünf Lerndurchgängen, den Lernzuwachs pro Lerndurchgang oder das semantische Cluster - ein Maß dafür, inwieweit die Probanden sich die semantischen Kategorien zu Nutze machen - erfaßt werden. Als Maß für das Behalten bzw. Vergessen kann die Behaltensrate herangezogen werden. Dabei wird der prozentuale Anteil der behaltenen Worte in der verzögerten freien Wiedergabe an den genannten Worten im fünften Lerndurchgang berechnet. Abrufprozesse können durch die Wiedererkennensaufgabe sowie durch einen Vergleich der freien Wiedergabe mit der erleichterten Wiedergabe überprüft werden. Weiterhin können mit dem CVLT serielle Positionseffekte, Interferenzeffekte (proaktive Interferenz: Vergleich Lerndurchgang 1 mit der Distraktorliste, retroaktive Interferenz: Vergleich Lerndurchgang 5 mit kurz verzögerter freier Wiedergabe) sowie Wiedergabefehler wie Intrusionen (Worte, die nicht auf der Liste waren) und Perseverationen (Wiederholungen von im jeweiligen Durchgang bereits genannten Worten) erfaßt werden.

In der Diplomarbeit sind einige hier erwähnte Parameter des CVLT untersucht worden. Wo theoretische Überlegungen es nötig machten, wurden neue Variablen gebildet. Auf die

verwendeten Variablen wird in Kapitel 3 („Fragestellungen und Operationalisierung der Hypothesen“), sowie in Kapitel 4 („Methoden“) näher eingegangen.

2.3 Neuroanatomie des Gedächtnisses und neuropathologische Veränderungen bei Alzheimer-Demenz

Die Aufnahme und Konsolidierung neuer Informationen in das explizite bzw. deklarative Gedächtnis wird eng mit den neuralen Strukturen des limbischen Systems und deren Verbindungen in Zusammenhang gebracht. Insbesondere die mediale Temporallappenregion mit dem Hippokampus scheint hierbei von entscheidender Bedeutung zu sein (Scoville & Millner, 1957, Squire, 1992; Zola-Morgan & Squire, 1993). Der Hippokampus erhält Informationen aus allen Assoziationsfeldern des Neokortex sowie aus Teilen des limbischen Systems, vor allem dem Gyrus Cingulus und dem orbitofrontalen Kortex, sowie aus verschiedenen Regionen des temporalen Kortex. Diese Verbindungen laufen alle über den enthorinalen Kortex und sind reziprok (Birbaumer & Schmidt, 1996, Foster et al., 1997). Wichtige Projektionen aus den Assoziationsgebieten enden in der Brodman Area 28 des enthorinalen Kortex, welche über den exzitatorischen perforierenden Weg (perforant pathway) mit den Körnerzellen im Dentate Gyrus und den Pyramidenzellen der CA1 und CA3-Regionen des Hippokampus verbunden sind (Hyman et al., 1990; Foster et al., 1997). Innerhalb des Hippokampus besteht eine dichtes Netzwerk neuronaler Verbindungen (Geula, 1998). Verbindungen des Hippokampus bestehen ebenso zum medialen Thalamus und zum basalen Vorderhirn (Petri & Mishkin, 1994; Markowitsch, 1997). Im basalen Vorderhirn scheint insbesondere der Nucleus Basalis Meynert, der vor allem cholinerge Neuronen enthält und eine Hauptquelle der cholinergen Innervation des Assoziationscortex und des Hippokampus darstellt, eine Rolle bei Aufmerksamkeitsprozessen und der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zu spielen (Birbaumer & Schmidt, 1996; Geula, 1998; Hartje & Sturm, 1997). Es ist wahrscheinlich, daß Gedächtnisinhalte in den hier beschriebenen Strukturen verarbeitet werden müssen, um dann in anderen Hirnregionen, vor allem im Neocortex, dauerhaft abgespeichert zu werden (Foster et al., 1997). Es wird dabei angenommen, daß Informationen zunächst über die primären sensorischen Kortices zu den Assoziationskortices (inferior-temporal, posterior-parietal, präfrontal) gelangen und von dort in den enthorinalen Kortex und den Hippokampus. Nach der Verarbeitung und Konsolidierung im Hippokampus

werden die Informationen in die enthorinale Region zurückprojiziert und von dort über hoch divergente Pfade in neokortikalen Regionen gespeichert (Foster et al., 1997).

Für die Einspeicherung von Gedächtnisinhalten wird weiterhin von einigen Autoren dem Papez-Schaltkreis eine wichtige Rolle zugeschrieben, der die hippocampale Formation über den Fornix mit den Mamillarkörpern verbindet. Diese sind wiederum mit dem anterioren Thalamus verbunden. Von dort führt der Weg entweder direkt oder über das Cingulum zu den hippocampalen Strukturen zurück (Markowitsch, 1997). Von möglicherweise entscheidender Bedeutung für die Informationskonsolidierung könnten hierbei mediale diencephale Faserverbindungen sein, wobei primär der mamillothalamische Trakt, der die Mamillarkörper mit dem anterioren Thalamus verbindet, diskutiert wird (Markowitsch, 1997; Markowitsch et al. 1993).

Wie bereits erwähnt, sind die bei der Alzheimer-Krankheit vorgefundenen hirmorphologischen Veränderungen nicht diffus verteilt. Am frühesten und stärksten sind die limbischen Strukturen, insbesondere der enthorinale Kortex, die Hippokampusformation und die Amygdala sowie ihre Verbindungen betroffen. (Braak & Braak, 1990, 1991. Brun & Englund, 1981, Hyman et al., 1990; Morris, 1994a; Yamada & Mehraïn, 1968). Nach Hyman et al. (1990) sind vor allem die Neurone, von denen die reziproken Projektionen zwischen Hippokampus, enthorinalem Kortex und Amygdala ausgehen, von der Neurofibrillenbildung betroffen. Dies betrifft insbesondere auch den exzitatorischen perforierenden Weg. Projektionen dieser Strukturen zu kortikalen und subkortikalen Gebieten sind ebenfalls vom neuronalen Verlust betroffen. Die Autoren schlußfolgern, daß selektive Läsionen bei Alzheimer-Krankheit den enthorinalen Kortex, die Hippokampusformation und die Amygdala wichtiger Interkonnektionen berauben und somit das neurale System, welches der normalen Gedächtnisbildung zugrunde liegt, schwer beeinträchtigen. Es kommt somit zu einer funktionellen Isolierung des Hippokampus, wobei sowohl Input als auch Output in den Hippokampus betroffen sind (Geula, 1998; Hyman et al., 1990; Zola-Morgan & Squire, 1993). Weiterhin konnte eine Degeneration des im basalen Vorderhirn gelegenen Nucleus Basalis Meynert bei Alzheimer-Kranken nachgewiesen werden (Cummings, 1998; Hyman et al., 1990; Mann et al., 1984; Whitehouse et al., 1981). Nach neueren Erkenntnissen führen Störungen des cholinergen Systems zur Unfähigkeit des Organismus relevanten Umweltreizen Aufmerksamkeit zuzuwenden (Geula, 1998), was eine nicht unerhebliche Auswirkung auf die Konsolidierungsprozesse im Bereich episodischer Gedächtnisleistungen haben dürfte.

Für eine zusätzliche Beeinträchtigung des Papez-Schaltkreises bei Alzheimer-Krankheit wurden, meines Wissens, bisher keine empirischen Belege gefunden.

Es deutet sich somit bei Alzheimer-Kranken ein neuropathologischer Funktionsausfall in Bereichen an, die wahrscheinlich für das bewußte Einspeichern neuer Informationen von entscheidender Bedeutung sind.

Mehrere Studien, die Gedächtnisfunktionen mit bildgebenden Verfahren kombinierten, fanden dementsprechend Zusammenhänge zwischen Leistungen in Gedächtnistests und dem Glukosestoffwechsel im Temporallappen (Grady et al., 1988; Haxby et al., 1985), sowie dem Volumen hippokampaler Strukturen (Deweer et al., 1995; Köhler et al., 1998; Wilson et al., 1996).

Hirnmorphologische Veränderungen im Sinne von Amyloid-Plaques und Neurofibrillenbündeln zeigen sich auch im normalen Alter, jedoch sind sie weniger häufig vorhanden und diffuser verteilt als bei Alzheimer-Patienten (Weis, 1997a).

2.4 Gedächtnis im Alter

Kognitive Leistungen im höheren Alter scheinen einer hohen Variabilität zu unterliegen, die mit Merkmalen wie Bildung, Beruf, Gesundheit und Lebensstil zusammenhängen. (Schaie, 1988; Shimamura, 1995). Insbesondere Gedächtnisstörungen werden im Alter oft beklagt und können auch in verschiedenen Gedächtnissystemen nachgewiesen werden (Poon, 1985), wobei das verbale Gedächtnis stärker betroffen zu sein scheint als das nicht-verbale (Janowsky et al., 1996). Ältere Menschen benötigen dabei oft längere Darbietungszeiten, um Informationen adäquat aufzunehmen (Dunlosky & Salthouse, 1996; Salthouse, 1994; Salthouse & Coon, 1993).

Das primäre Gedächtnis scheint relativ unbeeinträchtigt zu sein, obwohl leichte Defizite in allen Komponenten des Arbeitsgedächtnismodells von Baddeley nachgewiesen werden konnten (Salthouse, 1994). Diese Defizite lassen sich nach Salthouse (1994) durch die bereits erwähnte Verlangsamung der Informationsverarbeitung mit steigendem Alter erklären.

In verschiedenen Aufgaben wurden immer wieder Hinweise auf eine Beeinträchtigung des sekundären Gedächtnisses gefunden, die hauptsächlich darauf zurückgeführt wurden, daß das Überführen von Informationen in den sekundären Gedächtnisspeicher sowie Abrufprozesse

gestört sind (Bowles & Poon, 1982; Craik & McDowd, 1987; Dunlosky & Salthouse, 1996; Incalzi et al., 1995; Parkinson et al., 1982; Petersen, 1995; Petersen et al., 1992). Dabei scheinen gesunde Ältere jedoch in gleichem Maße von semantischen Hilfen sowie der Darbietung einer semantisch kategorisierbaren Liste zu profitieren wie jüngere Probanden (Carlesimo et al., 1998, Le Moal et al., 1997), was als Hinweis auf eine relative Intaktheit des semantischen Gedächtnisses interpretiert werden kann. In zwei Studien mit dem AVLТ (Dunlosky & Salthouse, 1996; Incalzi et al., 1995) wurden auch erniedrigte Behaltensraten festgestellt. Dunlosky & Salthouse (1996) konnten zeigen, daß das Lernen von Informationen stärker gestört ist und einen größeren Beitrag zum sekundären Gedächtnisdefizit liefert als der Verlust von Informationen aus dem sekundären Gedächtnis. In diesen Studien wurden ebenfalls die Wiedergabe aus der Primacy- bzw. Recency-Region untersucht. Die Recency-Effekte blieben sowohl insgesamt (Incalzi et al., 1995) als auch über die einzelnen Lerndurchgänge (Dunlosky & Salthouse 1996) mit zunehmendem Alter stabil, während der Anteil an Worten aus der Primacy-Region abnahm. Dies deutet ebenfalls auf ein relativ intaktes primäres Gedächtnis und eine Beeinträchtigung im Bereich des sekundären Gedächtnisse im Vergleich zu jüngeren Probanden hin. Capitani et al. (1992) fanden in Bezug auf die serielle Position in Wortlisten eine insgesamt abnehmende Leistung mit steigendem Alter, wobei jedoch die Primacy- und Recency-Effekte im Vergleich zur mittleren Region der Listen robust blieben. Es kommt demnach mit steigendem Alter zu keiner qualitativen Veränderung bezüglich der Lernprozesse, sondern eher zu einer allgemeinen Reduktion der Verarbeitungskapazität. Petersen et al. (1992) fanden in einer Studie mit der Free and Cued Selective Reminding-Prozedur, daß ein Maß des Lernens signifikante Alterseffekte zeigte, in der verzögerten Wiedergabe jedoch keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen nachweisbar waren. Dies deutet daraufhin, daß einmal gelerntes und in den sekundären Gedächtnisspeicher überführtes Material auch im Alter behalten und abgerufen werden kann.

Ein direkter Vergleich der oben geschilderten Studien ist aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Verfahren problematisch. Insgesamt kann jedoch von einem zunehmenden Abfall von sekundären Gedächtnisleistungen mit steigendem Alter ausgegangen werden. In erster Linie sind dabei die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der Transfer von Informationen aus einem kurzfristigen in einen langfristigen Speicher, d.h. die Konsolidierung von Informationen, beeinträchtigt.

2.5 Gedächtnisstörungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

Das sprachliche Gedächtnis ist in den meisten Fällen die am frühesten betroffene kognitive Funktion bei Morbus Alzheimer (Almkvist, 1996; Mc Khann et al., 1984; Spinnler et al., 1988). Die folgende Darstellung der Befunde über Gedächtnisstörungen bei Alzheimer-Kranken beschränkt sich daher weitgehend auf Studien, die verbale Gedächtnisleistungen untersuchten.

2.5.1 Primäres und sekundäres Gedächtnis

Im Bereich des primären Gedächtnisses bzw. Arbeitsgedächtnisses sind die Ergebnisse bezüglich der Leistungen von Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht eindeutig, was vor allem mit den unterschiedlichen methodischen Vorgehensweisen sowie der unterschiedlichen Zusammensetzung der Gruppen bezüglich des Schweregrads zusammenhängen könnte.

In Studien, die das primäre Gedächtnis über die Merkfähigkeitsspanne (Corkin, 1982; Dannenbaum et al., 1988; Kopelman, 1985a; Miller, 1971, 1973; Morris, 1984; Spinnler et al., 1988) und das Brown-Peterson-Distraktor-Paradigma (Corkin, 1982; Dannenbaum et al., 1988; Kopelman, 1985a; Morris, 1986; Morris & Kopelman, 1986; Sullivan et al., 1986) operationalisieren, wurde bei Alzheimer-Patienten zumeist eine Beeinträchtigung im Vergleich zu altersgemäßen Kontrollgruppen gefunden. Allerdings gibt es auch Studien zur Gedächtnisspanne, in denen ein solches Defizit nicht nachgewiesen werden konnte (Martin et al., 1985; Weingartner et al., 1981), was nach Morris (1994b) damit zusammenhängen könnte, daß in diesen Arbeiten Patienten in einem sehr frühen Krankheitsstadium untersucht wurden. Hinsichtlich eines Defizits in Aufgaben nach dem Brown-Peterson-Paradigma scheint es in den wenigen vorhandenen Studien keine widersprüchlichen Resultate zu geben, allerdings wurden keine sehr leichten Fälle untersucht.

Auch bezüglich der genannten Worte aus der Recency-Region als Maß des primären Gedächtnisses sind die Ergebnisse uneinheitlich. So wurde zum Teil eine niedrigere Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region bei der einmaligen Präsentation verschiedener Wortlisten gefunden (Capitani et al., 1992; Martin et al., 1985; Miller, 1971, 1973; Wilson et al., 1983), während andere Autoren von einer mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Leistung berichteten (Gibson, 1981; Spinnler et al., 1988). Der Recency-Effekt, d.h. die bevorzugte Wiedergabe von Worten aus der hinteren Region relativ zur mittleren Region der Wortlisten war bei den Alzheimer-Patienten allerdings in allen zitierten Studien nachweisbar. In Studien,

in denen Wortlisten mehrmals dargeboten wurden, fand sich keine Reduktion des Recency-Anteils im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Greene et al., 1996; Incalzi et al., 1995; Martin, 1985; Massman et al., 1993; Parlato et al., 1988; Pollmann et al., 1993; Simon et al., 1994). Nach Pepin & Eslinger (1989) kommt es zu einer Abnahme des Recency-Anteils mit der Progredienz der Erkrankung beim Lernen von Wortlisten. Die widersprüchlichen Ergebnisse könnten daher wiederum aufgrund mangelnder Kontrolle des Schweregrades zustande gekommen sein. So fehlen in den Studien von Capitani et al. (1992), Gibson (1981) Martin et al. (1985), Miller (1971, 1973), Parlato et al. (1988), Spinnler (1988) und Wilson et al. (1983) die Angaben zum Schweregrad völlig, während es sich bei Incalzi (1995), Pollmann et al. (1993), Simon (1994) und Greene et al. (1996) nach Angaben der Autoren um Patienten in einem leichten Stadium handelte.

Weiterhin wurden in den oben beschriebenen Studien unterschiedliche Maße zur Erfassung des primären Gedächtnisses durch den Anteil an Worten aus der hinteren Region von Listen (Recency) verwendet. So kamen die letzten 3 bzw. 4 Worte der Liste (Gibson, 1981; Miller, 1971, 1973; Pollmann et al. 1993), das Maß von Waugh & Norman (Spinnler et al., 1988) sowie das Maß des primären Gedächtnisses von Tulving & Colotla (Greene et al., 1996, Martin et al., 1985; Simon et al., 1994; Wilson et al., 1983) zur Anwendung. In einer neueren Studie verglichen Carlesimo et al. (1996) die drei oben erwähnten Maße mittels der Darbietung von 10 unterschiedlichen Listen a 12 Worte. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß die bisher gefundenen divergierenden Ergebnisse durch die unterschiedlichen Maße erklärbar seien und nur die Wiedergabe der beiden letzten Worte in einer Liste bei Alzheimer-Patienten unbeeinträchtigt zu sein schien. Das Maß von Tulving & Colotla erwies sich in dieser Studie als sensitivster Indikator für den Recency-Effekt, wobei sich die Alzheimer-Patienten in der Wiedergabe beiden letzten Worte der Listen von der Kontrollgruppe nicht unterschieden. Die Ergebnisse dieser Studie müssen jedoch insgesamt mit großer Vorsicht betrachtet werden, da die Gruppe der Patienten relativ klein war (n=18) und Angaben zum Schweregrad völlig fehlten. Dennoch entsprechen die Befunde der Empfehlung von Watkins (1974) zur Messung des primären Gedächtnisses durch das Maß von Tulving & Colotla.

In der vorliegenden Diplomarbeit wurde mit dem CVLT ein Verfahren gewählt, mit dem das primäre Gedächtnis über das oben erwähnte Maß nach Tulving & Colotla, sowie über die Ausprägung des Recency-Anteils im ersten Lerndurchgang erfaßt werden kann. Das CVLT-Manual schlägt mit Bezug auf eine Empfehlung von Salthouse (1980) vor, die letzten vier Worte der Liste zur Recency-Region zu zählen.

In einer vergleichbaren Studie mit 13 Alzheimer-Patienten in einem leichten Stadium konnten Simon et al. (1994) mit der englischsprachigen Version des CVLT keine Unterschiede in den Maßen des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (1970) und dem im CVLT-Handbuch empfohlenen Recency-Maß in den fünf Lerndurchgängen feststellen. Massman et al. (1993) benutzten ebenfalls den CVLT mit dem Recency-Maß von Salthouse und fanden im ersten Lerndurchgang keine Unterschiede in der Recency-Region zwischen 14 Alzheimer-Patienten (keine Angaben zum Schweregrad) und einer gleichen Anzahl von Kontrollen. In diesen beiden Studien wurden somit keine Störungen des primären Gedächtnisses bei Alzheimer-Kranken gefunden. Es wurde erwartet, daß sich mit der deutschen Fassung des CVLT die von Simon et al. (1994) und Massman et al. (1993) gefundenen Ergebnisse in einer etwas größeren Stichprobe (n=25) leichter Alzheimer-Patienten replizieren lassen.

Bei Alzheimer-Kranken ist nach Meinung mehrerer Autoren die phonologische Schleife im Arbeitsgedächtnis noch intakt, während die Kontrollprozesse der zentralen Exekutive schon früh beeinträchtigt sind (Morris, 1994a, 1994b; Morris & Baddeley, 1988; Morris & Kopelman, 1986). Experimentelle Befunde (Baddeley et al., 1986; Morris, 1984) unterstützen eine solche Annahme. Eine mit der Kontrollgruppe vergleichbare Leistung der Alzheimer-Patienten in den Maßen des primären Gedächtnisses im ersten Lerndurchgang des CVLT wäre mit der Interpretation einer intakten phonologischen Schleife gut zu vereinbaren.

Besonders deutlich zeigt sich in zahlreichen Studien eine Störung im Bereich des sekundären Gedächtnisses, gemessen mit verzögerten Wiedergabe-Aufgaben (delayed recall) (Almkvist, 1996; Becker et al., 1988; Delis et al., 1991; Deweer et al., 1994, 1995; Grady et al., 1988; Greene et al., 1996; Herlitz et al., 1995; Kopelman, 1985b; Lines et al., 1991; Martin et al., 1985; Morris et al., 1989; Price et al., 1993;., 1994; Storandt et al., 1984, 1989; Welsh et al., 1991, 1992; Wilson et al., 1983) und Anteilen aus den vorderen Regionen von Wortlisten (Becker et al., 1988; Greene et al., 1996; Martin et al., 1985; Miller, 1971; Simon et al., 1994; Wilson et al., 1983).

Es wurde daher erwartet, daß sich bei der Gruppe der Alzheimer-Patienten eine Störung in Maßen des sekundären Gedächtnisses im Vergleich zur Kontrollgruppe mit dem CVLT nachweisen läßt.

2.5.2 Verbales Lernen und Konsolidierung

In Bezug auf die Informationsverarbeitungsprozesse betreffen die Störungen bei Alzheimer-Patienten nach zahlreichen Untersuchungen vorwiegend die Fähigkeit zur Einspeicherung neuer verbaler Information in den sekundären Gedächtnisspeicher (Bondi et al., 1994; Cullum, 1995; Delis et al., 1991; Granholm & Butters, 1988; Greene et al., 1996; Grober & Kawas, 1997; Herlitz et al., 1991; Köhler, 1994; Linn et al., 1995; Locasio et al., 1995; Martin et al., 1985; Morris & Kopelman, 1986; Petersen et al., 1994; Weingartner et al., 1981; Wilson et al., 1983). Dieser Prozess der Übertragung von Informationen aus einem kurzfristigen in einen langfristigen Speicher und somit die Bildung einer beständigen Gedächtnisspur soll hier mit Bezug auf mehrere Autoren als Konsolidierung bezeichnet werden (Atkinson & Shiffrin, 1968; Birbaumer & Schmidt, 1996; Hartje & Sturm, 1997; Lezak, 1995, S.28-30).

2.5.2.1 Verarbeitungstiefe

Das Konsolidierungsdefizit bei Alzheimer-Patienten wurde in mehreren Studien mit Versuchsanordnungen untersucht, die aus dem „levels of processing“-Ansatz abgeleitet wurden. Dabei wurde durch verschiedene experimentelle Manipulationen während der Lernphase, wie z.B. semantische Hilfen, die Verarbeitungstiefe der zu lernenden Items variiert (Granholm & Butters, 1988; Herlitz et al., 1991; Martin et al., 1985; Weingartner et al., 1981; Wilson et al., 1983). Gesunde Kontrollpersonen profitierten von solchen Hilfen in der Regel mehr als Alzheimer-Patienten, woraus geschlossen wurde, daß der Konsolidierungsprozess bei diesen Patienten beeinträchtigt ist (Carlesimo & Oscar-Berman, 1992; Greene et al., 1996). Ein Überblick über Arbeiten, die Einspeicherungsdefizite durch experimentelle Manipulationen der Verarbeitungstiefe untersuchten, findet sich bei Carlesimo & Oscar-Berman (1992).

2.5.2.2 Verbales Lernen und semantisches Gedächtnis

Bei Gedächtnistests, die das Lernen einer Wortliste über mehrere Lerndurchgänge prüfen, konnten über die Gesamtmenge der gelernten Worte und Maße des Lernzuwachses niedrigere Werte bei Alzheimer -Kranken im Vergleich zu Kontrollgruppen nachgewiesen werden, die auf ein zugrundeliegendes Konsolidierungsproblem schließen lassen (Delis et al., 1991; Grober & Kawas, 1997; Köhler, 1994; Petersen et al., 1994).

Köhler (1994) konnte mit einer deutschsprachigen Adaptation des CVLT nachweisen, daß Alzheimer-Patienten einen geringeren Lernzuwachs über die fünf Lerndurchgänge aufweisen und ihr Lernmaximum schon früher als gesunde Ältere erreichen, d.h. kaum von der Wiederholung der Worte profitieren. Zudem konnte mit Hilfe eines exponentiellen Modells geschätzt werden, daß die Patienten auch nach weiteren Lerndurchgängen ihre Leistung nicht verbessert hätten. In mehreren Studien mit der englischsprachigen Version des CVLT konnten ebenfalls eine geringe Lernleistung und ein geringer Lernzuwachs über die Lerndurchgänge gefunden werden (Bondi et al. , 1994; Delis et al., 1991; Deweer et al., 1994; Simon et al. , 1994).

In den Untersuchungen von Petersen et al. (1994) und Grober & Kawas (1997) wurde die Free and Cued Selective Reminding-Prozedur (Buschke, 1984, Grober & Buschke, 1987) eingesetzt, die mehrfach semantische Hilfen während der Lerndurchgänge bietet. Alzheimer-Patienten in einem sehr leichten Stadium lernten in beiden Studien trotz dieser Hilfen weniger Worte als die Kontrollgruppen. Mehrere Studien belegen zudem, daß Patienten mit einer Alzheimer-Demenz eine deutlich niedrigere Gedächtnisleistung in semantisch organisierbaren Listen gegenüber Gesunden aufweisen. Die Leistung der Patienten verbesserte sich in diesen Untersuchungen im Vergleich zu semantisch nicht organisierbaren Listen nicht, wohingegen die Kontrollen eine Verbesserung zeigten (Carlesimo et al., 1998; Bäckman & Small, 1998; Herlitz & Viitanen, 1991; Le Moal et al., 1997).

Im CVLT können die zu lernenden Worte, wie bereits erwähnt, semantischen Kategorien zugeordnet werden. Mit dem semantischen Clustering kann hierbei ein Index gebildet werden, der mißt, inwieweit die Probanden die Worte bei der Wiedergabe in den Lerndurchgängen nach semantischen Kategorien ordnen. Semantisches Clustering ist nach den Autoren des CVLT (Delis et al., 1987, 1988b) die effektivste Lernstrategie. Ein niedriger Wert kann demnach als Hinweis auf ineffizientes Lernen und ein zugrundeliegendes Konsolidierungsdefizit interpretiert werden.

Niedrige Werte im semantischem Clustering wurden in mehreren Untersuchungen mit Alzheimer-Patienten gefunden (Bondi et al. , 1994; Delis et al., 1991; Deweer et al., 1994; Simon et al. , 1994). Cullum (1995) fand im Vergleich einer wesentlich älteren Kontrollgruppe mit Alzheimer-Patienten allerdings keine Unterschiede im semantischen Clustering des CVLT, konnte aber eine signifikant niedrigere Leistung der Patienten in der Gesamtmenge der gelernten Worte in den Lerndurchgängen feststellen. Dies deutet darauf hin, daß die

Lernschwäche der Patienten nicht allein auf eine inadäquate Anwendung semantischer Lernstrategien zurückzuführen ist.

Insgesamt können diese Ergebnisse dahingehend interpretiert werden, daß das Konsolidierungsdefizit bei Alzheimer-Kranken möglicherweise im Zusammenhang mit Defiziten im Bereich des semantischen Gedächtnisses steht. Eine Beeinträchtigung semantischer Gedächtnisleistungen konnte bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden (Butters et al., 1987; Granholm & Butters, 1988; Hodges et al., 1992, Ober et al., 1986), wobei jedoch auch Hinweise auf gut erhaltene Funktionen im Bereich des semantischen Gedächtnisses gefunden wurden (Grossman et al., 1996, 1998; Nebes, 1984; Nebes & Brady, 1990; Nebes & Halligan, 1998). Unklar ist allerdings, ob Störungen des semantischen Gedächtnisses schon sehr früh im Krankheitsverlauf bestehen und wie sie mit dem Konsolidierungsdefizit zusammenhängen (Hodges et al., 1995).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Lernleistung erfaßt und das semantische Clustering im CVLT verwendet, um zu überprüfen, ob Patienten mit Alzheimer-Demenz in frühen Stadien der Erkrankung noch von der semantischen Struktur der Liste in gleicher Weise wie gesunde Ältere profitieren können oder nicht. Dabei wurde vermutet, daß die Patienten weniger Worte in den Lerndurchgängen wiedergeben können und kaum von der semantischen Struktur der Liste profitieren, wie dies schon in den Studien von Bondi et al. (1994) und Simon et al. (1994) bei Patienten in frühen Stadien der Erkrankung nachgewiesen worden war.

2.5.2.3 Verbales Lernen und die Recency-Region

Eine weitere Möglichkeit, Konsolidierungs-, bzw. Lernprozesse zu erfassen, ist die Betrachtung des Anteils der aus der Recency-Region wiedergegebenen Worte an der Gesamtzahl der wiedergegebenen Worte über die gesamten Lerndurchgänge als Maß für das primäre Gedächtnis. Eine bevorzugte Wiedergabe von Worten aus der Recency-Region im Vergleich zu den anderen Regionen über alle Lerndurchgänge kann hierbei als Indikator für gestörte Lernprozesse interpretiert werden. Dies beruht auf der Annahme, daß bei einem solchen Antwortmuster die Worte, die aus der Recency-Region genannt werden, zum Großteil aus dem primären Gedächtnisspeicher wiedergegeben und noch nicht in den Langzeitspeicher überführt wurden.

In Studien mit dem CVLT wurde bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zu gesunden Älteren ein erhöhter Anteil wiedergegebener Worten aus der Recency-Region über

die fünf Lerndurchgänge gefunden (Cullum et al., 1995; Delis et al., 1991). Ein entsprechendes Ergebnis wurde auch mehrfach mit anderen Verfahren nachgewiesen (Bäckman & Small, 1998; Incalzi et al., 1995; Ober et al., 1985; Parlato et al., 1988; Pepin & Eslinger, 1989; Tierney et al., 1994).

Die oben geschilderten Ergebnisse einer unverhältnismäßig hohen Wiedergabe von Recency-Worten beziehen sich auf die kumulierte Wiedergabe aus der Recency-Region, über alle Lerndurchgänge aufsummiert. Der Anteil der Wiedergabe aus den verschiedenen Regionen in den einzelnen Lerndurchgängen wurde hingegen noch nicht untersucht. Über die Erfassung möglicher Veränderungen dieses Anteils über die einzelnen Lerndurchgänge hinweg könnten Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Gedächtnisprozesse gewonnen werden. Dabei ist anzunehmen, daß der Anteil der Worte, die dem primären Gedächtnis zugeordnet werden können (Recency-Region) bei gesunden Kontrollen abnimmt, während der Anteil der vorderen Regionen, besonders der Middle-Region, zunimmt, da zunehmend Worte in den Langzeitspeicher überführt werden können. Da dies bei Alzheimer-Patienten weniger gut gelingt, ist in dieser Gruppe zu erwarten, daß der Anteil aus den vorderen Region nur mäßig, wenn überhaupt, ansteigt, während der Anteil an Recency-Worten konstant bleibt. Obwohl als reines Maß für das primäre Gedächtnis nur die Wiedergabe aus der Recency-Region im ersten Lerndurchgang gelten kann, könnte eine bevorzugte Wiedergabe aus dieser Region in allen Lerndurchgängen als Hinweis auf eine vorwiegende Wiedergabe aus dem primären Gedächtnisspeicher bei mangelnder Konsolidierung interpretiert werden.

In einer Studie mit der CERAD-Wortliste, die aus 10 Worten besteht und dreimal vorgelesen wird, konnten Greene et al. (1996) ein solches Wiedergabemuster nachweisen. Sie zeigten dabei, daß die seriellen Positionskurven bei Kontrollen mit zunehmenden Lerndurchgängen flacher wurden, während bei Alzheimer-Patienten in allen drei Durchgängen deutliche Recency-Effekte bestanden. Eine Varianzanalyse konnte dieses Ergebnis bestätigen, wobei bei den Patienten keine Zunahme an Worten aus der vorderen Region der Liste, d.h. der sekundären Gedächtniskomponente, festgestellt werden konnte. Die Autoren schlossen daraus, daß bei den Alzheimer-Patienten defizitäre Lernprozesse vorliegen und sie die Aufgabe im Stile eines „single-trial free recall“ Paradigmas bearbeiteten, d.h. sie reagierten so, als ob ihnen in jedem Durchgang eine neue Liste präsentiert wurde.

Mit dem CVLT wurde in der vorliegenden Studie eine Analyse der wiedergegebenen Worte bezüglich der Maße des primären und sekundären Gedächtnisses in allen fünf Lerndurchgängen durchgeführt. Dabei wurden die Anzahl der genannten Worte und der prozentuale Anteil

bezüglich der vorderen, mittleren und hinteren Regionen der Wortliste sowohl zwischen den Gruppen wie auch innerhalb jeder Gruppe verglichen.

Von Interesse war dabei, wie sich die Wiedergabe aus den Regionen in Bezug auf die Maße des primären und sekundären Gedächtnisses in den einzelnen Lerndurchgängen zueinander verhält und mit fortlaufenden Lerndurchgängen verändert.

2.5.3 Verbales Behalten und Konsolidierung

Die Frage, ob Alzheimer-Patienten zudem gelernte Informationen schneller vergessen, wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Auch hier können widersprüchliche Ergebnisse teilweise auf unterschiedliche methodische Ansätze zurückgeführt werden.

2.5.3.1 Das Huppert-Piercey-Paradigma

In mehreren Studien wurden Alzheimer-Patienten nach dem Paradigma von Huppert & Piercey (1979) untersucht. Dabei werden den Patienten verschiedene Bilder gezeigt, die sie sich merken sollen. Nach 10 Minuten wird anhand einer Ja-Nein-Wiedererkennensaufgabe die Basisrate bestimmt und gegebenenfalls durch Wiederholung und längere Darbietungszeiten angeglichen, bis alle Probanden das gleiche Ausgangskriterium gelernten Materials aufweisen. Die Vergessensrate werden nach verschiedenen Zeitintervallen (1 Stunde, 1 Tag, mehrere Tage) gemessen. Patienten mit einer Alzheimer-Krankheit zeigten in solchen Aufgaben keine Auffälligkeiten im Vergleich zu Kontrollgruppen (Kopelman, 1985b, Kopelman & Morris, 1986). Hart et al. (1987, 1988) untersuchte Alzheimer-Patienten in einem leichten Stadium mit demselben Paradigma, führte jedoch den Kriteriumstest bereits nach 90 Sekunden durch und ermittelte die Vergessensrate nach 10 Minuten, 2 und 48 Stunden. Sie fanden eine erhöhte Vergessensrate nach 10 Minuten, nicht jedoch nach längeren Zeitintervallen. Daraus schlossen sie, daß leicht demente Alzheimer-Patienten nur in den ersten Minuten zuvor gelernte Informationen schneller vergessen als gesunde Ältere. Dieses Ergebnis konnte in einer neueren Studie von Carlesimo et al. (1995a) allerdings nicht repliziert werden.

2.5.3.2 Behalten von Wortlisten

Eine weitere Möglichkeit, das Behalten bzw. Vergessen von Informationen zu bestimmen, bieten Wortlisten. Hierbei kann die Behaltens- bzw. Vergessensrate durch einen Vergleich der nach der Lernphase genannten Worte mit den in der verzögerten freien Wiedergabe genannten Worten erfaßt werden. In mehreren Studien dieser Art wurde eine erhöhte Vergessensrate bzw. erniedrigte Behaltensrate bei Alzheimer-Patienten festgestellt (Bondi et al., 1994; Butters et al., 1988; Carlesimo et al., 1993, 1995a; Cullum et al., 1995; Delis et al., 1991; Incalzi et al., 1995; Kramer et al., 1989; Larabee et al.; 1993; Moss et al., 1986; Ober et al., 1985; Welsh et al., 1991). Ein generelles methodisches Problem der Erfassung der Behaltensrate in den hier zitierten Studien mit Wortlisten liegt allerdings darin, daß die Ausgangsmenge des gelernten Materials nicht kontrolliert wurde. Die Patientengruppen gaben in allen Untersuchungen bereits in der Lernphase weniger Worte wieder als die Kontrollgruppen. Dies könnte aufgrund der geringen Menge an gelerntem Material Vergessenseffekte bei Patienten mit Alzheimer-Demenz verschleiern. Zugleich ist jedoch zu bedenken, daß auch bei einer Angleichung des Ausgangsmaterials, z.B. durch verlängerte Darbietungszeiten oder häufigere Wiederholungen der Worte, nicht sichergestellt werden kann, daß die Informationen bei Alzheimer-Patienten tatsächlich ins sekundäre Gedächtnis überführt und in vergleichbarer Weise konsolidiert wurden. So könnten die Demenz-Patienten möglicherweise auch nach einer Matching-Prozedur einen höheren Anteil aus dem primären Gedächtnis wiedergeben, während Gesunde nahezu alle Items ins sekundäre Gedächtnis überführt haben. Dies würde bedeuten, daß eine erhöhte Vergessensrate nicht auf einem tatsächlich erhöhtes Vergessen aus dem sekundären Gedächtnisspeicher beruht, sondern hauptsächlich auf einen gestörten Konsolidierungsprozess zurückzuführen ist.

In einer neueren Studie mit der Free & Cued Selective Reminding-Prozedur wurde im Gegensatz zu den anderen Studien allerdings bei einer relativ hohen Ausgangsrate an gelerntem Material bei leichten Alzheimer-Kranken keine erhöhte Vergessensrate festgestellt (Grober & Kawas, 1997). Dies könnte jedoch auch auf die bei diesem Verfahren erleichterten Bedingungen durch Hinweisreize während der Lern- und Testphase zurückzuführen sein. Eine weitere kürzlich veröffentlichte Studie (Christensen et al., 1998) ermittelte normale Behaltensraten bei Alzheimer-Patienten für das Wiedererkennen von Worten, Bildern und abstrakten Zeichnungen, sowie für eine Wortergänzungsaufgabe (stem completion). Erhöhte prozentuale Vergessensraten wurden hingegen bei der verzögerten freien verbalen Wiedergabe von zuvor gelernten Bildern gefunden, obwohl nach Angaben der Autoren die

Ausgangsleistungen durch längere Darbietungszeiten in der Patientengruppe und eine größere Darbietungsmenge in der Kontrollgruppe vergleichbar waren. Dieses Ergebnis steht möglicherweise mit den unterschiedlichen Modalitäten in der Lern- und Wiedergabephase und eine daraus resultierende Überforderung der Alzheimer-Patienten im Zusammenhang. In zwei weiteren Studien, die allerdings nicht mit Wortlisten durchgeführt wurden, konnte bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz ebenfalls kein erhöhtes Vergessen festgestellt werden. So fanden Becker et al. (1987) beim Nacherzählen einer Kurzgeschichte nach 30 Minuten keine erhöhte Vergessensrate bei Alzheimer-Patienten. Greene et al. (1996) konnten in einer Gesichter-Namen-Assoziationsaufgabe kein erhöhtes Vergessen nach 30 Minuten bei leichten Alzheimer-Patienten feststellen. Es stellt sich allerdings die Frage, ob die in diesen Studien verwendeten Aufgaben mit Wortlisten direkt vergleichbar sind.

Insgesamt ergibt sich somit ein uneinheitliches Bild, das noch durch unterschiedlich große Patientenkollektive in vermutlich verschiedenen Stadien der Erkrankung, unterschiedliche Erfassungsmethoden des Schweregrades, unterschiedliche Untersuchungsparadigmen, sowie verschieden lange Zeitintervalle zwischen Lern- und Testphase verkompliziert wird.

Mit dem CVLT wurde die Behaltensrate in mehreren Studien gemessen (Bondi et al., 1994; Cullum et al., 1995; Delis et al., 1991; Kramer et al., 1989). Die Differenz zwischen der Anzahl der im fünften Lerndurchgang genannten Worte und der in der lang verzögerten Wiedergabe genannten Worte wurde dabei in Bezug zur Wiedergabe im fünften Lerndurchgang gesetzt und in einem Prozentwert zum Ausdruck gebracht. Es zeigten sich schon in frühen Phasen der Erkrankung deutlich niedrigere Werte bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Bondi et al., 1994; Cullum et al., 1995).

Auch in einer Studie mit der deutschen Experimentalfassung des CVLT nach Ilmberger (1988) zeigten sich deutlich auffällige Behaltensraten bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Ströhle et al., 1996). Leider wurde von den Autoren das Signifikanzniveau nicht angegeben. Statt dessen wurde nur darauf hingewiesen, daß alle in der Studie aufgeführten Variablen geeignet waren, zwischen den Gruppen zu unterscheiden.

In keiner der englischsprachigen Studien wurde das Maß der retroaktiven Interferenz bzw. des kurzfristigen Vergessens analysiert, welches die Wiedergabe im fünften Lerndurchgang mit der kurz verzögerten Wiedergabe (direkt nach der Distraktorliste) vergleicht. Ströhle et al. (1996) dagegen haben auch dieses Maß erhoben und fanden niedrigere Werte bei den Alzheimer-Patienten, die als Hinweis auf erhöhtes Vergessen interpretiert werden könnten.

Es stellt sich jedoch die Frage, ob die auffälligen Werte in den Behaltensraten tatsächlich durch das Vergessen gelernter Worte zustande kommen. Eine Alternativerklärung wäre, daß die Worte im fünften Lerndurchgang bzw. während aller Lerndurchgänge bei Alzheimer-Patienten vorwiegend aus dem primären Gedächtnisspeicher abgerufen werden und nicht im Langzeitspeicher konsolidiert werden. Diese Worte können dann nach einem Verzögerungsintervall nicht mehr wiedergegeben werden. Ein vermehrter Verlust von Worten aus dem primären Gedächtnisspeicher über die Zeit müsste sich folglich darin zeigen, daß im Maß des kurzfristigen Vergessens die Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe auffällig sind und dabei vermehrt Worte aus der Recency-Region verloren gehen. Carlesimo et al. (1995b) fanden in einer Studie mit dem AVLТ bei 15 Alzheimer-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe einen erhöhten Verlust an Worten aus der Recency-Region in der verzögerten Wiedergabe nach 15 Minuten verglichen mit der Wiedergabe im fünften Lerndurchgang. Der Schweregrad der Demenz wurde in dieser Studie nicht angegeben. Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse als Hinweis auf einen gestörten Transfer vom primären ins sekundäre Gedächtnis. Wenn dies zutrifft, müßten sich die von Carlesimo et al. (1995b) gefundenen Ergebnisse auch schon nach einer kürzeren Verzögerung, wie sie mit dem CVLT erfassbar ist, replizieren lassen, da die Informationen aus dem primären Gedächtnisspeicher innerhalb von ca. 30 - 60 Sekunden verloren gehen. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit überprüft.

Ob zusätzliches langfristiges Vergessen stattfindet, läßt sich im CVLT durch einen Vergleich der Anzahl der genannten Worte in der kurz- und langfristigen Wiedergabe beurteilen. Ein Vergleich zwischen der kurz verzögerten und der lang verzögerten Wiedergabe wurde bisher in keiner der vorliegenden Studien vorgenommen.

Neueren Studien zufolge (Greene et al., 1996; Grober & Kawas, 1997, vgl. weiter oben) wird einmal gelerntes Material, d.h. Informationen, die ins sekundäre Gedächtnis überführt wurden, bei Patienten im frühen Stadium der Erkrankung über einen Zeitraum von ca. 15 Minuten nicht schneller vergessen als bei gesunden Kontrollen. Trifft diese Hypothese zu, so dürfte sich im CVLT im Vergleichsmaß zwischen kurz- und langfristiger Wiedergabe kein Unterschied zwischen den gesunden Älteren und Alzheimer-Kranken in einem leichten Stadium zeigen. Es wurde daher ein nach dem CVLT-Handbuch (Delis et al., 1987) definiertes langfristiges Behaltensmaß erhoben und zum Gruppenvergleich herangezogen.

2.5.4 Frühe Gedächtnismarker bei Alzheimer-Demenz

Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung stehen, wie oben dargelegt, in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit außer Zweifel. Für in der Praxis tätige klinische Neuropsychologen ist die Frage nach den sensitivsten Markern in der Früherkennung der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Verbale Gedächtnistests, insbesondere die Überprüfung der sekundären Gedächtniskomponenten, werden dabei als die am besten geeigneten Untersuchungsinstrumente betrachtet (Albert et al., 1989; Christensen et al., 1991, Grady et al., 1988). Über die sensitivsten Marker, die Alzheimer-Kranke schon in frühen Stadien von gesunden Älteren unterscheiden, besteht jedoch Uneinigkeit. In den im folgenden geschilderten Studien wurde meistens sowohl die Sensitivität (korrekte Zuordnung zur Gruppe der Alzheimer-Patienten), als auch die Spezifität (korrekte Zuordnung zur Kontrollgruppe) der jeweiligen Variablen bestimmt. In frühen Studien lag das Hauptinteresse noch in einer Identifizierung von Markern mit hoher Spezifität, um das Risiko einer Fehldiagnose mit ihren traumatischen Folgen für den Patienten möglichst gering zu halten (Gutzmann et al., 1992). Mittlerweile ist es jedoch durch die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten wichtiger geworden, möglichst sensitive Marker zu gewinnen, um eine schnelle und frühe pharmakologische und psychosoziale Behandlung einleiten zu können. Bei den hier vorgestellten Studien handelt es sich sowohl um Vergleiche von bereits diagnostizierten Patientenkollektiven mit gesunden Kontrollen, wie auch um prospektive Langzeituntersuchungen.

Storandt et al. (1984) ermittelten für eine kurze Testbatterie, die den Logical Memory Test aus der WMS, den Trail-Making-Test, eine Wortflüssigkeitsaufgabe sowie den Mental Control Test der WMS enthielt, eine Trefferquote von 98 % im Vergleich von Alzheimer-Kranken mit leichter Demenz und Kontrollen (jeweils n=42). Die Untersuchung einer Patientengruppe, die sich in einem noch früheren Stadium der Erkrankung befand, ergab allerdings mit dieser Testbatterie eine Überlappung der Testwerte mit denen der Gesunden in 40 % der Fälle (Storandt et al., 1989).

Die Ergebnisse der amerikanischen CERAD-Gruppe (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) deuteten daraufhin, daß ein Maß der freien, verzögerten Wiedergabe (delayed free recall) der sensitivste Marker einer frühen Gedächtnisstörung ist (Welsh et al., 1991, 1992). Den Probanden (Alzheimer/frühes Stadium: n=49, Kontrollen: n=49) wurde dabei

eine aus 10 Worten bestehende Liste dreimal dargeboten, wobei die verzögerte Wiedergabe 5-8 Minuten später erfolgte. Die Sensitivität des Maßes lag bei 86 %, die Spezifität bei 94 %.

Tröster et al. (1993) untersuchten mittels einer Diskriminanzanalyse die prozentuale Behaltensrate in einem verbalen und einem nonverbalen Untertest (logical memory & visual reproduction) der Wechsler Memory Scale (WMS) und berichteten von einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 99 % (Alzheimer: n=58, Kontrollen: n=69). Nach ihren Angaben sind Behaltensraten gute Detektoren einer frühen Alzheimer-Krankheit. Die Gruppe der Patienten in dieser Studie bestand jedoch neben leichten Fällen (n=15) auch zum Großteil aus Personen in einem mittleren Krankheitsstadium (n=43).

Masur et al. (1990, 1994) untersuchten in einer längsschnittlichen Studie eine Stichprobe zunächst gesunder Älterer und fanden in ihrer ersten Studie (n=385), daß Maße der verzögerten freien Wiedergabe (Sensitivität:45 %, Spezifität: 88 %) und die Summe aller gelernten Worte (Sensitivität: 47 %, Spezifität: 86 %) in einer Aufgabe nach dem Selective Reminding-Paradigma (SR) die besten Prädiktoren für die spätere Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer-Typ (n=36) waren. In einer zweiten Studie (n=317) ergab ein mit der logistischen Regressionsanalyse errechnetes Modell, das neben dem verzögerten Wiedergabewert in einer SR-Aufgabe noch einen nichtverbalen Gedächtnistest, eine Wortflüssigkeitsaufgabe und den Zahlen-Symboltest der Wechsler Adult Intelligence Scale enthielt, eine Sensitivität von 50 %, sowie eine Spezifität von 94 % (n=64). Die prädiktiven Werte für die Entwicklung einer Demenz lagen nach einer Korrektur nach dem Bayes-Theorem in der ersten Studie bei 37 %, in der zweiten bei 68 %. Die prädiktiven Werte für einen altersgemäßen Gesundheitszustand lagen in Studie 1 bei 40 %, in Studie 2 bei 88 %. In einer prospektiven Studie (n=443) von Jacobs et al. (1995) war mit der unmittelbaren Wiedergabe in einer SR-Aufgabe ein Maß für die Lernleistung mit der späteren Diagnose einer Alzheimer-Krankheit (n=41) assoziiert. Weitere signifikante Prädiktorvariablen im Regressionsmodell waren die Aufgabe „Gemeinsamkeitenfinden“ aus dem Wechsler-Intelligenz-Test sowie wie eine Benennenaufgabe (Boston Naming Test).

In einer früheren Querschnittsstudie nach dem SR-Paradigma (Branconnier et al., 1982) war die Leistung in der Wiedererkennungsaufgabe am besten zur Unterscheidung von Alzheimer-Patienten und Gesunden geeignet (Alzheimer: n=36, Kontrollen: n=40), nachdem die Basisrate im Sinne einer a priori Wahrscheinlichkeit, an der Erkrankung zu leiden, nach dem Bayes-Theorem mit einbezogen wurde. Die Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden, waren

nach Angaben der Autoren allerdings bereits in einem leichten bis mittleren Stadium der Erkrankung.

Tuokko et al. (1991) verwendeten in einer Längsschnittstudie mit gesunden Älteren (n=45) die „Free and Cued Selective Reminding“-Prozedur (FCSR), wobei mit der Anzahl der genannten Worte, die ohne Hinweisreiz während der Lerndurchgänge genannt wurden, ein Maß des Lernens der beste Prädiktor für eine spätere dementielle Entwicklung war (n=18, Sensitivität: 72 %, prädiktiver Wert für das Vorliegen einer Demenz: 62 %, Spezifität: 77 %, prädiktiver Wert für einen altersgemäßen Gesundheitszustand: 84 %). In einer Gruppe Demenzkranker in einem vermutlich bereits mittleren Krankheitsstadium ermittelten Grober & Buschke (1987) eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 100% für die sofortige Wiedergabe mit Hinweisreizen in einer FCSR-Aufgabe. Nach dem gleichen Paradigma wurde eine Gruppe von Alzheimer-Kranken von Petersen et al. (1994) untersucht (Alzheimer: n=106, Kontrollen: n=106). Mit der Anzahl der Lerndurchgänge, die bis zum Erlernen aller Worte benötigt wurden, war hier ein Maß des Lernens die sensitivste Variable zur Gruppentrennung. In einer logistischen Regressionsanalyse wurde diese Variable als erste in das Modell aufgenommen, gefolgt von einem nichtverbalen Intelligenzmaß und einem Sprachtest. Dieses Modell ergab eine Sensitivität von 92,9 % und eine Spezifität von 93,4 %. Da die Gruppe der Erkrankten auch Patienten in mittleren Stadien enthielt, wurde eine zweite logistische Regressionsanalyse mit Subgruppen der Patienten und Kontrollpersonen durchgeführt, die vergleichbare Werte im Mini-Mental-Status-Test (MMST, Folstein et al., 1975; für eine genaue Beschreibung vgl. Kapitel 4 „Methoden“ S.62/63) aufwiesen (Alzheimer: n=32, Kontrollen: n=29). Auch hier wurde das Lernmaß als erste Variable vor dem Sprachtest in das Modell eingeführt und eignete sich somit am besten zur Gruppentrennung. Leider fehlen für diese zweite Analyse die Angaben zur Sensitivität und Spezifität.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie war die FCSR-Prozedur Teil einer kurzen kognitiven Testbatterie, die Alzheimer-Patienten (n=60) mit einem durchschnittlichem MMST-Wert von 21 bei möglichen 30 Punkten mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 100 % trennen konnte (Solomon et al., 1998). Ob dieses Verfahren auch bei noch leichterem Demenz und in prospektiven Längsschnittstudien valide Ergebnisse liefert, müssen zukünftige Studien beantworten.

In einer weiteren prospektiven Langzeituntersuchung war die spätere Diagnose einer Demenz (n=55) mit Störungen des episodischen Gedächtnisses (Paar-Assoziations-Lernen, verzögerte

Wiedergabe im Logical Memory Test der WMS) assoziiert, die bereits sieben Jahre zuvor nachzuweisen waren (Linn et al., 1995).

Mit dem Auditory Verbal Learning Test (AVLT) ermittelten Incalzi et al. (1995) eine Diskriminanzfunktion, zu der die Vergessensrate, sowie die sofortige und die verzögerte Wiedergabeleistung signifikant beitrugen (Patienten: n=37). Die Sensitivität lag bei 81 % gegenüber alten (n=39) und sehr alten (n=39) Kontrollpersonen. Der gleichaltrigen ersteren Kontrollgruppe wurden dabei nur 2,7 % falsch zugeordnet, wobei aus dieser Gruppe wiederum 4,7 % fälschlich der Alzheimer-Gruppe zugeordnet wurden. In einer längsschnittlichen Studie über 2 Jahre waren erniedrigte Werte in der verzögerten Wiedergabe des AVLT sowie im Mental Control Test der WMS bei der Erstuntersuchung mit der späteren Entwicklung einer Demenz (n=29) in einem Kollektiv von Probanden mit leichten Gedächtnisstörungen (n=123) assoziiert (Tierney et al., 1996). Die Sensitivität lag bei 76 %, die Spezifität bei 94 %.

Herlitz et al. (1995) untersuchten 506 Personen aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von über 75 Jahren, wobei in 63 Fällen eine leichte Demenz, in weiteren 45 Fällen eine mittelschwere Demenz festgestellt wurde. Ein Großteil der Patienten erhielt die Diagnose einer Alzheimer-Demenz, jedoch wurden auch andere Demenzformen mit einbezogen. In einer Diskriminanzanalyse zur Unterscheidung dementer und gesunder Probanden wurde für eine Kombination verschiedener Testscores eine Trefferquote von 90,7 % ermittelt, wobei die Sensitivität bei 66,7 % und die Spezifität bei 94,5 % lag. Die mitberücksichtigten Variablen setzten sich dabei aus der Anzahl richtiger Antworten in einer Gesichter-Wiedererkennens-Aufgabe, den falschen positiven Antworten und einem Diskriminanzmaß in einer verbalen Wiedererkennensaufgabe, der erleichterten Wiedergabe in einer organisierbaren Wortliste und der Version B des Trail-Making-Tests zusammen. Außer dem Trail-Making-Test können alle hier erwähnten Variablen als Maße des episodischen Gedächtnisses betrachtet werden. Interessanterweise konnte in dieser Studie die freie verzögerte Wiedergabe einer Wortliste nicht signifikant zur Gruppentrennung beitragen. In einer Nachuntersuchung konnten die Diagnosen in der Gruppe der leicht Dementen bis auf zwei Fälle bestätigt werden. In der Gruppe der zum ersten Zeitpunkt in der Diskriminanzanalyse als dement klassifizierten Gesunden, hatten in der Zwischenzeit (durchschnittliches Untersuchungsintervall= 3 Jahre) 10 Personen eine Demenz entwickelt, was einem Prozentanteil von 45 % in dieser Gruppe entspricht (Herlitz et al., 1997). Von den als kognitiv unauffällig eingestuften Probanden entwickelten hingegen nur 16 % (n=60) eine Demenz. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis dahingehend, daß es mittels kognitiver Test, speziell episodischer

Gedächtnisaufgaben, möglich ist, Personen schon in präklinischen Stadien einer beginnenden Demenz zu identifizieren.

Small et al. (1997) berichteten in einer weiteren prospektiven Studie (n=205) über 3 Jahre von einer Sensitivität von 62 % und einer Spezifität von 98 % in einem Regressionsmodell mit dem MMST, sowie einer nach semantischen Kategorien organisierbaren Wortliste und einer Gesichterwiedererkennungsaufgabe. Von den 205 Probanden wurden dabei 26 als dement diagnostiziert. Der MMST alleine wies dabei schon eine hohe Spezifität auf (96%), die Sensitivität jedoch war unbefriedigend (23 %).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mittels kognitiver Tests eine gute Klassifikation von dementen und nicht dementen Personen möglich ist. Verbale Lern- und Gedächtnistests verschiedener Art sind dabei ein unverzichtbarer Bestandteil neuropsychologischer Demenzdiagnostik. Allerdings scheint es noch nicht hinreichend geklärt zu sein, welche Gedächtnisparameter die sensitivste Zuordnung ermöglichen. In den oben erwähnten Studien wurden neben der verzögerten Wiedergabe und Behaltensraten (Incalzi, 1995; Linn et al., 1995; Masur, 1990, 1994; Storandt et al., 1984, 1989; Tierney, 1996; Tröster, 1993; Welsh, 1991, 1992) auch Indikatoren des Lernens (Grober & Buschke, 1987; Herlitz et al., 1995; Incalzi et al., 1995; Jacobs et al., 1995; Masur et al., 1990; Petersen et al., 1994; Small et al., 1997; Solomon et al., 1998; Tuokko et al., 1991) sowie die Wiedererkennungslleistung (Branconnier et al., 1982; Herlitz et al., 1995) als sensitivste Gedächtnisvariablen beschrieben. Die beschriebenen Trefferquoten variieren leicht, was vermutlich in Zusammenhang mit dem Schweregrad der Patienten und der verwendeten Verfahren steht. Beim Vergleich leicht dementer Patienten mit gesunden Probanden ist die Klassifikation in den beschriebenen Studien relativ hoch und zufriedenstellend. Der direkte Vergleich dieser Studien ist allerdings durch die Verwendung unterschiedlicher Maße zur Bestimmung des Schweregrads der Demenz erheblich erschwert. In den prospektiven Längsschnittstudien ist insbesondere die Sensitivität unbefriedigend.

Mit dem CVLT sind überraschenderweise kaum Studien durchgeführt worden, die eine Klassifikation anstrebten, obwohl erste Ergebnisse mit diesem Verfahren in einer Metaanalyse zur psychometrischen Differenzierung zwischen gesunden und dementen Personen vielversprechende Effektgrößen ergaben (Christensen et al., 1991).

In der englischsprachigen Literatur liegt eine Untersuchung vor (Bondi et al., 1995), in der in einer logistischen Regressionsanalyse die lang verzögerte freie Wiedergabeleistung im CVLT der einzige signifikante Prädiktor des APOE-ε 4-Status (n=17) in einer Gruppe gesunder Probanden (n=52) war. Träger des APOE-ε-Allels haben ein höheres Risiko, einen Morbus Alzheimer zu entwickeln (Saunders et al., 1993). Angaben zu Sensitivität und Spezifität fehlen. Von 14 nachuntersuchten APOE-ε-Trägern wurden nach 2 Jahren sechs als demenz diagnostiziert.

Studien, die eine Klassifikation von diagnostizierten Patienten und gesunden Älteren mit dem CVLT versuchen, liegen im anglo-amerikanischen Raum nicht vor. Eine Reihe von Studien ermittelten jedoch ein relativ typisches Profil für Alzheimer-Kranke (Bondi et al., 1994; Cullum et al., 1995; Delis et al., 1991; Deweer et al., 1994, 1995; Kramer et al., 1988, 1989; Pillon et al., 1993). Die Leistungen der Patienten sind dabei in den fünf Lerndurchgängen, der verzögerten Wiedergabe mit oder ohne Hinweisreize und im Diskriminationsindex in der Wiedererkennungsaufgabe deutlich auffällig. Zudem fallen die Patienten durch eine reduzierte Behaltensrate (Lerndurchgang 5 vs. lang verzögerte Wiedergabe), geringes semantisches Clustering, und einen hohen Anteil an wiedergegebenen Worten aus der Recency-Region auf (Delis et al., 1991). Weiterhin werden vermehrt Worte wiedergegeben, die nicht auf der Liste waren (Delis et al., 1991). Diese Intrusionen treten vor allem in den erleichterten Wiedergabedurchgängen mit semantischen Hinweisreizen auf (Kramer et al., 1988).

Mit der deutschen Adaptation des CVLT (Ilmberger, 1988) führten Ströhle et al. (1996) eine logistische Regressionsanalyse durch. Im Vergleich von leichten Alzheimer-Kranken mit MMST-Werten zwischen 24 und 27 und gesunden Kontrollen (Alzheimer: n=18, Kontrollen: n=18) war mit der Anzahl der genannten Worte im fünften Lerndurchgang ein Maß für das Lernen die einzige Variable, die in das Modell aufgenommen wurde. Die Trefferquote betrug insgesamt 72 %, wobei keine Angaben zu Sensitivität und Spezifität gemacht wurden.

In einer an der TU in München durchgeführten Studie mit der CVLT-Version von Ilmberger (Romero et al., 1998), deren Ergebnisse noch nicht vollständig veröffentlicht sind, verwendeten wir ebenfalls eine logistische Regressionsanalyse zur Klassifikation nach Ausbildung und Alter gematchter gesunder Älterer (n=30) und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (n=30, MMST>24). Die durchschnittliche Wiedergabeleistung in den Lerndurchgängen 1-5 war hier die einzige Variable, die in das Regressionsmodell aufgenommen wurde. Die Sensitivität lag bei 90 %, die Spezifität bei 93,3 % und die Trefferquote bei 91,9 %.

Für die oben beschriebenen Variablen, die das Profil von Alzheimer-Patienten kennzeichnen, wurde in der Diplomarbeit mit der neuen deutschen Version des CVLT die Sensitivität und Spezifität bezüglich der Klassifikation der Alzheimer-Patienten und gesunden Kontrollen bestimmt.

Es wurden somit unter anderem Maße des Lernens, Behaltensraten, die Leistung in der lang verzögerten Wiedergabe und im Wiedererkennen gleichzeitig berücksichtigt. Weiterhin wurden die positive und negative Vorhersagekraft (positive predictive power & negative predictive power) der Variablen ermittelt. Diese Wahrscheinlichkeiten sind nach Elwood (1993) für das Problem, das der Kliniker in der Praxis zu lösen versucht, hilfreicher als die Maße der Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses (positiv im Sinne der richtigen Zuordnung zur Gruppe der Kranken) für einen Patienten an, der die Krankheit auch tatsächlich hat ($p(+|k)$). Die Aufgabe, der man im klinischen Alltag gewöhnlich gegenübersteht, ist jedoch genau umgekehrt: die Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, ob jemand die Krankheit hat, wenn das Testergebnis positiv ausgefallen ist ($p(k|+)$). Diese Wahrscheinlichkeit ist die positive Vorhersagekraft. Genauso verhält es sich mit der Spezifität und der negativen Vorhersagekraft. Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testergebnisses (negativ im Sinne der richtigen Zuordnung zur Gruppe der Gesunden) für einen Patienten, der die Krankheit tatsächlich nicht hat ($p(-|-k)$). Die negative Vorhersagekraft ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient gesund ist, wenn er ein negatives Testergebnis hat ($p(-k|-)$).

Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse wurde im Anschluß eine Kombination von Variablen gesucht, die eine möglichst hohe Trefferquote ergibt.

Zusätzlich zu den oben eingeführten Parametern des CVLT wurden weitere Variablen aufgrund theoretischer Überlegungen bei der Regressionsanalyse berücksichtigt. Ausgangspunkt war hierbei die Überlegung, daß Alzheimer-Patienten während der Lerndurchgänge überproportional häufig Worte wiedergeben, die dem primären Gedächtnis zugeordnet werden können, während gesunde Kontrollpersonen hauptsächlich Worte aus dem sekundären Gedächtnisspeicher wiedergeben.

Nach Simon et al. (1994) müßte ein Maß, das diese unterschiedlichen Wiedergabemuster berücksichtigt, zwischen leichten Alzheimer-Kranken und gesunden Älteren besonders gut differenzieren und könnte ein wichtiger klinischer Marker für eine beginnende Demenz sein. Es

wurden daher verschiedene Variablen gebildet, die das unterschiedliche Verhältnis primärer und sekundärer Gedächtnisleistungen in den beiden Gruppen zum Ausdruck bringen können. Es wurde überprüft, ob eine dieser neuen Variablen mit in das Regressionsmodell aufgenommen wird und somit signifikant zur Gruppentrennung beitragen kann.

3. Fragestellungen und Hypothesen

Im folgenden werden die aus dem bisher geschilderten Wissensstand abgeleiteten Hypothesen sowie ihre Operationalisierungen formuliert.

3. 1 Hypothesen

1. Bei Alzheimer-Patienten in einem frühen Stadium der Demenz liegen Störungen des sekundären Gedächtnisses, nicht jedoch des primären Gedächtnisses im Vergleich zu gesunden Älteren vor.
2. Die sekundären Gedächtnisdefizite der Alzheimer-Patienten im leichten Stadium lassen sich auf gestörte Konsolidierungsprozesse zurückführen.
Das Behalten von eingespeicherten Informationen ist hingegen in frühen Phasen der Alzheimer-Demenz im Vergleich zu den gesunden Älteren relativ unbeeinträchtigt.
3. Indikatoren, die das Verhältnis der Worte berücksichtigen, die aus dem primären bzw. aus dem sekundären Gedächtnis wiedergegeben werden, können besonders gut zwischen gesunden Älteren und Alzheimer-Patienten in einem frühen Krankheitsstadium differenzieren.

3.2 Operationalisierungen

3.2.1 Hypothese 1: Gedächtnisstrukturen - Primäres vs. sekundäres Gedächtnis

3.2.1.1 Primäres Gedächtnis

Das primäre Gedächtnis wurde durch zwei verschiedene Maße im ersten Lerndurchgang erfaßt.

1. Die Anzahl der genannten Worte aus der Recency -Region, nach der Zählweise, die im CVLT-Handbuch mit Bezug auf Salthouse (1980) empfohlen wird. Demnach werden der Recency-Region die letzten vier Worte der Liste zugeteilt. Im folgenden soll diese Region als „Recency“ bezeichnet werden.

2. Die Anzahl der genannten Worte, die nach Tulving & Colotla (1970) dem primären Gedächtnis zugeordnet werden können. Nach dieser Zählweise wird ein Wort aus dem primären Gedächtnisspeicher wiedergegeben, wenn nicht mehr als 6 andere Worte zwischen der Präsentation durch den Untersucher und der Wiedergabe durch den Probanden liegen. Sowohl vom Untersucher als auch vom Probanden genannte Worte werden hier berücksichtigt. Alle anderen Worte werden dem sekundären Gedächtnis zugeordnet.
 Da es sich dabei nicht um einen nach Wortpositionen fest definierten Abschnitt der Wortliste handelt, wäre die Bezeichnung „Recency-Region“ hier verwirrend. Es soll daher im folgenden vom „Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla“ die Rede sein. Die Abkürzung lautet „TC-PG“ .

Es wurde erwartet, daß sich die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in beiden Maßen im ersten Lerndurchgang (Recency 1, TC-PG 1) nicht signifikant von den gesunden Älteren unterscheiden.

3.2.1.2 Sekundäres Gedächtnis

Das sekundäre Gedächtnis kann unter anderem durch die Anzahl der genannten Worte aus den vorderen Regionen der Wortliste wie auch durch die Anzahl der Worte in zeitlich verzögerten Wiedergabedurchgängen erfaßt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde das sekundäre Gedächtnis durch folgende Maße erfaßt:

1. Die Anzahl der im ersten Lerndurchgang genannten Worte aus der Primacy- und Middle-Region nach Salthouse (1980).
Nach dieser Zählweise werden der Primacy-Region die ersten vier Worte der Liste und der Middle-Region die darauf folgenden acht Worte zugeteilt.
Im folgenden sollen diese Regionen als „Primacy“ und „Middle“ bezeichnet werden.

2. Die Anzahl der im ersten Lerndurchgang genannten Worte, die nach Tulving & Colotla (1970) dem sekundären Gedächtnis zugeordnet werden können. Nach dieser Zählweise wird ein Wort aus dem sekundären Gedächtnisspeicher wiedergegeben, wenn mehr als 6 andere Worte zwischen der Präsentation durch den Untersucher und der Wiedergabe durch den Probanden liegen.
Im folgenden soll dieses Maß als „Maß des sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla“ bzw. „TC-SG“ bezeichnet werden.

3. Die Anzahl der genannten Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe.
Dieses Maß soll im folgenden als „LVFW“ bezeichnet werden.

Es wurde erwartet, daß in allen berücksichtigten Maßen des sekundären Gedächtnisses (Primacy 1, Middle 1, TC-SG 1, LVFW) signifikant niedrigere Leistungen in der Gruppe der Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe bestehen.

3.2.2 Hypothese 2: Gedächtnisprozesse - Konsolidierung und Behalten

Die Annahme, daß das sekundäre Gedächtnisdefizit auf einer unzureichenden Konsolidierung von Informationen im langfristigen Gedächtnisspeicher beruht, wurde durch die Analyse der

Lern- und Behaltensprozesse überprüft. Dabei wurden Leistungen in den fünf Lerndurchgängen und den verzögerten freien Wiedergabedurchgängen zur Beurteilung herangezogen.

3.2.2.1 Lernprozesse

Die Untersuchung der Lernprozesse erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurden Lernmaße als Indikatoren für die Lernleistung über die fünf Lerndurchgänge insgesamt untersucht. In einem zweiten Schritt wurde überprüft, inwieweit die Gruppen von der semantischen Struktur der Liste profitieren konnten. Abschließend erfolgte eine Analyse der Wiedergabe bezüglich der Maße des primären und sekundären Gedächtnisses in den fünf Lerndurchgängen, sowie die Darstellung der seriellen Positionskurve.

Lernmaße

Es wurden insgesamt niedrigere Lernleistungen in der Gruppe mit leichter Alzheimer-Demenz erwartet.

Diese Annahme ließ sich durch Gruppenvergleiche in den folgenden Maßen überprüfen:

- Gesamtzahl der wiedergegebenen Worte in den Lerndurchgängen 1-5

Dieses Maß soll im folgenden als „LD gesamt“ bezeichnet werden.

- Lernzuwachs

Der Lernzuwachs über die fünf Lerndurchgänge wurde mit dem CVLT-Scoring-Programm

berechnet nach der Formel: $\text{Cov} (^b\text{Ci},i) / 2$,

wobei $\text{Cov} (^b\text{Ci},i)$ = Kovarianz der Anzahl richtig genannter Worte in den Lerndurchgängen mit der Nummer der Lerndurchgänge.

Dieser Wert wurde als Index für den durchschnittlichen Zuwachs an gelernten Worten über die 5 Lerndurchgänge mit einbezogen.

Es wurden in beiden Maßen signifikant höhere Werte bei den gesunden älteren Kontrollpersonen erwartet, was auf einen gestörten Lernprozeß bei leichter Alzheimer-Demenz hindeuten würde.

Lernstrategie: Profit von der semantischen Struktur der Liste während des Lernens

Zur Beurteilung, inwieweit die Probanden von der semantischen Struktur der Liste profitieren haben, wurde das Semantische Clustering herangezogen.

Dieser Wert ist nach dem CVLT-Handbuch ein Indikator dafür, in welchem Ausmaß ein Proband die Wiedergabe der Worte in den fünf Lerndurchgängen nach der semantischen Struktur der Liste organisiert hat.

Dies wiederum wird im Handbuch als die Lernstrategie bezeichnet, die die effektivste Überführung von Worten ins sekundäre Gedächtnis bewirkt. Ein signifikant niedriger Wert in diesem Maß bei den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz könnte daher als weiterer Hinweis auf ein zugrundeliegendes Konsolidierungsdefizit interpretiert werden.

Das Semantische Clustering ist der zufallskorrigierte Anteil der Worte aus den semantischen Kategorien, die bei der Wiedergabe direkt nacheinander genannt werden. Die Scores werden mit dem CVLT-Scoring-Programm nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{beobachtete Summe direkt nacheinander genannter Worte aus den semantischen Kategorien über alle fünf Lerndurchgänge}}{\text{erwartete Summe direkt nacheinander genannter Worte aus den semantischen Kategorien über alle fünf Lerndurchgänge}}$$

Die Gesamtsumme der erwarteten Worte ergibt sich durch Aufaddieren über die erwarteten semantischen Cluster pro Lerndurchgang, wobei das erwartete semantische Cluster pro Lerndurchgang (Exp. Sem. Clus.) wie folgt berechnet wird:

$$\text{Exp. Sem. Clus.} = \sum ((L_n (L_n - 1)) / MX$$

(aufsummiert über die 4 verschiedenen Kategorien);

n=Kategorientyp

L_n= Anzahl richtig genannter Worte pro Kategorientyp im jeweiligen Lerndurchgang

MX=Gesamtanzahl genannter Worte im jeweiligen Lerndurchgang, inklusive falschen Nennungen

Das Semantische Clustering soll im folgenden auch als „SemClus“ bezeichnet werden.

Es wurde erwartet, daß die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz signifikant niedrigere Werte im semantischen Clustering im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweisen.

Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in den fünf Lerndurchgängen

Die Ursache der erwarteten Unterschiede in der Lernleistung wurde in einem gestörten Konsolidierungsprozess gesehen. Die Annahme, daß der Konsolidierungsprozess und somit der Transfer von Informationen vom primären ins sekundäre Gedächtnis bei leichter Alzheimer-Demenz gestört ist, läßt sich indirekt durch die genauere Analyse der Wiedergabe bezüglich der Maße des primären und sekundären Gedächtnisses in den Lerndurchgängen 1-5 überprüfen. Reine primäre Gedächtnisleistungen können dabei, wie bereits erläutert, nur im ersten Lerndurchgang erfaßt werden, da nach der zweiten Darbietung der Wortliste nicht mehr sicher beurteilt werden kann, ob ein wiedergegebenes Wort eine Leistung des primären bzw. sekundären Gedächtnisses darstellt. Allerdings kann die bevorzugte Wiedergabe in den Maßen des primären Gedächtnisses, d.h. von Recency- bzw. TC-PG-Worten, als Hinweis darauf interpretiert werden, daß die wiedergegebenen Worte vorwiegend aus dem primären Gedächtnisspeicher stammen. Dies wiederum kann als Hinweis auf einen gestörten Transfer vom primären ins sekundäre Gedächtnis gedeutet werden.

Es wurde angenommen, daß die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz über alle fünf Lerndurchgänge unverhältnismäßig viele Recency- bzw. TC-PG-Worte in Bezug auf die Gesamtzahl wiedergegebener Worte nennen. Bei den gesunden Älteren wurde im Vergleich zur Gruppe der Alzheimer-Patienten eine höhere Wiedergabeleistung von Primacy- und Middle, bzw. TC-SG-Worten erwartet, da bei Gesunden mit fortlaufenden Lerndurchgängen die Anzahl der Worte, die ins sekundäre Gedächtnis überführt werden können, ansteigt.

Folgende Maße wurden zur Analyse herangezogen:

a.) Recency-Effekte in den Lerndurchgängen 1-5

Um die Recency-Effekte zu messen, wurde die Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region nach Salthouse mit den Worten aus der mittleren Region der Liste verglichen. Die Anzahl der genannten Worte aus der mittleren Region wurde dabei vor dem Vergleich durch zwei dividiert, da dieser Region per definitionem doppelt so viele Worte zugeordnet werden können. Diese Vorgehensweise entspricht einer Empfehlung der Testautoren im CVLT-Handbuch zur Messung von Recency-Effekten.

Ein Recency-Effekt liegt vor, wenn die Anzahl der genannten Recency-Worte signifikant höher ist als die korrigierte Anzahl an Middle-Worten.

- b.) Die Anzahl der genannten Worte in den Maßen des primären (Recency, TC-PG) und sekundären (Primacy, Middle, TC-SG) Gedächtnisses in den Lerndurchgängen 1-5, sowohl als Gesamtsumme als auch in jedem einzelnen Lerndurchgang.

Die Maße werden nach der bereits beschriebenen Definition (vgl. S. 44) als „Primacy“, „Middle“ und „Recency“ sowie „TC-SG“ und „TC-PG“ bezeichnet und mit dem entsprechenden Lerndurchgang (1-5) numeriert.

Für die Gesamtsumme werden die Bezeichnungen „Primacy gesamt“, „Middle gesamt“, „Recency gesamt“, „TC-SG gesamt“ und „TC-PG“ gesamt verwendet.

- c.) Die prozentuale Verteilung der genannten Primacy-, Middle- und Recency-Worte, sowie der genannten TC-SG- und TC-PG-Worte in den Lerndurchgängen 1-5, sowohl für die Gesamtsumme (LD gesamt) als auch für die einzelnen Lerndurchgänge. Die Prozentanteile werden in Bezug auf die Gesamtzahl genannter Worte in den jeweiligen Lerndurchgängen berechnet.

Die Maße werden als „Primacy-%“, „Middle-%“ und „Recency-%“ sowie „TC-SG-%“ und „TC-PG-%“ bezeichnet und mit dem entsprechenden Lerndurchgang (1-5) numeriert.

Für die Gesamtsumme werden die Bezeichnungen „Primacy-% gesamt“, „Middle-% gesamt“, „Recency-% gesamt“, „TC-SG-% gesamt“ und „TC-PG-% gesamt“ verwendet.

- d.) Die seriellen Positionskurven.

Hier wurde für jedes der 16 Worte die kumulierte Häufigkeit, mit der es über die fünf Lerndurchgänge genannt wurde, ermittelt. Die kumulierten Häufigkeiten der Wortnennungen wurden graphisch dargestellt.

Erwartet wurde:

- a.) daß bei Alzheimer-Patienten in allen Lerndurchgängen Recency-Effekte vorliegen, während sich die Recency-Effekte bei der Kontrollgruppe nur in den ersten Lerndurchgängen finden lassen.

- b.) daß sich die absolute Anzahl der genannten Recency- bzw. TC-PG-Worte (Maße für das primäre Gedächtnis) zwischen den Gruppen in den einzelnen Lerndurchgängen sowie in der Gesamtsumme über alle Lerndurchgänge nicht unterscheidet. Für die Anzahl der genannten Primacy-, Middle- und TC-SG-Worte (Maße für das sekundäre Gedächtnis) wurden signifikante Unterschiede erwartet.

Im Innergruppenvergleich wird ein signifikanter Zuwachs an Worten, die den sekundären Gedächtnismaßen (Primacy, Middle, TC-SG) zugeordnet werden können, über die fünf Lerndurchgänge in der Gruppe der gesunden Älteren, nicht aber in der Gruppe der Alzheimer-Patienten erwartet.

- c.) daß Alzheimer-Patienten einen signifikant höheren prozentualen Anteil an Recency- bzw. TC-PG-Worten (Maße für das primäre Gedächtnis) und einen signifikant niedrigeren prozentualen Anteil an Primacy- & Middle- bzw. TC-SG-Worten (Maße für das sekundäre Gedächtnis) im Vergleich zu den gesunden Älteren in den einzelnen Lerndurchgängen, sowie in der Gesamtsumme über alle Lerndurchgänge wiedergeben. Im Innergruppenvergleich wurde erwartet, daß über die fünf Lerndurchgänge bei Alzheimer-Patienten sich die prozentuale Verteilung an Worten, die aus dem primären (Recency, TC-PG) und sekundären (Primacy, Middle, TC-SG) Gedächtnis wiedergegeben werden, nicht signifikant verändert. In der Gruppe der Gesunden war eine prozentual signifikante Zunahme an Middle- und TC-SG-Worten über die fünf Lerndurchgänge, sowie eine prozentuale Abnahme der Recency- bzw. TC-PG-Worte zu erwarten, also ein Zuwachs an Worten, die den sekundären Gedächtnismaßen zugeordnet werden können.

- d.) daß Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz vor allem aus dem mittleren Teil der Wortliste weniger Worte wiedergeben. Dies sollte sich darin zeigen, daß die serielle Positionskurve der Patienten im Mittelteil deutlich unter der Kurve der Kontrollgruppe verläuft.

3.2.2.2 Behaltensprozesse

Grundannahme bei der Untersuchung von Behaltensprozessen war, daß die Überführung von Informationen in einen langfristigen bzw. sekundären Gedächtnisspeicher bei Patienten mit

leichter Alzheimer-Demenz beeinträchtigt ist, jedoch Informationen, die ins sekundäre Gedächtnis überführt werden konnten, nicht schneller vergessen werden. Die in zahlreichen Studien gefundenen niedrigen Behaltensraten wurden daher nicht auf erhöhtes Vergessen aus dem Langzeitspeicher, sondern hauptsächlich auf einen gestörten Konsolidierungsprozess zurückgeführt. Ausgehend von dieser Annahme wurde die Anzahl genannter Worte im fünften Lerndurchgang, in der kurz verzögerte freien Wiedergabe und in der lang verzögerte freien Wiedergabe genauer analysiert.

Die Analyse der Behaltensprozesse erfolgte in drei Schritten. Zunächst wurden die Gruppen bezüglich ihrer Leistungen im fünften Lerndurchgang und in den kurz und lang verzögerten freien Wiedergabedurchgängen miteinander verglichen. Im zweiten Schritt wurden Behaltensraten zwischen diesen drei Durchgängen berechnet. Abschließend erfolgte eine Analyse der wiedergegebenen Worte im fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe in Bezug auf die Maße des primären und sekundären Gedächtnisses.

Anzahl genannter Worte im fünften Lerndurchgang, kurz verzögerter freier Wiedergabe und lang verzögerter freier Wiedergabe

Folgende Maße wurden untersucht:

- Die Anzahl der genannten Worte im fünften Lerndurchgang (LD 5), in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) und in der lang verzögerten Wiedergabe (LVFW) im Gruppenvergleich sowie im Vergleich innerhalb der Gruppen.

Erwartet wurde:

- daß sich die Gruppen im fünften Lerndurchgang sowie der kurz und lang verzögerten freien Wiedergabe signifikant unterscheiden. Im Vergleich der Maße innerhalb der Gruppe wurde in beiden Gruppen ein signifikanter Verlust von Worten zwischen Lerndurchgang fünf und den verzögerten Wiedergabedurchgängen erwartet, während zwischen kurz und lang verzögerter Wiedergabe in beiden Gruppen kein erhöhter Verlust vermutet wurde.

Behaltensraten

Behaltensraten geben den Verlust oder Zuwachs an genannten Worten zwischen zwei Wiedergabedurchgängen in Prozentwerten an. Wenn die Grundannahme eines gestörten Konsolidierungsprozesses zutrifft, müßten sich niedrigere Werte in den Behaltensraten in der Gruppe der Alzheimer-Patienten zwischen dem fünften Lerndurchgang und den kurz sowie lang verzögerten freien Wiedergabedurchgängen zeigen. Diese Vermutung begründet sich darauf, daß zwischen dem fünften Lerndurchgang und den verzögerten Wiedergabedurchgängen bei den Patienten vorwiegend Worte aus dem primären Gedächtnis verloren gehen. Beim Vergleich der kurz verzögerten mit der lang verzögerten Wiedergabe müßten sich hingegen alle Worte bereits im sekundären Gedächtnisspeicher befinden. Zwischen kurz verzögerter und lang verzögerter freier Wiedergabe wurden daher keine Unterschiede in den Behaltensraten erwartet.

Folgende Maße wurden berechnet:

- Behaltensraten zwischen dem fünften Lerndurchgang (LD5), der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) und der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW), die folgendermaßen definiert wurden :

$$\text{Behaltensrate 1} = (\text{LVFW} - \text{LD5}) / \text{LD5} * 100$$

$$\text{Behaltensrate 2} = (\text{KVFW} - \text{LD5}) / \text{LD5} * 100$$

$$\text{Behaltensrate 3} = (\text{LVFW} - \text{KVFW}) / \text{KVFW} * 100$$

Die Behaltensraten wurden nach Formeln gebildet, die im CVLT-Handbuch vorgeschlagen sind.

Die Behaltensrate 2 entspricht dabei dem im Theorieteil beschriebenen Maß der retroaktiven Interferenz. Negative Werte weisen auf einen Verlust von Worten, positive Werte auf einen Zuwachs von Worten hin.

Erwartet wurde:

- daß in den Kontrastmaßen *Behaltensrate 1* und *Behaltensrate 2*, d.h. zwischen dem fünften Lerndurchgang und den verzögerten freien Wiedergabedurchgängen, signifikante

Unterschiede zwischen den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und den gesunden Älteren bestehen. In der *Behaltensrate 3*, d.h. dem Vergleich zwischen kurz verzögerter und lang verzögerter freier Wiedergabe, wurde hingegen kein signifikanter Unterschied erwartet.

Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses im fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe

Um zu überprüfen, ob tatsächlich Worte aus dem primären Gedächtnis über die Zeit bei Patienten mit Alzheimer-Demenz in einem leichten Stadium vermehrt verloren gehen, wurden die wiedergegebenen Worte im fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten Wiedergabe hinsichtlich der Maße des primären und sekundären Gedächtnisses analysiert.

Ein Indikator für einen vorwiegenden Verlust von Worten aus dem primären Gedächtnis wäre eine deutlich reduzierte Wiedergabe aus der Recency-Region im kurz verzögerten freien Wiedergabedurchgang relativ zum fünften Lerndurchgang in der Patientengruppe.

Folgende Maße wurden in die Analyse mit einbezogen:

a.) die Anzahl der genannten Worte in den Maßen des primären (Recency , TC-PG) und sekundären (Primacy, Middle, TC-SG) Gedächtnisses im fünften Lerndurchgang (LD 5) und in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW).

b.) Differenzwerte zwischen dem fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses.

Die Anzahl der genannten Primacy-, Middle- und Recency-Worte sowie der genannten TC-SG- und TC-PG-Worte im fünften Lerndurchgang wurde dabei von der Anzahl der genannten Worte in den jeweiligen Maßen in der kurz verzögerten freien Wiedergabe abgezogen.

Die Differenz-Werte zwischen KVFW und LD 5 sollen als „DIFF“ bezeichnet werden. Folgende Variablen wurden gebildet:

DIFF Primacy = Primacy KVFW - Primacy LD 5

DIFF Middle = Middle KVFW - Middle LD 5

DIFF Recency = Recency KVFW - Recency LD 5

DIFF TC-SG = TC-SG KVF - TC-SG LD 5

DIFF TC-PG = TC-PG KVF - TC-PG LD 5

- c.) die prozentuale Verteilung der genannten Primacy-, Middle- und Recency-Worte sowie der genannten TC-SG- und TC-PG-Worte im fünften Lerndurchgang und in der kurz verzögerten freien Wiedergabe.

Erwartet wurde:

- a.) daß die Anzahl der genannten Primacy- und Middle-Worte sowie der TC-SG-Worte (Maße des sekundären Gedächtnisses) im fünften Lerndurchgang in der Kontrollgruppe signifikant höher als bei den Patienten ist. Für die Recency- bzw. TC-PG-Worte (Maße des primären Gedächtnisses) wurden solche Unterschiede nicht erwartet (vgl. Hypothese 2, Analyse der Wiedergabe in den fünf Lerndurchgängen, S.48-50).
In der kurz verzögerten freien Wiedergabe wurden im Gegensatz zum fünften Lerndurchgang signifikante Unterschiede in allen Maßen erwartet.
- b.) daß sich signifikante Gruppenunterschiede in den Differenzwerten nur in den Maßen des primären Gedächtnisses zeigen, d.h. bei *DIFF Recency* und *DIFF TC-PG*.
- c.) daß im Gruppenvergleich die gesunden Älteren im fünften Lerndurchgang prozentual signifikant mehr Primacy- und Middle- bzw. TC-SG-Worte wiedergeben, während die Alzheimer-Patienten einen signifikant höheren Anteil an Recency- bzw. TC-PG-Worten nennen (vgl. Hypothese 2, Analyse der Wiedergabe in den fünf Lerndurchgängen, S.48-50). Es wurde weiterhin erwartet, daß der prozentuale Anteil an Recency- bzw. TC-PG-Worten sich in der verzögerten freien Wiedergabe nicht mehr signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet.

3.2.3 Hypothese 3: Klassifikation mit ausgewählten CVLT-Variablen

Die Variablen, welche die Zugehörigkeit der Patienten und gesunden Älteren zu der jeweiligen Gruppe am besten vorhersagen können, sollten ermittelt werden.

Von Simon et al. (1994) wurde die Überlegung angestellt, daß ein Maß, welches das Verhältnis der Worte, die aus dem primären und sekundären Gedächtnis wiedergegeben werden, berücksichtigt, gut zwischen den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und gesunden Älteren unterscheiden müsste.

Bezüglich der Anzahl genannter Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in den fünf Lerndurchgängen nach Tulving & Colotla, sowie Salthouse wurden daher verschiedene Variablen gebildet und auf ihren Beitrag zur Gruppenzuordnung untersucht: Für die Maße nach Tulving & Colotla wurde zum einen die Differenz zwischen genannten Worten in den Maßen des sekundären Gedächtnisses und des primären Gedächtnisses in den Lerndurchgängen insgesamt (TC-DIFF), sowie zum anderen der Quotient (TC-QUOT) aus diesen Maßen berechnet. In ähnlicher Weise wurde für das Maß von Salthouse verfahren. Da angenommen wurde, daß die Gesunden im Vergleich zu den Patienten vor allem in der mittleren Region der Wortliste deutlich mehr Worte wiedergeben können, wurde die Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region mit der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region über die fünf Lerndurchgänge verrechnet. Dabei wurden ebenfalls ein Differenzmaß (SAL-DIFF) und ein Verhältnismaß (SAL-QUOT) ermittelt.

Weiterhin wurde eine Variable gebildet, die die reine primäre Gedächtnisleistung im ersten Lerndurchgang mit der Leistung in der lang verzögerten freien Wiedergabe, als besonders sensitiven Indikator des sekundären Gedächtnisses, in Beziehung setzen soll. Dazu wurden Prozentwerte herangezogen und daraus ein Differenzwert berechnet (LVFW-LD1-DR). Der Prozentanteil genannter Worte im ersten Lerndurchgang im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla wurde dabei vom prozentualen Anteil richtiger Antworten (16 Worte = 100 %) in der lang verzögerten freien Wiedergabe abgezogen.

Die neu gebildeten Variablen wurden wie folgt definiert:

$$\text{TC-DIFF} = \text{TC-SG gesamt} - \text{TC-PG gesamt}$$

$$\text{TC-QUOT} = \text{TC-SG-gesamt} / \text{TC-PG gesamt}$$

$$\text{SAL-DIFF} = \text{Middle gesamt} - \text{Recency gesamt}$$

$$\text{SAL-QUOT} = \text{Middle gesamt} / \text{Recency gesamt}$$

$$\text{LVFW-LD1} = \text{LVFW-\%} - \text{TC-PG-\%} \cdot 1$$

Es wurde überprüft, ob diese Indizes signifikant zur Differenzierung der Gruppen beitragen können.

Dazu wurden zunächst für jede Variable Kreuztabellen erstellt und der optimale Schwellenwert (Cut-Off) zur Gruppentrennung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bestimmt. Weiterhin wurden die Sensitivität und die Spezifität, sowie die positive und die negative Vorhersagekraft für diese Indizes und weitere (unten beschriebene) Parameter des CVLT ermittelt.

Die Sensitivität (SENS) ist der Anteil der mit dem jeweiligen Cut-Off-Wert richtig zugeordneten Patienten mit Alzheimer-Demenz an den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz insgesamt. Die Spezifität (SPEZ) ist der Anteil der mit dem jeweiligen Cut-Off-Wert richtig zugeordneten gesunden Älteren an den gesunden Älteren insgesamt. Die positive Vorhersagekraft (PV) ist der Anteil der mit dem jeweiligen Cut-Off richtig zugeordneten Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz an der Gesamtzahl der mit diesem Cut-Off als krank eingestuften Probanden. Die negative Vorhersagekraft (NV) ist der Anteil der mit dem jeweiligen Cut-Off-Wert richtig zugeordneten gesunden Älteren an den mit diesem Cut-Off-Wert als gesund eingestuften Probanden insgesamt. Die Trefferquote (TQ) als Anteil der insgesamt richtig zugeordneten Personen zu beiden Gruppen an der Anzahl aller untersuchten Personen wurde ebenfalls bestimmt. Die folgende Übersicht soll die Berechnung dieser Wahrscheinlichkeiten noch einmal verdeutlichen.

		<i>Kriterium</i>		
		krank	gesund	
<i>Test-</i>	auffällig (positiv)	a	b	a+b
	unauffällig (negativ)	c	d	c+d
<i>Ergebnis</i>		a+c	b+d	n

a = richtig positiv zugeordnete Patienten

$$\text{SENS} = a / (a+c)$$

b = falsch positiv zugeordnete gesunde Ältere

$$\text{SPEZ} = d / (b+d)$$

c = falsch negativ zugeordnete Patienten

$$\text{PV} = a / (a+b)$$

d = richtig negativ zugeordnete gesunde Ältere

$$\text{NV} = d / (c+d)$$

$$\text{TQ} = (a+d) / n$$

Die logistische Regressionsanalyse nach der Vorwärtsmethode wurde verwendet, um eine mögliche Kombination von Variablen zu ermitteln, welche die Trefferquote der Einzelvariablen in der Gruppenzuordnung noch übersteigt. In die Analyse mit einbezogen wurden der MMST, die demographischen Variablen Alter, Ausbildung und Geschlecht, sowie eine Reihe von Variablen des CVLT. Neben den potentiellen neuen Gedächtnismarkern (TC-DIFF, TC-QUOT, SAL-DIFF, SAL-QUOT, LVFW-LD1) waren dies Variablen, die - wie im Kapitel „Stand des Wissens“ (vgl. S.41) dargestellt - in bisherigen Studien mit dem CVLT als typische Profilmerkmale von Patienten mit einer Alzheimer-Demenz gezeigt hatten bzw. mit Variablen anderer Tests, die sich als sensitive Frühmarker erwiesen hatten, vergleichbar waren. Mit diesen Variablen konnte ebenfalls eine gute Gruppentrennung erwartet werden.

Die ausgewählten Parameter des CVLT waren: die Gesamtzahl der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1-5 (LD-gesamt), die Anzahl der genannten Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW) sowie der lang verzögerten erleichterten Wiedergabe (LVEW, vgl. S.67), der Diskriminationsindex als Maß für die Wiedererkennensleistung (Diskrind, Definition vgl. S. 68), der prozentuale Anteil an Intrusionen unter erleichterten Wiedergabebedingungen (Intrus-%-VEW, Definition vgl. S.68), die Behaltensraten 1 & 2 sowie das semantische Clustering (SemClus).

Es wurde erwartet:

- a.) daß sich mit den neu gebildeten Variablen signifikante Gruppenunterschiede sowie eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Zuordnung zu den Gruppen nachweisen lassen. Es wurden dabei Trefferquoten von ca. 90 % erwartet.
- b.) daß mindestens einer der Indizes, die das Verhältnis der Wiedergabe aus dem primären und sekundären Gedächtnis erfassen, in das Regressionsmodell zur Gruppentrennung aufgenommen wird.

4. Methoden

4.1 Stichproben

Zwei unabhängige Stichproben wurden untersucht: Patienten mit beginnender Alzheimer-Demenz in einem frühen Stadium (n=25) und gesunde ältere Personen als Kontrollgruppe (n=49).

Die Erhebungen erfolgten unter standardisierten Bedingungen in den Räumen der Arbeitsgruppe Klinische und Experimentelle Neuropsychologie der Psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar/Technische Universität in München.

a.) Patienten mit Alzheimer-Krankheit im frühen Stadium (n=25)

In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die im Zeitraum von Februar 1997 bis April 1998 eine ärztliche Diagnose „Alzheimer-Demenz“ nach ICD-10 erhielten und die einen Wert von mindestens 24 Punkten im Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Folstein et al., 1975; deutschsprachige Fassung von Kessler et al., 1990, für eine Beschreibung vgl. S.62/63) erreichten. Weitere Kriterien waren Deutsch als Muttersprache, sowie der Ausschluß von relevanten Zusatzerkrankungen, die ebenfalls zu kognitiven Beeinträchtigungen hätten führen können.

Die Gruppe der Patienten mit leichter Alzheimer-Krankheit umfaßte nach diesen Einschlusskriterien 25 Patienten. Es handelte sich dabei ausschließlich um ambulante Patienten, die zur diagnostischen Abklärung in der speziellen Fachambulanz (Demenz-Sprechstunde) der psychiatrischen Klinik vorstellig wurden.

Die Diagnosen wurden unter Miteinbeziehung einer umfassenden psychiatrischen Anamnese, sowie labormedizinischer, neurologischer und neuropsychologischer Befunde und in einigen Fällen bildgebender Verfahren in der Demenzsprechstunde der Psychiatrischen Klinik des Klinikums rechts der Isar gestellt.

Die Validität der Diagnosen der hier untersuchten Patienten ließ sich nicht direkt überprüfen. Dabei handelt es sich jedoch um ein grundsätzliches Problem in der Früherkennung von dementiellen Erkrankungen. Die Bestätigung der Diagnose „Alzheimer-Demenz“ ist letztendlich nur durch die Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung und eine histopathologische Untersuchung nach dem Tode der Patienten möglich. Von in der Demenz-

Sprechstunde der Psychiatrischen Klinik untersuchten Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer-Demenz konnte in einer Stichprobe von 24 histopathologisch untersuchten Fällen in den letzten beiden Jahren allerdings nur bei zwei Patienten die Diagnose nicht bestätigt werden. In diesen beiden Fällen lag ein Morbus Pick bzw. ein Morbus Binswanger vor (Kurz et al., 1998). Da die in der Diplomarbeit untersuchten Patienten den gleichen diagnostischen Prozess durchlaufen haben, kann eine ähnlich hohe Validität der Diagnosen in der hier vorliegenden Stichprobe angenommen werden. Allerdings bleibt hier darauf hinzuweisen, daß auch die gegenwärtigen histopathologischen Diagnosekriterien keineswegs eindeutig sind (Weis, 1997b).

Die Daten wurden im Rahmen der neuropsychologischen Diagnostik erhoben.

Die neuropsychologische Untersuchung beinhaltet neben der Prüfung des Gedächtnisses Sprachtests, Intelligenzprüfungen sowie visuokonstruktive Aufgaben und Verfahren zur Überprüfung von Aufmerksamkeitsleistungen. Teil dieser ca. 2-3 Stunden dauernden Untersuchungen war der CVLT.

Die Angaben zu klinischen und demographischen Merkmalen sind im Überblick in Tabelle 1 (S.61) dargestellt. Der Altersdurchschnitt betrug 66,6 Jahre ($sd=8,7$). Es handelt es dabei um eine relativ junge Stichprobe von Alzheimer-Patienten, die nicht als repräsentativ für das gesamte Kollektiv der Alzheimer-Patienten gelten kann. Zwölf der 25 Patienten waren weiblich, das entspricht einem Prozentanteil von 48 %. Die durchschnittliche Ausbildungsdauer (Schulbildung + berufliche Ausbildung) lag bei 14 Jahren ($sd=2,6$). Der mittlere MMST-Wert war 25,7 ($sd=1,6$), im BDI ergab sich ein Mittel von 10,8 ($sd=8,7$). Für 10 Patienten konnte kein BDI-Wert erhoben werden. Dies lag sowohl am fehlenden Instruktionsverständnis, als auch an der geringen Belastbarkeit einiger Patienten.

Trotz diesem relativ hohen Anteil an fehlenden Daten konnte ein systematischer Einfluß der Depressivität weitgehend ausgeschlossen werden, da keiner der in die Studie aufgenommenen Patienten eine relevante psychiatrische Zusatzdiagnose hatte.

Die oft verwendete Aufteilung der Patienten in eine Gruppe mit präseniler Demenz mit frühem Krankheitsbeginn und seniler Demenz mit spätem Krankheitsbeginn (Altersgrenze: 65 Jahre) wurde nicht vorgenommen. Dies begründet sich darin, daß die Unterscheidung einer präsenilen Form mit einem Krankheitsbeginn unter 65 Jahren und einer senilen Form in Bezug auf

neuropathologische und kognitive Profile und Verläufe nach neueren Forschungsergebnissen äußerst zweifelhaft erscheint. (Geiger-Kabisch et al., 1994; Haupt et al., 1992; Kurz et al., 1992; Weis, 1997b).

b.) Gesunde ältere Probanden (n=49)

Einschlußkriterien für die Aufnahme von Probanden in diese Gruppe waren das Fehlen einer psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung, sowie Deutsch als Muttersprache. Diese Informationen wurden in einem halbstandardisierten anamnestischen Gespräch erhoben.

In die Kontrollgruppe der gesunden Älteren wurden 49 Personen aufgenommen, die freiwillig an den Untersuchungen teilnahmen. Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte über Rundbriefe an Mitglieder der Alzheimer-Gesellschaft und an die Alten - und Service-Zentren (Senioren-Clubs) der Stadt München. Ein weiterer Teil bestand aus Angehörigen von Patienten, die im direkten Kontakt in der Klinik angeworben wurden.

Die Angaben zu klinischen und demographischen Merkmalen sind ebenfalls der Tabelle 1 (S.61) zu entnehmen. Das durchschnittliche Alter lag bei 64,5 Jahren ($sd=10,4$). Von den 49 Probanden waren 30 Frauen, was einem Prozentanteil von 61,2 % entspricht. Der Ausbildungsdurchschnitt betrug 13,5 Jahre ($sd=2,6$). Im MMST ergab sich ein Gruppendurchschnitt von 28,6 ($sd=1$), im BDI lag der Mittelwert bei 6,9 ($sd=5$).

Zur Untersuchung wurden die Kontrollpersonen in die Psychiatrische Klinik eingeladen. Die Datenerhebung fand zwischen Juni und Dezember 1997 statt.

Die Gruppen im Vergleich

Um systematische Einflüsse des Alters, der Ausbildung und der Geschlechtsverteilung auf die Gedächtnisleistungen auszuschließen, wurden die beiden Gruppen bezüglich dieser demographischen Variablen verglichen. Hinsichtlich des Alters und der Ausbildung (Schule + Berufsausbildung in Jahren) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Geschlechtsverteilung wurde mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied.

Das BDI wurde eingesetzt, um einen möglichen systematischen Einfluß von Depressivität zu erfassen. In beiden Gruppen waren im Durchschnitt keine klinischen Auffälligkeiten in den BDI-Werten vorhanden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nicht.

Hoch signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich im MMST, der zur Schweregradbestimmung der Demenz eingesetzt wurde: die Werte der Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz waren signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe lag der niedrigste MMST-Wert bei 27 Punkten, und somit 3 Punkte über dem kritischen Cut-Off-Score von 24, der nach Folstein et al. (1975) als Hinweis auf das Vorliegen einer Demenz interpretiert werden kann.

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz (n=25 / 12 w / 13 m)	Gesunde ältere Kontrollpersonen (n=49 / 30 w / 19 m)	p
Alter			
m (sd)	66,6 (8,7)	64,5 (10,4)	n.s. ^a
md (range)	67 (52-85)	63 (42-89)	
Geschlecht: Anteil der Frauen in %	48	61,2	n.s. ^b
Ausbildung (Jahre)			
m (sd)	14 (2,6)	13,5 (2,6)	n.s. ^a
md (range)	13 (11-18)	13 (9-18)	
MMST			
m (sd)	25,7 (1,6)	28,6 (1,0)	< 0,0001 ^a
md (range)	25 (24-29)	29 (27-30)	
BDI			
m (sd)	10,8 (8,7)	6,9 (5,0)	n.s. ^a
md (range)	9 (2-33)	7 (0-24)	

Tabelle 1: Demographische und klinische Merkmale der untersuchten Gruppen.

(^a Mann-Whitney-U-Test; ^b Chi-Quadrat-Test).

4.2 Meßinstrumente

4.2.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

(Folstein et al., 1975; deutschsprachige Fassung von Kessler et al., 1990)

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST, Anhang A) wurde in dieser Studie eingesetzt, um den Schweregrad der Erkrankung bei den Alzheimer-Kranken zu bestimmen.

Zur Beurteilung der Progredienz bzw. des Schweregrades von dementiellen Syndromen existieren keine einheitlichen Beurteilungsmaße. So gibt es verschiedene globale Fremdbeurteilungs- und Ratingskalen, (z.B. Global Deterioration Scale, Reisberg et al., 1982; Cincial Dementia Rating, Hughes et al., 1982), Fremdbeurteilungsskalen von Verhaltensweisen und Alltagsaktivitäten (z.B. ADL-Skala, Katz, 1983; Instrumental Activities of Daily Living Scale, Lawton & Brody, 1969), kognitive Screeningverfahren zur Verdachtsabklärung und Verlaufsbeurteilung (z.B. Mini-Mental-Status-Test, Folstein et al., 1975), sowie psychometrische Tests und Testbatterien (z.B. CERAD, Morris et al., 1989; CAMDEX, Roth et al.; 1988; ADAS, Rosen et al., 1984; Demenz-Test, Kessler et al., 1988; NAI, Oswald & Fleischmann, 1995). Eine umfassende Übersicht findet sich bei Gatterer (1997).

Der Mini-Mental-Status-Test ist das am häufigsten eingesetzte Verfahren zum Screening von kognitiven Störungen, wie sie im Rahmen einer Demenz vorkommen. Die Zielsetzungen des Verfahrens sind die Abgrenzung dementer Patienten gegenüber Gesunden und eine Einschätzung des Demenzschweregrades.

Das Verfahren beinhaltet Fragen und Aufgaben aus verschiedenen kognitiven Bereichen, die von Personen mit dementiellen Erkrankungen nicht oder nur zum Teil bewältigt werden können. Sie beziehen sich auf die Bereiche Orientierung, Gedächtnis (kurzfristiges und mittelfristiges Behalten), Aufmerksamkeits- und Rechenfähigkeit, Sprache (Wortfindung, Lesen, Schreiben, Nachsprechen), Ausführung einer Handlungsanweisung und konstruktive Praxis. Die Durchführungszeit beträgt etwa 10 Minuten. Der maximal erreichbare Summenwert liegt bei 30 Punkten.

Die Übereinstimmungsvalidität des MMST mit anderen neuropsychologischen Verfahren bei Alzheimer-Patienten war in einer Studie von Giordani et al. (1990) zufriedenstellend. Der Test

korrelierte zudem negativ mit der Krankheitsdauer und wurde von den Autoren als nützliches und gut geeignetes Instrument zur Bestimmung des Schweregrades der Demenz bezeichnet.

Als Kriterium für ein leichtes Stadium der Erkrankung wurde ein nach den etablierten Kriterien unauffälliger Wert von 24 Punkten oder höher gewählt. In der klinischen Praxis hat sich als Cut-Off-Score für eine dementielle Erkrankung weitgehend ein Punktwert von 24 als untere Grenze eines normalen kognitiven Status etabliert (Folstein et al., 1975; Anthony et al., 1982; Tombaugh & Mc Intyre, 1992). Zur Erfassung dementieller Syndrome ermittelten Anthony et al. (1982) hierbei mit diesem Cut-Off-Score eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 82 %.

Die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit läßt sich mit einem nach diesen Kriterien unauffälligen MMST-Wert vereinbaren. Mehrere Autoren weisen darauf hin, daß der Wert von 24 in leichten Stadien einer dementiellen Erkrankung nicht ausreichend sensitiv ist (Blecker et al., 1988; Kukull et al., 1994; Monsch et al., 1995). In diesen Studien wird zur Abgrenzung zwischen einem altersgemäßen kognitiven Status und einer leichten dementiellen Entwicklung ein Grenzwert von 26/27 Punkten vorgeschlagen. Ein MMST-Wert von 24 kann demnach bei leicht dementen Patienten durchaus erwartet werden.

In der Kontrollgruppe kamen alle Probanden auf Werte von mindestens 27 MMST-Punkten und waren somit nach keiner der oben erwähnten Studien als kognitiv auffällig zu klassifizieren.

4.2.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

(Beck et al., 1961; Beck & Steer, 1987; Bearbeitung der deutschen Ausgabe von Hautzinger et al., 1995)

Der Zweck des Einsatzes des Beck-Depressions-Inventar (BDI, siehe Anhang B) war es, einen möglichen systematischen Einfluß der Depressivität auf die Gedächtnisleistung im Gruppenvergleich zu kontrollieren.

In dieser Untersuchung wurde die deutsche Übersetzung der im Jahre 1987 von Beck und Steer vorgelegten Revisionsform eingesetzt. Diese deutsche Version wurde ausführlich validiert und ist als Testhandbuch veröffentlicht (Hautzinger et al., 1995).

Das Beck-Depressions-Inventar ist ein Selbstbeurteilungs-Fragebogen zur Erfassung der Schwere depressiver Symptomatik. Es erfaßt die Selbstbeurteilung hinsichtlich folgender 21 typischer Symptombereiche der Depression: Traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthaß, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlußfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust. Die Häufigkeit und Stärke von Beeinträchtigungen in den genannten Bereichen während der letzten Woche werden auf einer 4-stufigen Skala eingeschätzt (Punktwerte 0-3), wobei jeweils 4 Beschreibungen vorgegeben sind. Mit steigendem Summenwert erhöht sich die Ausprägung des Merkmals Depression. Der maximal mögliche Summenwert beträgt 63.

Nach Hautzinger et al. (1995) ist eine klinisch relevante Ausprägung depressiver Symptome bei einem BDI-Wert von über 17 gegeben. Gleichzeitig betonen die Autoren, daß bei nicht-klinischen Stichproben die Erfassung depressiver Auffälligkeiten mit dem BDI noch keinen dringenden Hinweis auf eine klinische Relevanz der Symptome darstellt.

Da sich im BDI keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben, kann ein systematischer Einfluß depressiver Verstimmung auf die Testergebnisse weitgehend ausgeschlossen werden. Das BDI wurde daher in den weiteren statistischen Analysen nicht mehr berücksichtigt.

4.2.3 California Verbal Learning Test (CVLT)

(Delis et al., 1987, deutsche Fassung von Köhler et al., in Vorbereitung)

Der CVLT ist ein Verfahren zur Erfassung verbaler Gedächtnisleistungen.

Die deutsche Fassung des CVLT befindet sich in Vorbereitung. Es liegen zwei Parallelformen vor. In dieser Arbeit wurde ausschließlich die Form A des Tests verwendet. Da das Verfahren noch nicht veröffentlicht ist, konnte aus rechtlichen Gründen leider kein Muster im Anhang beigelegt werden.

Die Liste A des CVLT besteht aus 16 Worten, wobei je vier Worte einer semantischen Kategorie zugeordnet werden können. In der deutschen Version liegen die folgenden Kategorien vor: Kleidung, Küchengeräte, Fische, Gemüse.

Die Worte sind so angeordnet, daß nie Worte aus der selben Kategorie direkt aufeinanderfolgen. Die Wortliste wird dem Probanden vom Untersucher fünfmal laut vorgelesen. Nach jedem Durchgang sollen alle behaltenen Worte in einer beliebigen Reihenfolge wiedergegeben werden.

Danach wird dem Probanden die Liste B mit ebenfalls 16 Worten und vier Kategorien einmal vorgelesen. Auch hier sollen möglichst viele Worte unmittelbar im Anschluß erinnert werden. In der Liste B befinden sich zwei Kategorien, die mit der Liste A überlappen und zwei nicht überlappende Kategorien.

Nach der Liste B folgt die kurz verzögerte freie Wiedergabe von Liste A (KVFw, engl.: short delay free recall). Darauf sollen die Probanden in der kurz verzögerten erleichterten Wiedergabe die Worte unter Zuhilfenahme der Kategorien, die vom Untersucher sukzessive genannt werden, wiedergeben (KVEW, engl.: short delay cued recall).

Nach einer 20-minütigen Pause, in der die Probanden nicht-verbale Aufgaben bearbeiten, werden die lang verzögerte freie und erleichterten Wiedergabedurchgänge durchgeführt (LVFW, LVEW; engl.: long delay free recall & long delay cued recall).

Zum Abschluß findet eine Wiedererkennens-Prüfung (Recognition) statt, in der den Probanden 44 Worte vorgelesen werden. Sie müssen entscheiden, ob das jeweilige Wort in Liste A enthalten war oder nicht. Die Distraktoren lassen sich fünf Kategorien zuordnen (Liste B - überlappende Kategorie, Liste B - nicht überlappende Kategorie, Prototypen der Kategorien in Liste A, phonematisch ähnliche Worte, phonematisch und semantisch unähnliche Worte).

Entwickelt wurde der CVLT in den 80er Jahren von einer Forschergruppe im kalifornischen San Diego. Der Test ist im englischsprachigen Raum seit 1987 verfügbar. Das CVLT-Handbuch (Delis et al., 1987) bietet nach Geschlecht getrennte Normen in Form von Standardwerten für verschiedene Altersgruppen von 17 bis zu 80 Jahren. Die Normgruppe bestand aus 273 Personen, die nach Angaben der Autoren zu etwa gleichen Teilen in die entsprechenden Alters- und Geschlechtsgruppen aufgeteilt wurden. Interne Konsistenzkoeffizienten werden nur für die einzelnen Lerndurchgänge und die Gesamtmenge des gelernten Materials (total recall) angegeben und liegen zwischen .70 und .92.

Die Test-Retest-Reliabilitäten wurden bei insgesamt 18 Indizes erhoben und liegen zwischen .12 (serielles Cluster) und .79 (verzögerte erleichterte Wiedergabe) bei einem Retestintervall von einem Jahr, allerdings basierend auf einer Stichprobe von nur 21 Probanden. Die im Handbuch angegebenen Normen werden von Elwood (1995) aufgrund der kleinen

Stichprobengrößen kritisiert. Er empfiehlt eher die Normwerte, die von Wiens et al. (1994) in einer weiteren Studie erhoben wurden (n=700). In dieser Normierungsstudie wurden jedoch nur Altersgruppen bis zu 49 Jahren erfaßt, auch fehlen Angaben zur Reliabilität. In einer vor kurzem veröffentlichten Studie (Paolo et al., 1997) werden nun auch neue Normwerte für Ältere (n=212) angeboten.

Elwood (1995) charakterisiert den CVLT in einer Übersichtsarbeit eher als eine „klinische Prozedur“, die bisher noch nicht zu einem restlos zufriedenstellenden psychometrischen Instrument weiterentwickelt worden ist, was nach Meinung dieses Autors jedoch auch auf andere Gedächtnistests zutrifft. Die klinische Anwendbarkeit des CVLT wird jedoch auch von Elwood nicht in Frage gestellt, obwohl er zu einer vorsichtigen Interpretation der CVLT-Werte rät.

Die Validität des Verfahrens wurde anhand faktorenanalytischer (Delis et al., 1987, 1988b; Vanderploeg et al., 1994; Wiens et al., 1994), sowie korrelativer Studien (Crossen & Wiens, 1994; Delis et al., 1987, 1988a; Randolph et al., 1994; Schear & Craft, 1989; Vanderploeg et al., 1994) untersucht. Delis et al. (1987, 1988b) fanden 6 Faktoren, die sie folgendermaßen benannten: general verbal learning, response discrimination, learning strategy, proactive effect, serial position effect und acquisition rate. Wiens et al. (1994) konnten diese Faktorenstruktur weitgehend replizieren und fanden noch einen zusätzlichen Faktor „retroactive effect“. Vanderploeg et al. (1994) fanden mit dem eher konservativen Scree-Test nur 5 Faktoren, wobei sie die Faktoren serial position effect und acquisition rate nicht replizieren konnten. Elwood (1995) kritisiert die bisher gefundenen Faktorenlösungen als Artefakt der Variablenselektion und schlägt ein Modell mit einem generellen verbalen Lernfaktor und der „response discrimination“ als zweitem Faktor vor. In den korrelativen Studien konnte eine gute Übereinstimmung mit anderen Gedächtnistests, wie der WMS (Delis et al., 1987, 1988a; Schear & Craft, 1989;) und dem AVLT (Crossen & Wiens, 1994), sowie nur sehr geringe Zusammenhänge mit exekutiven Funktionen (Vanderploeg et al., 1994) festgestellt werden. Randolph et al. (1994) fanden im CVLT niedrigere Leistungen im Vergleich zur WMS, bezogen auf die Standardwerte, die beide Verfahren bieten. Sie führten dies auf die mangelnde Repräsentativität der CVLT-Normstichprobe zurück.

Trotz nicht völlig zufriedenstellender Normierung und Gütekriterien handelt es sich beim CVLT um ein Verfahren mit breiter klinischer Anwendung. Im klinischen Bereich fand das Verfahren bei einer Reihe von Krankheitsbildern Anwendung, u.a. bei der Alzheimer-Krankheit, der Parkinson-Krankheit, der Chorea Huntington, Schädelhirntraumen, multipler

Sklerose, vaskulären Störungen, Schlaganfällen, Aneurismen, AIDS, Alkoholismus, Korsakoff-Syndrom, Kokain-Abhängigkeit, Lyme-Enzephalopathie, Schizophrenie und Depression (für eine Übersicht vgl. Elwood, 1995). Insbesondere im Bereich der Diagnose der Alzheimer-Krankheit scheint der Test dabei schon frühzeitig Hinweise auf eine beginnende dementielle Entwicklung zu liefern (Bondi et al., 1994, 1995).

Für die englischsprachige Fassung existiert ein von den Testautoren entwickeltes Software-Programm zur Auswertung zahlreicher Variablen des Verfahrens (Delis et al., 1987). Dieses Scoring-Programm kann auch für die deutsche Version genutzt werden und wurde in der vorliegenden Diplomarbeit eingesetzt.

In der folgenden Übersicht sollen noch einmal die erfaßten Variablen des CVLT aufgelistet werden. Neu gebildete Variablen, die nicht mit dem Auswertungsprogramm berechnet wurden, sind kursiv gedruckt. Zur Definition und Berechnung einzelner Variablen wird auf Kapitel 3 „Fragestellungen und Operationalisierung der Hypothesen“ hingewiesen. Die Bezeichnungen (Abkürzungen) der Variablennamen sind, fett gedruckt, angegeben.

Erfasste Variablen des CVLT:

- **LD 1, LD 2, LD 3, LD 4, LD 5:** Anzahl der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1, 2, 3, 4, 5.
- **LD gesamt:** Gesamtsumme der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1-5 (vgl. S. 46)
- **KVFW:** Anzahl genannter Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S.51)
- **LVFW:** Anzahl genannter Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 45/51)
- **LVEW:** Anzahl genannter Worte in der lang verzögerten erleichterten Wiedergabe
- **Lernzuwachs:** Index für den durchschnittlichen Zuwachs an gelernten Worten über die fünf Lerndurchgänge (vgl. S. 46)
- **Sem-Clus:** Semantisches Cluster: zufallskorrigierter Anteil der Worte aus den semantischen Kategorien, die bei der Wiedergabe während der fünf Lerndurchgänge direkt nacheinander genannt werden (vgl. S. 47)
- **Serielle Positionskurve:** Grafik, in der für jedes der 16 Worte die über fünf Lerndurchgänge kumulierte Häufigkeit, mit der es genannt wurde, dargestellt wird (vgl. S.49).

- **Behaltensrate 1:** prozentualer Anteil der Differenz zwischen den in der lang verzögerten Wiedergabe genannten Worte und den im fünften Lerndurchgang genannten Worten an den im fünften Lerndurchgang genannten Worten (vgl. S.52).
- **Behaltensrate 2:** prozentualer Anteil der Differenz zwischen den in der kurz verzögerten Wiedergabe genannten Worte und den im fünften Lerndurchgang genannten Worten an den im fünften Lerndurchgang genannten Worten (vgl. S.52)
- **Behaltensrate 3:** prozentualer Anteil der Differenz zwischen den in der lang verzögerten Wiedergabe genannten Worten und den in der kurz verzögerten freien Wiedergabe genannten Worten an den in der kurz verzögerten freien Wiedergabe genannten Worten (vgl. S.52).
- **Diskrind:** Diskriminationsindex: prozentualer Anteil korrekt wiedererkannter und korrekt zurückgewiesener Worte an der Gesamtzahl der geprüften Worte in der Wiedererkennenaufgabe berechnet nach der Formel:
(Richtig wiedererkannte Worte + Richtig zurückgewiesene Worte) / 44 * 100.
- **Intrus-EW-%:** *prozentualer Anteil der Intrusionen an der Anzahl insgesamt genannter Worte in den kurz und lang verzögerten erleichterten Wiedergabedurchgängen.*
- **Primacy 1, Primacy 2, Primacy 3, Primacy 4, Primacy 5:** *Anzahl der genannten Worte aus der Primacy-Region in den fünf Lerndurchgängen (vgl. S. 49).*
- **Primacy gesamt:** *Gesamtsumme der genannten Worte aus der Primacy-Region in den fünf Lerndurchgängen (vgl. S. 49)*
- **Primacy KVFV:** *Anzahl der genannten Worte aus der Primacy-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 53).*
- **DIFF Primacy:** *Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte aus der Primacy-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe und der Anzahl genannter Worte aus der Primacy-Region im fünften Lerndurchgang (vgl. S. 53).*
- **Middle 1, Middle 2, Middle 3, Middle 4, Middle 5:** *Anzahl der genannten Worte aus der Middle-Region in den fünf Lerndurchgängen (vgl.S. 49).*
- **Middle gesamt:** *Gesamtsumme der genannten Worte aus der Middle-Region in den fünf Lerndurchgängen (vgl. S. 49)*
- **Middle KVFV:** *Anzahl der genannten Worte aus der Middle-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 53).*

- ***DIFF Middle:*** Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe und der Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region im fünften Lerndurchgang (vgl. S.53).
- ***Recency 1, Recency 2, Recency 3, Recency 4, Recency 5:*** Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region in den fünf Lerndurchgängen (vgl. S. 49).
- ***Recency gesamt:*** Gesamtsumme der genannten Worte aus der Recency-Region in den fünf Lerndurchgängen (vgl. S.49)
- ***Recency KVFW:*** Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 53).
- ***DIFF Recency:*** Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe und der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region im fünften Lerndurchgang (vgl. S. 53).
- ***Primacy-% 1, Primacy-% 2, Primacy-% 3, Primacy-% 4, Primacy-% 5:*** Prozentualer Anteil der genannten Worte aus der Primacy-Region in den fünf Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte im jeweiligen Lerndurchgang (vgl. S. 49).
- ***Primacy-% gesamt:*** Prozentualer Anteil der Gesamtsumme der genannten Worte aus der Primacy-Region in den Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte in den Lerndurchgängen (vgl. S. 49).
- ***Primacy-% KVFW:*** Prozentualer Anteil der Anzahl der genannten Worte aus der Primacy-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe an der Gesamtzahl der genannten Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 54).
- ***Middle-% 1, Middle-% 2, Middle-% 3, Middle-% 4, Middle-% 5:*** Prozentualer Anteil der genannten Worte aus der Middle-Region in den fünf Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte im jeweiligen Lerndurchgang (vgl.S. 49).
- ***Middle-% gesamt:*** Prozentualer Anteil der Gesamtsumme der genannten Worte aus der Middle-Region in den Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte in den Lerndurchgängen (vgl. S. 49).
- ***Middle-% KVFW:*** Prozentualer Anteil der Anzahl der genannten Worte aus der Middle-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe an der Gesamtzahl der genannten Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 54).
- ***Recency-% 1, Recency-% 2, Recency-% 3, Recency-% 4, Recency-% 5:*** Prozentualer Anteil der genannten Worte aus der Recency-Region in den fünf Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte im jeweiligen Lerndurchgang (vgl. S. 49).

- **Recency-% gesamt:** Prozentualer Anteil der Gesamtsumme der genannten Worte aus der Recency-Region in den Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte in den Lerndurchgängen (vgl. S. 49)
- **Recency-% KVFW:** *Prozentualer Anteil der Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe an der Gesamtzahl der genannten Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 54).*
- **TC-SG 1, TC-SG 2, TC-SG 3, TC-SG 4, TC-SG 5:** *Anzahl der genannten Worte aus dem sekundären Gedächtnis in den fünf Lerndurchgängen nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl., S.49).*
- **TC-SG gesamt:** *Gesamtsumme der genannten Worte aus dem sekundären Gedächtnis in den fünf Lerndurchgängen nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl. S.49).*
- **TC-SG KVFW:** *Anzahl der genannten Worte aus dem sekundären Gedächtnis in der kurz verzögerten freien Wiedergabe nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl., S.53).*
- **DIFF TC-SG:** *Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte aus dem sekundären Gedächtnis in der kurz verzögerten freien Wiedergabe und der Anzahl genannter Worte aus dem sekundären Gedächtnis im fünften Lerndurchgang nach dem Maß von Tulving & Colotla(vgl. S. 53).*
- **TC-PG 1, TC-PG 2, TC-PG 3, TC-PG 4, TC-PG 5:** *Anzahl der genannten Worte aus dem primären Gedächtnis in den fünf Lerndurchgängen nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl., S.49).*
- **TC-PG gesamt:** *Gesamtsumme der genannten Worte aus dem primären Gedächtnis in den fünf Lerndurchgängen nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl. S. 49).*
- **TC-PG KVFW:** *Anzahl der genannten Worte aus dem primären Gedächtnis in der kurz verzögerten freien Wiedergabe nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl., S. 53).*
- **DIFF TC-PG:** *Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte aus dem primären Gedächtnis in der kurz verzögerten freien Wiedergabe und der Anzahl genannter Worte aus dem primären Gedächtnis im fünften Lerndurchgang nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl. S. 53).*
- **TC-SG-% 1, TC-SG-% 2, TC-SG-% 3, TC-SG-% 4, TC-SG-% 5:** *Prozentualer Anteil der Anzahl der genannten Worte aus dem sekundären Gedächtnis in den fünf Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte im jeweiligen Lerndurchgang nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl., S. 49).*

- **TC-SG-% gesamt:** *Prozentualer Anteil der Gesamtsumme der genannten Worte aus dem sekundären Gedächtnis in den Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte in den Lerndurchgängen nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl. S. 49).*
- **TC-SG-% KVF:** *Prozentualer Anteil der Anzahl der genannten Worte aus dem sekundären Gedächtnis in der kurz verzögerten freien Wiedergabe nach dem Maß von Tulving & Colotla an der Gesamtzahl der genannten Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 53).*
- **TC-PG-% 1, TC-PG-% 2, TC-PG-% 3, TC-PG-% 4, TC-PG-% 5:** *Prozentualer Anteil der Anzahl der genannten Worte aus dem primären Gedächtnis in den fünf Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte im jeweiligen Lerndurchgang nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl., S.49).*
- **TC-PG-% gesamt:** *Prozentualer Anteil der Gesamtsumme der genannten Worte aus dem primären Gedächtnis in den Lerndurchgängen an der Anzahl insgesamt genannter Worte in den Lerndurchgängen nach dem Maß von Tulving & Colotla (vgl. S. 49).*
- **TC-PG-% KVF:** *Prozentualer Anteil der Anzahl der genannten Worte aus dem primären Gedächtnis in der kurz verzögerten freien Wiedergabe nach dem Maß von Tulving & Colotla an der Gesamtzahl der genannten Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 54).*
- **TC-DIFF:** *Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte im Maß des sekundären und der Anzahl genannter Worte im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla in den fünf Lerndurchgängen insgesamt (TC-SG gesamt - TC-PG gesamt, vgl. S.55)*
- **TC-QUOT:** *Quotient aus der Anzahl genannter Worte im Maß des sekundären und der Anzahl genannter Worte im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla in den fünf Lerndurchgängen insgesamt (TC-SG gesamt / TC-PG gesamt; vgl. S.55).*
- **SAL-DIFF:** *Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region und der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region nach Salthouse in den fünf Lerndurchgängen insgesamt (Middle gesamt -Recency gesamt, vgl. S.55)*
- **SAL-QUOT:** *Quotient aus der Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region und der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region nach Salthouse in den fünf Lerndurchgängen insgesamt (Middle gesamt / Recency gesamt, vgl. S.55)*
- **LVFW-LDI:** *Differenz zwischen dem Prozentanteil genannter Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe an der maximal möglichen Anzahl(16 Worte) und dem*

Prozentanteil genannter Worte im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla an der Gesamtzahl genannter Worte im ersten Lerndurchgang (vgl. S.55).

4.3 Statistik

Die Auswahl der statistischen Analysemethoden wurde entsprechend der Merkmale der vorliegenden Daten und im Hinblick auf die zu beantwortenden Fragestellungen getroffen.

Die Auswertung erfolgte über SPSS für Windows, Version 6.1.3..

Die Daten der Alzheimer-Patienten waren in den meisten erhobenen Variablen schief verteilt. Da zudem aufgrund der kleinen Stichprobengrößen eine Normalverteilung der Daten nicht vorausgesetzt werden konnte, wurden nicht-parametrische Verfahren durchgeführt.

Bei allen statistischen Analysen wurde das in der Literatur übliche Niveau $p \leq .05$ als Signifikanzgrenze betrachtet.

Zur Beschreibung der Gruppen wurden dem Datenniveau entsprechende Maße der zentralen Tendenz und der Dispersion zu den Variablen Alter, Schulbildung, Geschlecht, BDI-Werte und MMST-Werte berechnet. Zum Vergleich der beiden Gruppen bezüglich dieser Merkmale wurden Mann-Whitney-U-Tests bzw. χ^2 -Tests (für die Variable Geschlecht) durchgeführt.

Für die Variablen des CVLT wurden zunächst pro Gruppe Maße der zentralen Tendenz (Median, Mittelwert) sowie der Dispersion (Spannweite, Standardabweichung) berechnet.

Die Berechnung von Median und Spannweite erfolgte dem Datenniveau entsprechend. Die in der Literatur üblichen Maße, d.h. Mittelwerte und Standardabweichungen, wurden zusätzlich angegeben, um die Vergleichbarkeit der Daten zu ermöglichen.

Der Vergleich der untersuchten Gruppen in den CVLT-Variablen erfolgte wiederum mit Hilfe von Mann-Whitney-U-Tests.

Bei Vergleichen von mehreren Variablen des CVLT innerhalb einer Gruppe wurde im ersten Schritt der Friedman-Test verwendet. Ergab dieser signifikante Unterschiede, so wurde zum Vergleich von zwei Variablen der Wilcoxon-Test durchgeführt. Wie Marcus et al. (1976) erläutern und begründen, muß bei einem solchen Vorgehen keine α -Korrektur durchgeführt werden.

Zudem wurde für ausgewählte Variablen die eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die Bedeutung der einzelnen Variablen für die Gruppenzuordnung zu analysieren. Mit dem Verfahren der logistischen Regression wird die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen (hier: Gruppenzugehörigkeit) von anderen unabhängigen Variablen, die beliebiges Skalenniveau haben können, untersucht. Die logistische Regression berechnet die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Gruppenzuordnung in Abhängigkeit von den Werten in den verschiedenen CVLT-Variablen.

Die Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Gruppenzugehörigkeit bei einer bestimmten Person wird dabei wie folgt berechnet:

$$p = 1 / (1 + e^{-z})$$

mit $z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n + a$

mit $x_i =$ Werte der unabhängigen Variablen

$b_i =$ Koeffizienten oder „Gewichtungen“, die mit Hilfe der logistischen Regression berechnet werden.

$a =$ Konstante

Ergibt sich für p ein Wert unter 0.5, so wird angenommen, daß die bestimmte Gruppenzugehörigkeit nicht zutrifft, liegt der Wert von p über 0.5, so wird angenommen, daß die bestimmte Gruppenzugehörigkeit vorliegt.

Die Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse setzt eine exponentielle Verteilung der Daten der unabhängigen Variablen voraus (Matthews & Farewell, 1996, S.136-149). Da eine Überprüfung dieser Vorannahme aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße hier nicht möglich war, konnte von einer solchen multiplikativen Verteilung der Daten nicht ausgegangen werden. Daher wurde eine Dichotomisierung der unabhängigen Variablen vorgenommen, die über eine Schwellenwertbestimmung pro Variable erfolgte. Dabei wurden für alle Ausprägungen einer Variablen Kreuztabellen erstellt und der χ^2 -Test durchgeführt.

Diejenige Variablenausprägung mit dem maximalen χ^2 -Pearson-Wert wurde als Schwellenwert definiert und in dichotomisierter Form in die logistische Regressionsanalyse aufgenommen. Die Probanden wurden dabei entsprechend ihrer Ausprägung auf dieser Variablen der jeweiligen Gruppe zugeordnet.

In der logistischen Regressionsanalyse wurde mit der Methode der Vorwärtsselektion bestimmt, welche der Variablen in die Regressionsgleichung aufgenommen werden. Bei dieser Methode werden sukzessive jeweils die Variablen in das Regressionsmodell aufgenommen, die

die höchste Korrelation zum Kriterium aufweisen. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis keine Variable mehr eine signifikante Korrelation zur abhängigen Variable erbringt.

5. Ergebnisse

Wie zu erwarten war, gaben die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in allen Lerndurchgängen und verzögerten Wiedergabedurchgängen deutlich weniger Worte als die Kontrollgruppe wieder. Diese Unterschiede waren alle hoch signifikant ($p < 0,0001$, Mann-Whitney-U-Test).

In weiteren Analyseschritten wurde geprüft, welche Aspekte der Gedächtnisprozesse zu diesen niedrigen Leistungen der Patienten beigetragen hatten.

5.1 Hypothese 1: Gedächtnisstrukturen - Primäres vs. sekundäres Gedächtnis

Zunächst ging es um die Frage, ob primäre bzw. sekundäre Gedächtnisleistungen bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz gestört sind. Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden Maße des primären (Recency 1) und sekundären Gedächtnisses (Primacy 1, Middle 1) nach Salthouse (1980) sowie Maße des primären (TC-PG 1) und sekundären Gedächtnisses (TC-SG 1) nach Tulving & Colotla (1970) herangezogen (vgl. S.44/45). Dabei war nur der erste Lerndurchgang zur Beurteilung des primären Gedächtnisses relevant, da ab dem zweiten Lerndurchgang nicht mehr mit Sicherheit beurteilt werden konnte, ob ein Wort aus dem primären oder sekundären Gedächtnisspeicher wiedergegeben wurde. Als weiteres Maß des sekundären Gedächtnisses wurde die Anzahl genannter Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW) verwendet.

5.1.1 Primäres Gedächtnis

In den Maßen des primären Gedächtnisses zeigten sich im ersten Lerndurchgang erwartungsgemäß keine signifikanten Gruppenunterschiede (Tabelle 2, S.75).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
Recency 1			
m (sd)	1,72 (1,1)	2,1 (1,21)	0,1638
md (range)	2 (0-4)	2 (0-4)	
TC-PG 1			
m (sd)	1,8 (1,04)	1,76 (1,03)	0,8204
md (range)	2 (0-4)	2 (0-4)	

Tabelle 2: Maße des primären Gedächtnisses im ersten Lerndurchgang (vgl. S. 44/45) bei Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz und gesunden Älteren (Mann-U-Whitney-Test).

5.1.2 Sekundäres Gedächtnis

Es ergaben sich, wie erwartet, hoch signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe und den Kontrollen in allen Maßen, die dem sekundären Gedächtnisspeicher zugeordnet werden können. In diesen Maßen war die Anzahl der wiedergegebenen Worte bei den gesunden Älteren deutlich höher als in der Patientengruppe (vgl. Tabelle 3).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
Primacy 1			
m (sd)	1,16 (1,03)	2,74 (0,95)	< 0,0001
md (range)	1 (0-4)	3 (0-4)	
Middle 1			
m (sd)	0,68 (0,63)	2,61 (1,59)	< 0,0001
md (range)	1 (0-2)	2 (0-7)	
TC-SG 1			
m (sd)	1,76 (1,2)	5,71 (1,8)	< 0,0001
md (range)	2 (0-5)	6 (2-10)	
LFW			
m (sd)	2,7 (2,9)	12,7 (2,5)	< 0,0001
md (range)	2 (0-10)	14 (7-16)	

Tabelle 3: Maße des sekundären Gedächtnisses im ersten Lerndurchgang (vgl. S. 44/45) bei Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz und gesunden Älteren (Mann-U-Whitney-Test).

In Abbildung 1 sind die Mediane für die Anzahl genannter Worte aus der Primacy-, Middle- und Recency-Region im ersten Lerndurchgang noch einmal graphisch dargestellt.

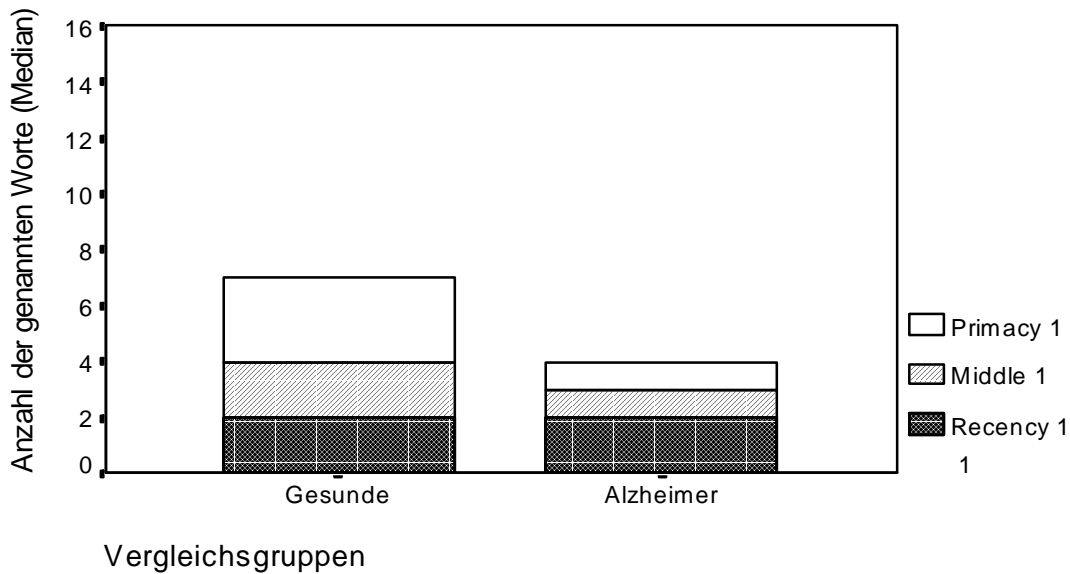


Abbildung 1: Anzahl der genannten Worte (Mediane) in den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen im ersten Lerndurchgang bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Abbildung 2 zeigt die Mediane für die Anzahl genannter Worte im ersten Lerndurchgang in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla.

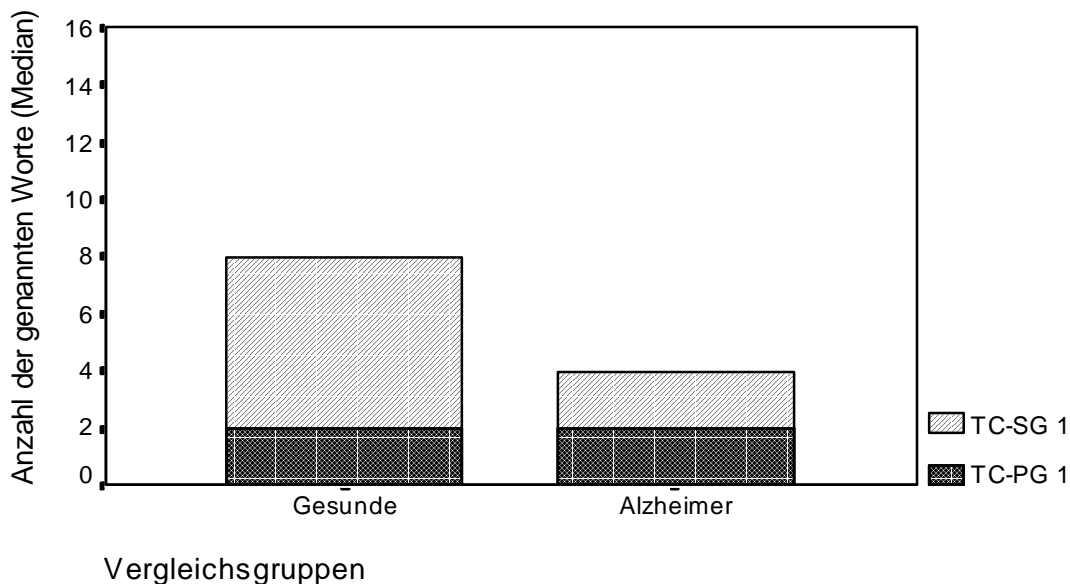


Abbildung 2: Anzahl der genannten Worte (Mediane) in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla im ersten Lerndurchgang bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

5.2 Hypothese 2: Gedächtnisprozesse - Konsolidierung und Behalten

In weiteren Schritten wurde die Hypothese, daß die niedrigen Leistungen in den Maßen des sekundären Gedächtnisses auf eine Störung des Konsolidierungsprozesses zurückzuführen ist, überprüft.

5.2.1 Lernprozesse

Lernprozesse wurden anhand der Leistungen in den fünf Lerndurchgängen erfaßt.

5.2.1.1 Lernmaße

Um zu prüfen, ob Patienten mit Alzheimer-Demenz niedrigere Lernleistungen aufweisen, wurden zunächst zwei Indikatoren des Lernens untersucht: Die Gesamtsumme der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1-5 (LD gesamt) und der Lernzuwachs von Durchgang zu Durchgang (vgl. S.67). Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche sind in Tabelle 4 dargestellt.

In LD gesamt und dem Lernzuwachs wurden deutlich niedrigere Leistungen bei Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz im Vergleich zu den gesunden älteren Kontrollpersonen festgestellt. Diese Unterschiede waren hoch signifikant.

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
LD gesamt			
m (sd)	25,2 (7,9)	57,5 (9,2)	< 0,0001
md (range)	25 (10-41)	59 (34-73)	
Lernzuwachs			
m (sd)	0,6 (0,5)	1,6 (0,5)	< 0,0001
md (range)	0,5 (-0,5-1,8)	1,5 (0,5-3,1)	

Tabelle 4: Indikatoren des Lernens (vgl. S. 67): Gesamtzahl der genannten Worte in den fünf Lerndurchgängen (LD gesamt) und Lernzuwachs bei Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz und gesunden Älteren (Mann-U-Whitney-Test).

In Abbildung 3 sind zusätzlich die Lernkurven der beiden Gruppen dargestellt. Die Patienten fallen schon im ersten Lerndurchgang durch ein deutlich niedrigeres Leistungsniveau im

Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Dennoch ist auch in der Patientengruppe ein Lernzuwachs über die fünf Lerndurchgänge erkennbar, wobei die Lernkurve allerdings deutlich flacher als in der Kontrollgruppe verläuft.

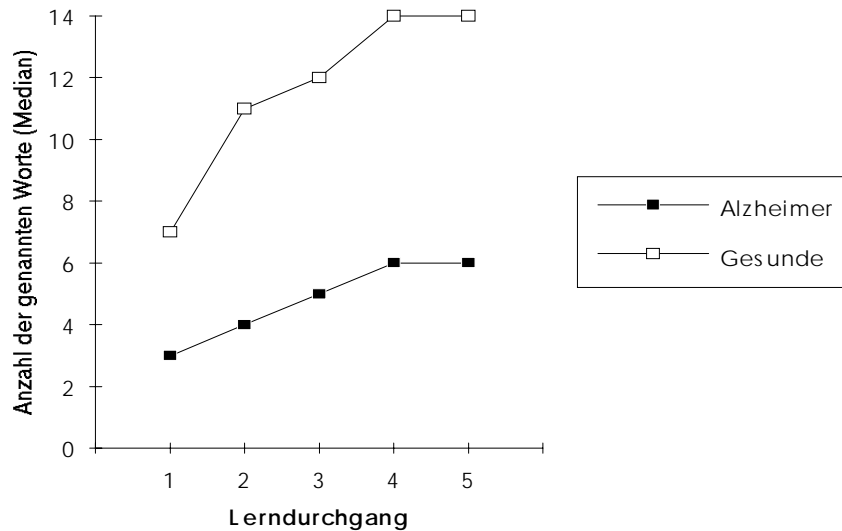


Abbildung 3: Lernkurven: Anzahl der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1-5 (Mediane) bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und gesunden Älteren.

5.2.1.2 Lernstrategie: Profit von der semantischen Struktur der Liste

Durch die Erfassung des semantischen Clusterings (vgl. S.67) wurde überprüft, inwieweit die Probanden von der semantischen Struktur der Liste profitieren.

Wie erwartet, zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Durchschnittswert im semantischen Clustering war in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Patientengruppe, d.h. gesunde Ältere konnten sich den semantischen Aufbau der Liste mehr zu Nutze machen als Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Tabelle 5).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
SemClus			
m (sd)	1,2 (0,5)	2,1 (1,0)	0,0001
md (range)	1,2 (0,4-2,3)	1,9 (0,3-4)	

Tabelle 5: Durchschnittswerte im semantischen Clustering (SemClus, vgl. S. 67) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Mann-Whitney-U-Test)

5.2.1.3 Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in den fünf Lerndurchgängen

Zur Überprüfung der Konsolidierungshypothese sollte untersucht werden, ob die genannten Worte in den fünf Lerndurchgängen bei den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe überproportional aus dem primären Gedächtnisspeicher abgerufen werden.

Bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz bestanden die wiedergegebenen Worte im Vergleich zu gesunden Älteren zu einem unverhältnismäßig hohen Anteil aus Worten aus der Recency-Region bzw. Worten im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (TC-PG).

Im folgenden werden die einzelnen Ergebnisse ausführlich beschrieben.

Recency-Effekte

Zunächst wurde erwartet, daß die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in allen Lerndurchgängen Recency-Effekte zeigen, d.h. relativ zum mittleren Teil der Liste mehr Worte aus dem hinteren Teil der Liste wiedergeben (vgl. S. 48), während dies für die Kontrollgruppe nur im ersten bzw. in den ersten beiden Lerndurchgängen erwartet wurde.

Bei Betrachtung der Gesamtsumme genannter Worte (LD gesamt) in den fünf Lerndurchgängen aus den Middle- und Recency-Regionen zeigten sich in beiden Gruppen Recency-Effekte. Bei der Betrachtung der einzelnen Lerndurchgänge waren Recency-Effekte bei den Alzheimer-Patienten in allen fünf Lerndurchgängen nachweisbar. In der Kontrollgruppe hingegen traten Recency-Effekte nur in den Lerndurchgängen 1, 2 und 4 auf. (vgl. Tabelle 6).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz		Gesunde ältere Kontrollpersonen	
	z	p	z	p
Recency-Effekt LD 1	-3,9588	0,0001	-3,6140	0,0003
Recency-Effekt LD 2	-3,8506	0,0001	-3,6272	0,0003
Recency-Effekt LD 3	-3,2258	0,0013	-0,7856	0,4321
Recency-Effekt LD 4	-3,0958	0,0020	-2,0453	0,0408
Recency-Effekt LD 5	-3,1524	0,0016	-1,5343	0,1249
Recency-Effekt LD gesamt	-4,0373	0,0001	-3,9165	0,0001

Tabelle 6: Recency-Effekte in den fünf Lerndurchgängen, d.h. Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region, verglichen mit der Anzahl der genannten Worte aus der Middle-Region / 2 ; (Wilcoxon-Test).

Gesamtsumme wiedergegebener Worte in den Lerndurchgängen 1-5

In einem weiteren Schritt wurde die Wiedergabe der Worte über die fünf Lerndurchgänge insgesamt bezüglich der Maße des primären (Recency gesamt, TC-PG gesamt) und sekundären Gedächtnisses (Primacy gesamt, Middle gesamt, TC-SGgesamt) analysiert:

Anzahl der genannten Worte

In den Maßen des primären Gedächtnisses (Recency gesamt, TC-PG gesamt, vgl. S. 69/70) zeigte sich, entgegen der Erwartungen, ein signifikanter Unterschied in der Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region über die Lerndurchgänge 1-5 insgesamt. Hier konnten die gesunden Älteren signifikant mehr Worte wiedergeben als die Alzheimer-Patienten. Im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla war ein signifikanter Unterschied hingegen erwartungsgemäß nicht nachweisbar (vgl. Tabelle 7).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
Recency gesamt			
m (sd)	10,7 (4,6)	15,3 (2,8)	< 0,0001
md (range)	12 (2-17)	16 (8-20)	
TC-PG gesamt			
m (sd)	10,6 (3,84)	10,49 (3,08)	0,7609
md (range)	11 (3-17)	11 (5-16)	

Tabelle 7: Anzahl der genannten Worte über die fünf Lerndurchgänge insgesamt, die in den Maßen des primären Gedächtnisses (vgl. S. 69/70) wiedergegeben wurden (Mann-U-Whitney-Test).

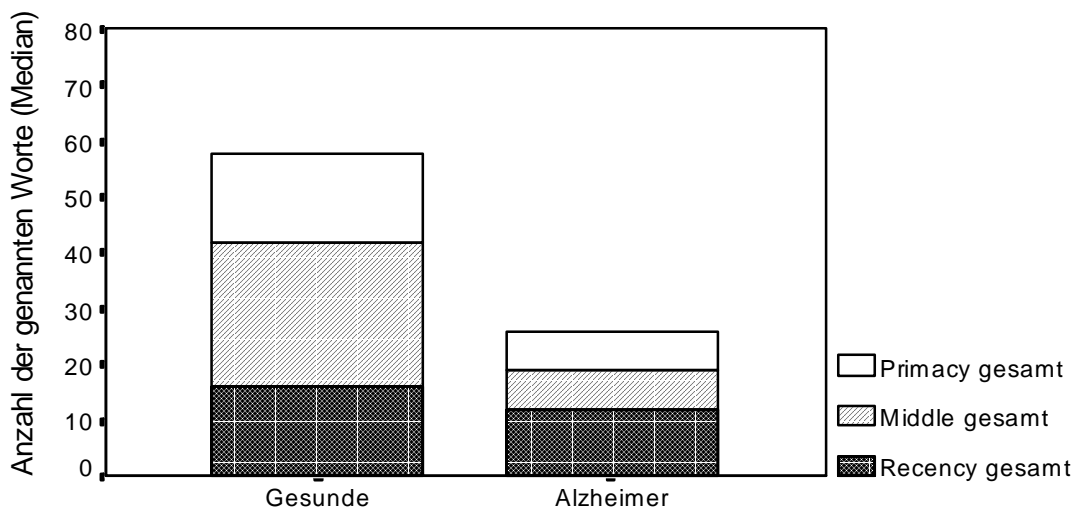
In Tabelle 8 (S.81) ist die Gesamtsumme der Worte über die fünf Lerndurchgänge, die in den Maßen des sekundären Gedächtnisses (Primacy gesamt, Middle gesamt, TC-SG gesamt, vgl. S. 68/70) wiedergegeben wurden, dargestellt. Die Kontrollgruppe nannte signifikant mehr Worte in allen untersuchten Maßen des sekundären Gedächtnisses.

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
Primacy gesamt m (sd) md (range)	6,6 (4,6) 7 (0-19)	15,7 (2,7) 16 (9-20)	< 0,0001
Middle gesamt m (sd) md (range)	7,9 (4,7) 7 (1-18)	26,4 (5,9) 26 (9-37)	< 0,0001
TC-SG gesamt m (sd) md (range)	14,6 (7,84) 13 (4-32)	46,94 (9,86) 47 (22-65)	< 0,0001

Tabelle 8: Anzahl der genannten Worte über die fünf Lerndurchgänge insgesamt, die in den Maßen des sekundären Gedächtnisses (vgl. S. 68/70).wiedergegeben wurden (Mann-U-Whitney-Test).

Die Abbildungen 4 & 5 zeigen noch einmal die Gesamtsummen der genannten Worte aus den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen sowie in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla.

In Abbildung 4 sind die Gruppenunterschiede in der Primacy- und Middle-Region deutlich zu erkennen. Der Unterschied in der Recency-Region fällt hingegen geringer aus.



Vergleichsgruppen

Abbildung 4: Gesamtsumme der genannten Worte (Median) aus den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen in den Lerndurchgängen 1-5 bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Abbildung 5 zeigt die deutlichen Unterschiede im Maß des sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla. Im Maß des primären Gedächtnisses ist kein erkennbarer Unterschied vorhanden.

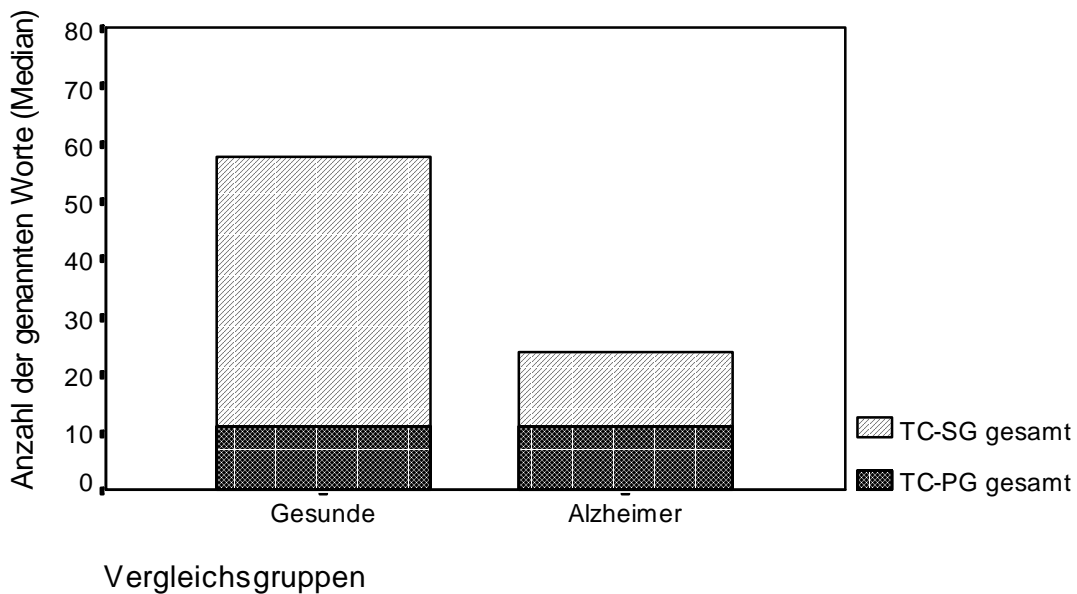


Abbildung 5: Gesamtsumme der genannten Worte (Median) in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla in den Lerndurchgängen 1-5 bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Prozentuale Anteile

Durch die Analyse der Prozentanteile wiedergegebener Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses wurde die Hypothese überprüft, daß Alzheimer-Kranke bei einem, im Vergleich zu den Gesunden, deutlich niedrigeren Leistungsniveau, überproportional viele Worte aus dem primären Gedächtnisspeicher wiedergeben. Dazu wurde der prozentuale Anteil an genannten Worten in den Maßen des primären (Recency-% gesamt, TC-PG-% gesamt, vgl. S. 70/71) und sekundären (Primacy-% gesamt, Middle-% gesamt, TC-SG-% gesamt, vgl. S. 69/71) Gedächtnisses an der Gesamtsumme genannter Worte über die Lerndurchgänge untersucht (vgl. Tabelle 9 & 10, S.83).

Um die prozentualen Anteile aus Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses direkt vergleichen zu können, werden die Prozentanteile für die Maße von Salthouse (Primacy, Middle, Recency) sowie Tulving & Colotla (TC-SG, TC-PG) bei der Darstellung der Ergebnisse getrennt aufgeführt. In folgenden Abschnitten, welche die prozentuale Verteilung wiedergegebener Worte in Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses behandeln, wird diese getrennte Darstellungsweise beibehalten.

Kein signifikanter Unterschied bestand im prozentualen Anteil wiedergegebener Worte aus der Primacy-Region (Primacy-% gesamt). In den zwei weiteren Maßen des sekundären Gedächtnisses (Middle-% gesamt, TC-SG-% gesamt) nannten die gesunden Älteren prozentual signifikant mehr Worte als die Alzheimer-Patienten. Die Patienten in frühen Stadien der Alzheimer-Demenz wiederum gaben im Vergleich zur Kontrollgruppe erwartungsgemäß einen signifikant größeren Anteil an Worten wieder, die den beiden Maßen des primären Gedächtnisses (Recency-% gesamt, TC-PG-% gesamt) zugeordnet werden können (vgl. Tabelle 9 & 10, sowie Abbildungen 6 & 7, S.84/85).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
Primacy-% gesamt			
m (sd)	25,1 (15,2)	27,5 (3,6)	0,6103
md (range)	27 (0-59)	27 (20-36)	
Middle- % gesamt			
m (sd)	30,4 (13,2)	45,5 (5,2)	< 0,0001
md (range)	30 (4-57)	47 (26-54)	
Recency-% gesamt			
m (sd)	44,2 (16,3)	27,0 (4,7)	< 0,0001
md (range)	44 (9-71)	26 (18-41)	

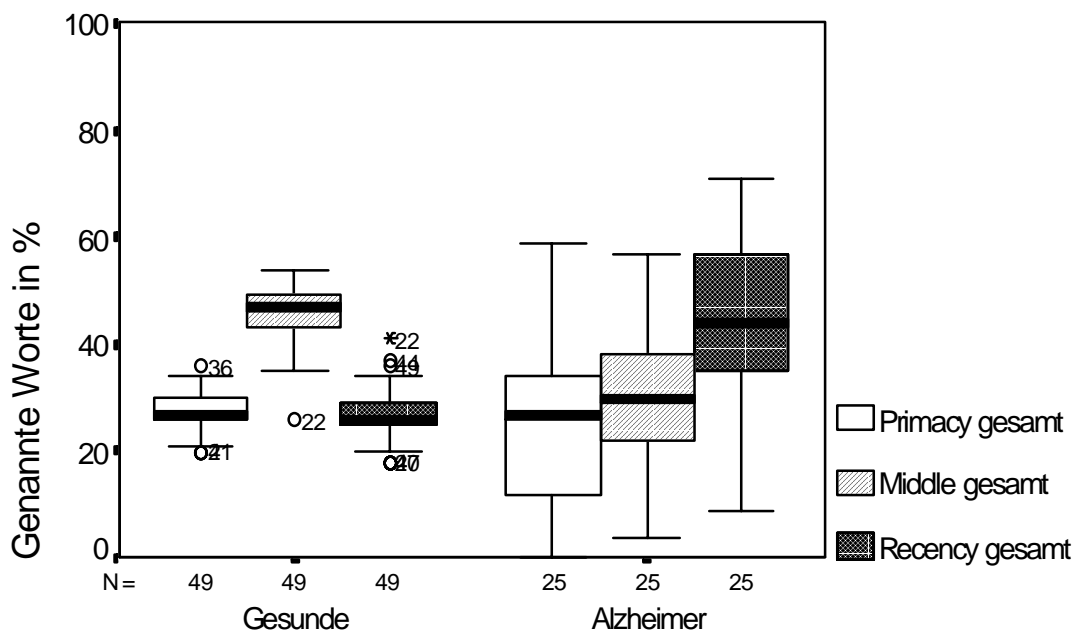
Tabelle 9: Prozentuale Anteile der genannten Worte über alle Lerndurchgänge in den Maßen des primären (Recency) und sekundären (Primacy, Middle) Gedächtnisses nach Salthouse (vgl. S. 69/70) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Mann-U-Whitney-Test).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
TC-SG-% gesamt			
m (sd)	54,94 (17,05)	81,14 (6,71)	< 0,0001
md (range)	59,38 (32-91,4)	82,26 (63,6-92,8)	
TC-PG- % gesamt			
m (sd)	45,06 (17,05)	18,86 (6,71)	< 0,0001
md (range)	40, 62 (8,6--68)	17,74 (7,3-36,4)	

Tabelle 10: Prozentuale Anteile der genannten Worte über alle Lerndurchgänge in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (vgl. S.70/71) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Mann-U-Whitney-Test).

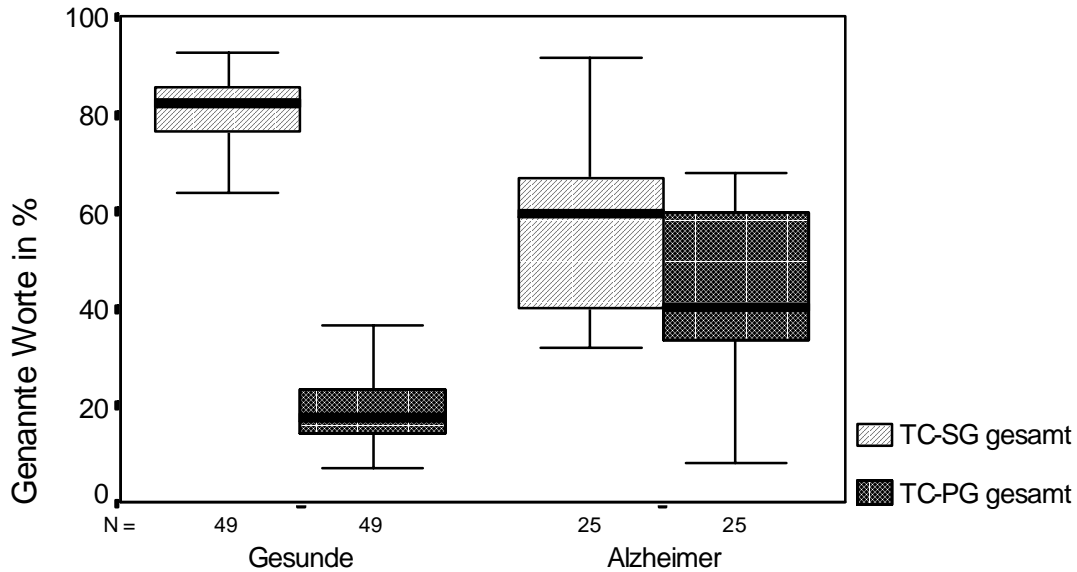
In den Abbildungen 6 & 7 (S.85) sind die prozentualen Anteile nochmals dargestellt. Da die Gruppe der Alzheimer-Patienten eine deutlich größere Streubreite in den Prozentanteilen aufwies, wurden für die graphische Darstellung Boxplots gewählt. Die Boxen werden vom ersten und dritten Quartil (25. bzw. 75. Perzentil) begrenzt, die innere Linie repräsentiert den Median. Ferner werden der kleinste und größte Wert markiert, sofern sie keine Ausreißer sind. Werte, die um mehr als anderthalb Kastenlängen außerhalb liegen, werden mit einem Kreis als Ausreißer gekennzeichnet.

In beiden Abbildungen ist die große Streubreite der Prozentanteile bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden klar erkennbar.



Vergleichsgruppen

Abbildung 6: Prozentuale Anteile der genannten Worte aus den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen über alle Lerndurchgänge bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz. Dargestellt sind der Median, die beiden mittleren Quartile, der kleinste und größte Wert, sowie Ausreißer.



Vergleichsgruppen

Abbildung 7: Prozentuale Anteile der genannten Worte über alle Lerndurchgänge in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz. Dargestellt sind der Median, die beiden mittleren Quartile, der kleinste und größte Wert, sowie Ausreißer.

Wiedergabe in den einzelnen Lerndurchgängen

In weiteren Analyseschritten wurden die Anzahl der genannten Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses sowie deren Prozentanteile in den einzelnen Lerndurchgängen untersucht (vgl. S. 49 bzw. 68-71).

Anzahl der genannten Worte

Zunächst sollen die Ergebnisse bezüglich der Anzahl der genannten Worte für die Maße des primären und sekundären Gedächtnisses (vgl. S. 49 bzw. S.68-70) getrennt dargestellt werden.

Maße des primären Gedächtnisses

In den Maßen des primären Gedächtnisses (Recency, vgl. S.69, TC-PG, vgl. S.70) waren vergleichbare Leistungen in den einzelnen Lerndurchgängen, d.h. keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erwartet worden. Diese Erwartung konnte für die Anzahl genannter Worte im TC-PG-Maß in allen fünf Lerndurchgängen bestätigt werden

(Tabelle 11, S.87, Abbildung 12, S.92), während in der Recency-Region ab dem zweiten Lerndurchgang signifikante Unterschiede bestanden. In den Lerndurchgängen 2-5 war die Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region dabei in der Kontrollgruppe signifikant höher (Tabelle 11, S.87, Abbildung 10, S.91).

In einem weiteren Schritt wurde der Zuwachs an genannten Worten in diesen Maßen über die Lerndurchgänge innerhalb der Gruppen mit nicht-parametrischen Verfahren untersucht. Dazu wurden die Werte aus den fünf Lerndurchgängen zunächst mit einem nicht-parametrischen Test für mehr als zwei verbundene Stichproben (Friedman-Test) verglichen. Wenn signifikante Unterschiede vorhanden waren, wurden benachbarte Durchgänge (LD1 vs. LD2, LD2 vs. LD3, LD3 vs. LD4, LD4 vs. LD5), sowie der erste Lerndurchgang im Vergleich mit dem fünften Lerndurchgang (LD1 vs. LD5) mit dem Wilcoxon-Test analysiert. Von einer tabellarischen Darstellung der Ergebnisse wurde aufgrund der Datenfülle abgesehen. Die wesentlichen Ergebnisse werden jedoch im folgenden Abschnitt beschrieben.

In der Kontrollgruppe zeigte sich im Friedman-Test ein signifikanter Unterschied in der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region ($p < 0,0001$), nicht jedoch im TC-PG-Maß ($p=0,0985$). Der Vergleich zwischen dem ersten und fünften Lerndurchgang ergab einen signifikanten Zuwachs an genannten Worten ($p < 0,0001$) in der Recency-Region. Dabei war ein signifikanter Zuwachs in der Analyse der aufeinanderfolgenden Lerndurchgänge jedoch nur zwischen dem ersten und zweiten sowie dem dritten und vierten Lerndurchgang nachweisbar.

In der Gruppe der Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz war in den beiden Maßen des primären Gedächtnisses kein signifikanter Unterschied im Friedman-Test über die fünf Lerndurchgänge festzustellen (Recency-Region: $p=0,0698$; TC-PG: $p=0,3321$).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
Recency 1			
m (sd)	1,72 (1,1)	2,1 (1,21)	0,1638
md (range)	2 (0-4)	2 (0-4)	
Recency 2			
m (sd)	2,04 (1,34)	3,0 (0,96)	0,0024
md (range)	2 (0-4)	3 (0-4)	
Recency 3			
m (sd)	2,24 (1,27)	3,12 (0,9)	0,0023
md (range)	2 (0-4)	3 (0-4)	
Recency 4			
m (sd)	2,32 (1,15)	3,51 (0,77)	< 0,0001
md (range)	2 (0-4)	4 (0-4)	
Recency 5			
m (sd)	2,36 (1,32)	3,57 (0,71)	< 0,0001
md (range)	2 (0-4)	4 (0-4)	
TC-PG 1			
m (sd)	1,8 (1,04)	1,76 (1,03)	0,8204
md (range)	2 (0-4)	2 (0-4)	
TC-PG 2			
m (sd)	2,16 (1,28)	2,2 (1,15)	0,9344
md (range)	2 (0-4)	2 (0-5)	
TC-PG 3			
m (sd)	2,12 (1,24)	2,08 (1,1)	0,7172
md (range)	2 (0-4)	2 (0-4)	
TC-PG 4			
m (sd)	2,16 (1,11)	2,06 (1,2)	0,7367
md (range)	2 (0-4)	2 (0-5)	
TC-PG 5			
m (sd)	2,36 (1,15)	2,38 (1,15)	0,9811
md (range)	3 (0-4)	4 (0-5)	

Tabelle 11: Anzahl der genannten Worte in den einzelnen Lerndurchgängen in den Maßen des primären Gedächtnisses (vgl. S. 69/70) bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und gesunden Älteren (Mann-Whitney-U-Test)

Maße des sekundären Gedächtnisses

In den Maßen des sekundären Gedächtnisses (Primacy, vgl. S.68, Middle, vgl. S. 68, TC-SG, vgl. S.70) zeigten sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in allen Lerndurchgängen

(Tabelle 12, S.89; Abb.8, S. 90, Abb.9, S.91 & Abb.11, S.92), wobei die Anzahl der genannten Worte in der Gruppe der gesunden Älteren jeweils höher war.

Auch hier wurde in einem weiteren Schritt der Zuwachs an genannten Worten in den oben beschriebenen Maßen über die Lerndurchgänge innerhalb der Gruppen untersucht.

In der Kontrollgruppe zeigten sich im Friedman-Test signifikante Unterschiede in den drei Maßen des sekundären Gedächtnisses (jeweils $p < 0,0001$). Ein signifikanter Zuwachs an genannten Worten zwischen dem ersten und fünften Lerndurchgang konnte ebenfalls in allen untersuchten Maßen nachgewiesen werden (Wilcoxon-Test jeweils: $p < 0,0001$). Die Analyse der aufeinanderfolgenden Lerndurchgänge ergab eine durchgehend signifikante Zunahme an Worten aus der Middle-Region über alle Lerndurchgänge. Im TC-SG-Maß war der Zuwachs an Worten bis zum vierten Lerndurchgang signifikant. In der Primacy-Region ließ sich nur im Vergleich zwischen dem vierten und fünften Lerndurchgang ein signifikanter Unterschied nachweisen.

Bei den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz ergab der Friedman-Test signifikante Unterschiede in der Anzahl der genannten Worte aus Middle-Region ($p < 0,0001$) und im TC-SG-Maß ($p = 0,0002$), nicht jedoch in der Anzahl genannter Worte aus der Primacy-Region ($p=0,3670$). Im Vergleich des ersten mit dem fünften Lerndurchgang zeigte sich sowohl in der Middle-Region ($p=0,0004$) als auch im TC-SG-Maß ($p=0,0005$) ein signifikanter Zuwachs an genannten Worten. Dabei nahm die Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region allerdings nur bis zum dritten Lerndurchgang signifikant zu. Im TC-SG-Maß ergab die Analyse der aufeinanderfolgenden Lerndurchgänge eine signifikante Zunahme nur zwischen dem zweiten und dritten Lerndurchgang. Es kam demnach auch in der Patientengruppe zu einem Zuwachs an genannten Worten in den Maßen des sekundären Gedächtnisses. Dieser Zuwachs scheint jedoch deutlich geringer zu sein als in der Kontrollgruppe (vgl. auch Abb.9, S.91 & Abb. 11, S.92).

	Alzheimer-Patienten	Gesunde ältere Kontrollen	p
Primacy 1 m (sd) md (range)	1,16 (1,03) 1 (0-4)	2,74 (0,95) 3 (0-4)	< 0,0001
Primacy 2 m (sd) md (range)	1,24 (1,27) 1 (0-4)	2,88 (1,05) 3 (0-4)	< 0,0001
Primacy 3 m (sd) md (range)	1,28 (1,02) 1 (0-4)	3,2 (1,02) 4 (1-4)	< 0,0001
Primacy 4 m (sd) md (range)	1,36 (1,15) 1 (0-4)	3,35 (0,78) 4 (1-4)	< 0,0001
Primacy 5 m (sd) md (range)	1,56 (1,36) 1 (0-4)	3,55 (0,68) 4 (2-4)	< 0,0001
Middle 1 m (sd) md (range)	0,68 (0,63) 1 (0-2)	2,61 (1,59) 2 (0-7)	< 0,0001
Middle 2 m (sd) md (range)	1,2 (0,76) 1 (0-3)	4,61 (1,66) 5 (1-8)	< 0,0001
Middle 3 m (sd) md (range)	1,8 (1,53) 1 (0-5)	6,02 (1,66) 6 (2-8)	< 0,0001
Middle 4 m (sd) md (range)	2,08 (1,55) 2 (0-5)	6,4 (1,4) 7 (3-8)	< 0,0001
Middle 5 m (sd) md (range)	2,12 (1,67) 2 (0-7)	6,76 (1,32) 7 (2-8)	< 0,0001
TC-SG 1 m (sd) md (range)	1,76 (1,2) 2 (0-5)	5,71 (1,8) 6 (2-10)	< 0,0001
TC-SG 2 m (sd) md (range)	2,32 (1,7) 2 (0-6)	8,29 (2,75) 8 (2-15)	< 0,0001
TC-SG 3 m (sd) md (range)	3,2 (2,14) 3 (0-7)	10,27 (2,76) 10 (3-16)	< 0,0001
TC-SG 4 m (sd) md (range)	3,64 (2,29) 3 (0-7)	11,18 (2,47) 11 (3-15)	< 0,0001
TC-SG 5 m (sd) md (range)	3,68 (2,48) 3 (0-10)	11,49 (2,24) 12 (6-15)	< 0,0001

Tabelle 12: Anzahl der genannten Worte in den einzelnen Lerndurchgängen in den Maßen des sekundären Gedächtnisses (vgl. S.68/70) bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und gesunden Älteren (Mann-Whitney-U-Test)

In den nachfolgenden Abbildungen ist die Wiedergabe über die fünf Lerndurchgänge für die Primacy-, Middle- und Recency-Region sowie die Maße des primären und sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla getrennt dargestellt.

Die Abbildungen 8 (S.90), 9 & 10 (S.91) zeigen die Anzahl der wiedergegebenen Worte aus den Primacy- Middle- und Recency-Regionen in den fünf Lerndurchgängen.

In der Primacy-Region erreichen die gesunden Kontrollen schon im dritten Lerndurchgang das Maximum, während die Patienten ihre Leistung über die Lerndurchgänge nicht verbessern und deutlich unterhalb der Kontrollgruppe liegen.

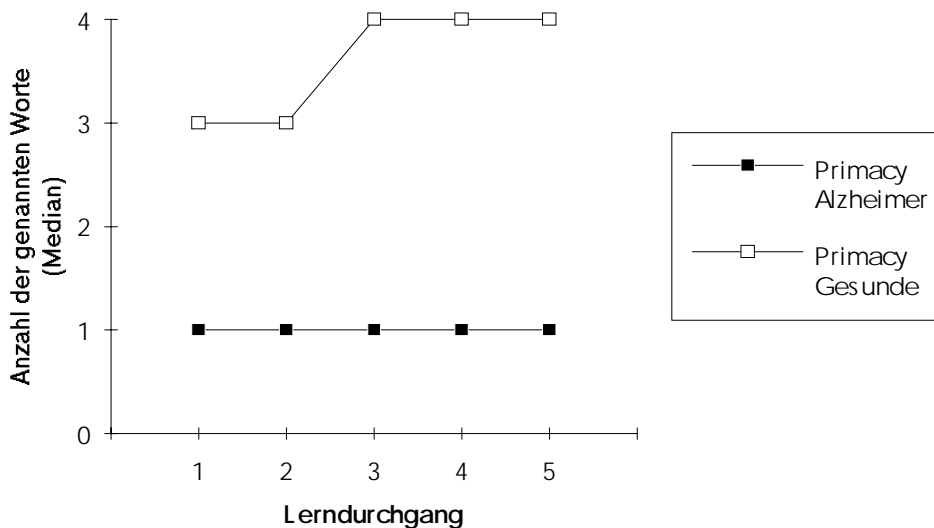


Abbildung 8: Anzahl der genannten Worte aus der Primacy-Region (Mediane) in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Der Anstieg in der Anzahl genannter Worte bei den Gesunden ist in der Middle-Region deutlich zu erkennen. In der Gruppe der Alzheimer-Patienten ist in der Middle-Region ebenfalls ein leichter Anstieg erkennbar, die Anzahl der genannten Worte ist jedoch hier in allen Lerndurchgängen deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe.

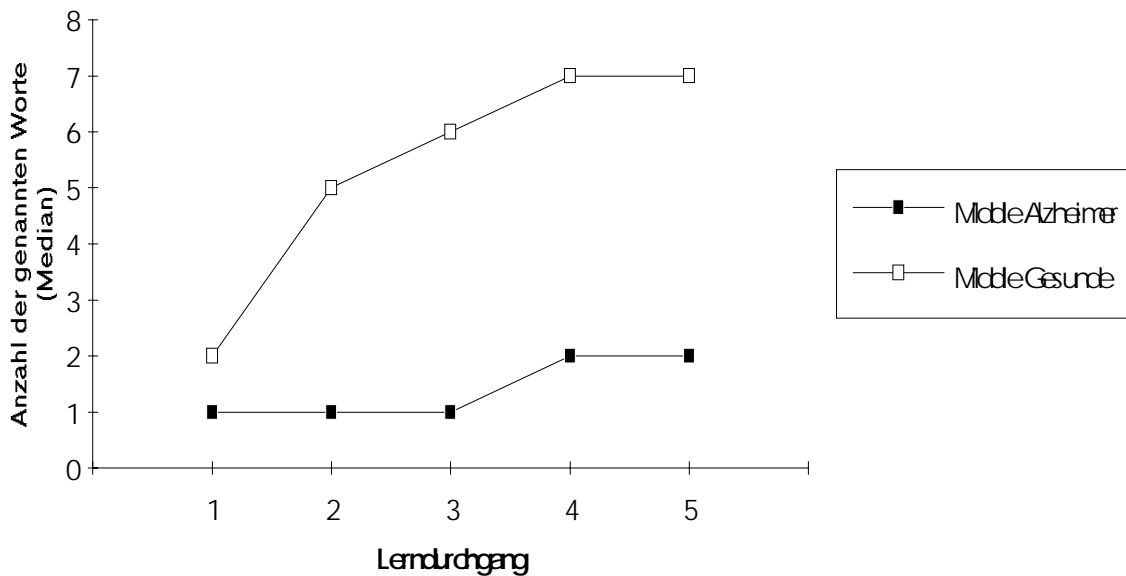


Abbildung 9: Anzahl der genannten Worte aus der Middle-Region (Mediane) in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

In der Recency-Region sind die Mediane im ersten Lerndurchgang gleich. Die Anzahl genannter Worte aus dieser Region nimmt allerdings in der Gruppe der gesunden Älteren zu und erreicht im vierten Lerndurchgang das Maximum. In der Gruppe der Patienten kommt es hingegen zu keiner Veränderung über die fünf Lerndurchgänge.

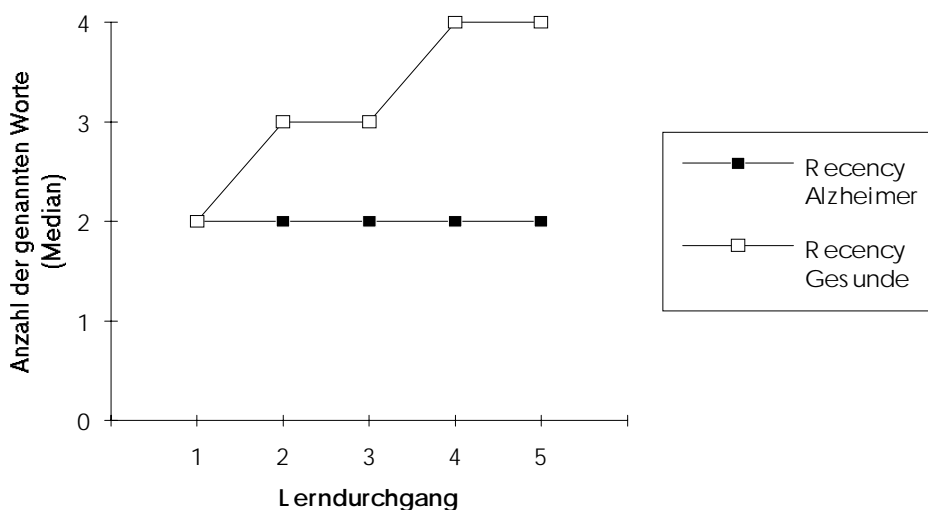


Abbildung 10: Anzahl der genannten Worte aus der Recency-Region (Mediane) in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Die Wiedergabe in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla in den fünf Lerndurchgängen ist in den Abbildungen 11 & 12 dargestellt. Da die Anzahl der wiedergegebenen Worte im Maß des primären Gedächtnisses in den einzelnen Lerndurchgängen bei Gesunden und Alzheimer-Patienten nahezu gleich war, überlappen die Kurven hier stark und sind kaum voneinander zu unterscheiden (Abbildung 12). In den Maßen des sekundären Gedächtnisses sind die bereits beschriebenen Unterschiede zwischen den Gruppen hingegen klar erkennbar (Abbildung 11).

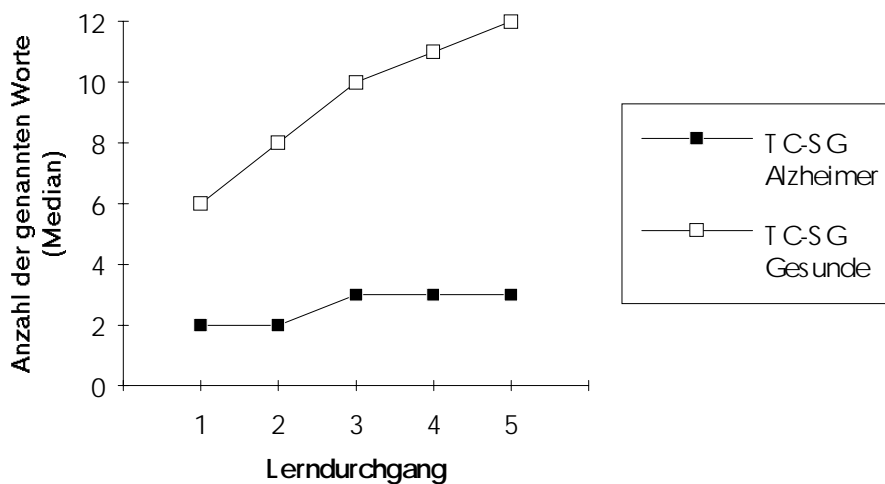


Abbildung 11: Anzahl der genannten Worte im Maß des sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (TC-SG) in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

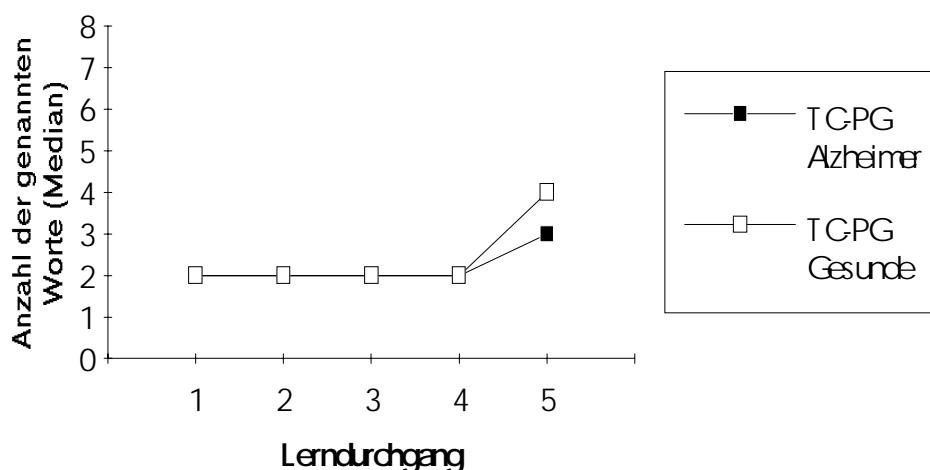


Abbildung 12: Anzahl der genannten Worte im Maßen des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (TC-PG) in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Prozentuale Anteile

Im folgenden werden die Prozentanteile der wiedergegebenen Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses für die einzelnen Lerndurchgängen gezeigt. Die Darstellung erfolgt getrennt für die Maße von Salthouse (Primacy, Middle, Recency, vgl. S.49 bzw. 69/70), sowie von Tulving & Colotla (TC-SG, TC-PG, vgl. S.49 bzw. S.70).

Prozentanteile genannter Worte aus den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen

Die Prozentanteile genannter Worte aus den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen nach Salthouse sind in Tabelle 13 (S.94) wiedergegeben.

Prozentual gesehen zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Wiedergabe aus der Primacy-Region in allen fünf Lerndurchgängen. In der Middle-Region war hingegen der prozentuale Anteil wiedergegebener Worte bei den gesunden Älteren in allen fünf Lerndurchgängen signifikant höher als in der Patientengruppe. Die Analyse des Prozentanteils wiedergegebener Worte aus der Recency-Region ergab ein umgekehrtes Bild: Die Alzheimer-Patienten nannten hier, in Prozentanteilen ausgedrückt, signifikant mehr Worte als die Kontrollgruppe in allen fünf Lerndurchgängen. Der Anteil an wiedergegebenen Worten, die dem primären Gedächtnis zugeordnet werden können, war in der Patientengruppe somit höher.

	Alzheimer-Patienten	Gesunde ältere Kontrollen	p
Primacy-% 1			
m (sd)	32,34 (27,8)	38,93 (16,29)	0,1372
md (range)	33,33 (0-100)	37,5 (0-80)	
Primacy-% 2			
m (sd)	27,23 (25,56)	27,43 (8,92)	0,6758
md (range)	22,5 (0-75)	27,27 (0-42,86)	
Primacy-% 3			
m (sd)	23,98 (18,73)	25,95 (7,87)	0,4190
md (range)	25 (0-66,67) ^a	26,67 (7,69-50)	
Primacy-% 4			
m (sd)	23,09 (17,39)	25,28 (5,19)	0,5381
md (range)	25 (0-57,14)	25 (7,69-33,33)	
Primacy-% 5			
m (sd)	25,31 (21,49)	25,82 (5,66)	0,5738
md (range)	20 (0-75)	25 (14,29-50)	
Middle-% 1			
m (sd)	18,31 (17,65)	33,68 (15,77)	0,0006
md (range)	20 (0-50)	33,33 (0-77,78)	
Middle-% 2			
m (sd)	28,7 (17,4)	43,5 (10,27)	0,0001
md (range)	25 (0-66,67)	45,46 (16,67-66,67)	
Middle-% 3			
m (sd)	30,52 (22,38)	48,31 (8,44)	0,0008
md (range)	25 (0-66,67)	50 (25-61,54)	
Middle-% 4			
m (sd)	32,67 (20,6)	48,03 (6,27)	< 0,0001
md (range)	37,5 (0-71,43)	50 (33,33-61-54)	
Middle-% 5			
m (sd)	34,1 (20,32)	48,33 (5,92)	0,0022
md (range)	33,33 (0-71,43)	50 (25-57,14)	
Recency-% 1			
m (sd)	49,35 (30,28)	27,39 (14,48)	0,0001
md (range)	50 (0-100)	28,57 (0-50)	
Recency-% 2			
m (sd)	44,07 (22,01)	29,07 (10,49)	0,0003
md (range)	50 (0-75)	27,27 (0-66,67)	
Recency-% 3			
m (sd)	45,5 (27,12)	25,74 (8,38)	0,0002
md (range)	42,86 (0-100)	25 (0-57,14)	
Recency-% 4			
m (sd)	44,24 (23,58)	26,69 (6,26)	0,0004
md (range)	50 (0-100)	26,67 (10-40)	
Recency-% 5			
m (sd)	40,59 (20,45)	25,86 (5,18)	0,0002
md (range)	42,86 (0-80)	25 (9,09-40)	

Tabelle 13: Prozentanteile der genannten Worte aus den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen in den einzelnen Lerndurchgängen (vgl. S. 69/70) bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und gesunden Älteren (Mann-Whitney-U-Test)

Abbildung 13 zeigt nochmals den prozentualen Anteil wiedergegebener Worte aus der Primacy-Region über die fünf Lerndurchgänge. Signifikante Gruppenunterschiede bestehen nicht (vgl. Tabelle 13, S.94). In beiden Gruppen kommt es zu einer Abnahme des prozentualen Anteils in der Primacy-Region. In der Gruppe der gesunden Älteren zeigten sich dabei im Friedman-Test signifikante Unterschiede ($p < 0,0001$). Der prozentuale Anteil genannter Worte aus der Primacy-Region nahm bei den Gesunden im Vergleich vom ersten zum fünften Lerndurchgang signifikant ab (Wilcoxon-Test: $p < 0,0001$). Die Analyse der Prozentanteile in aufeinanderfolgenden Lerndurchgängen ergab weiterhin eine signifikante Abnahme in der Primacy-Region zwischen dem ersten und zweiten Durchgang. In der Gruppe der Patienten waren hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Lerndurchgängen nachweisbar (Friedman-Test: $p = 0,4873$).

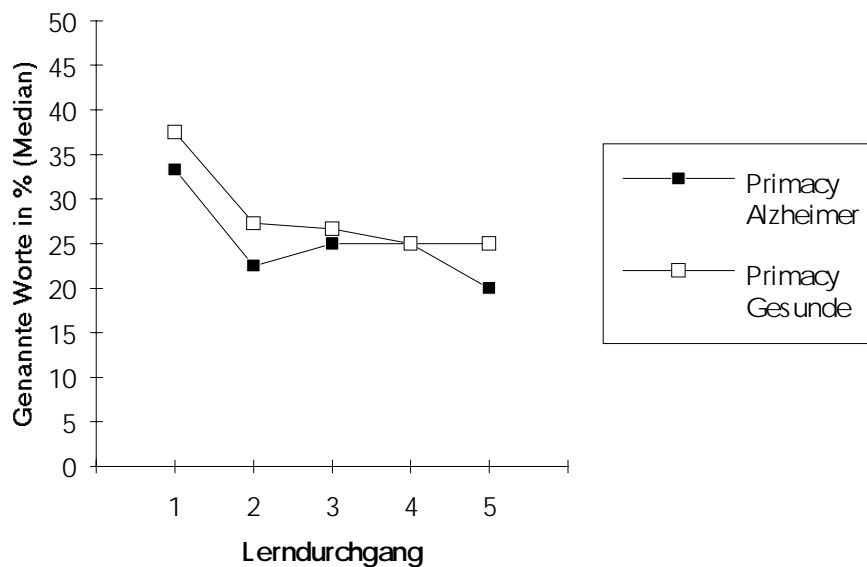


Abbildung 13: Prozentuale Anteile der wiedergegebenen Worte aus der Primacy-Region in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

In der Middle-Region kam es, wie aus Abbildung 14 (S.96) ersichtlich ist, in beiden Gruppen zu einem prozentualen Zuwachs an genannten Worten über die Lerndurchgänge, vor allem zwischen Lerndurchgang 1 und 2, wobei die Gesunden durchgehend einen höheren Anteil an Worten aus dieser Region wiedergaben. Im Friedman-Test zeigte sich in der Gruppe der gesunden Älteren ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$). Zwischen dem ersten und fünften Lerndurchgang war eine signifikante Zunahme des Prozentanteils genannter Worte aus der Middle-Region nachweisbar (Wilcoxon-Test: $p < 0,0001$). In den aufeinanderfolgenden Lerndurchgängen konnte eine signifikanter Zuwachs bis zum dritten Durchgang festgestellt

werden. Bei den Alzheimer-Patienten war der prozentuale Zuwachs an genannten Worten aus der Middle-Region über die Lerndurchgänge nicht signifikant (Friedman-Test: Middle: $p = 0,0608$)

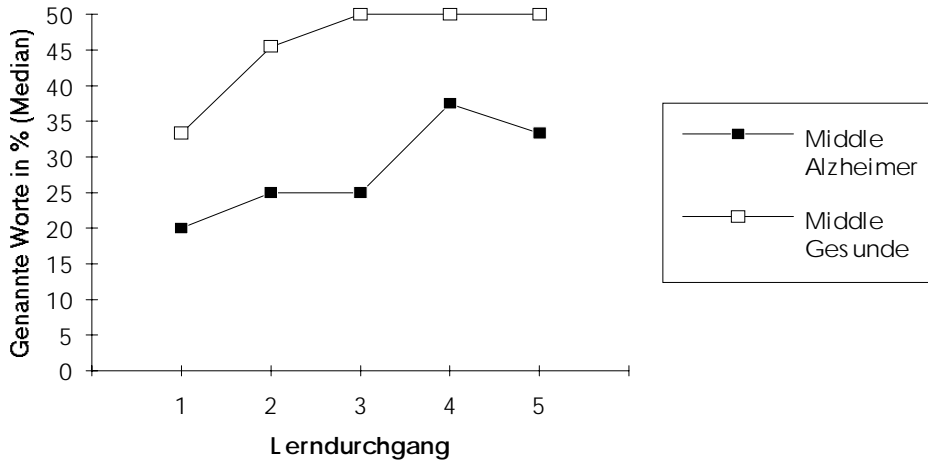


Abbildung 14: Prozentuale Anteile der wiedergegebenen Worte aus der Middle-Region in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Abbildung 15 zeigt die prozentualen Anteile genannter Worte aus der Recency-Region in den fünf Lerndurchgängen. Die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz wiesen durchgehend einen höheren Prozentanteil an genannten Worten aus dieser Region auf. Im Friedman-Test war in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Lerndurchgängen feststellbar (Gesunde: $p=0,1249$; Alzheimer-Patienten: $p = 0,1109$).

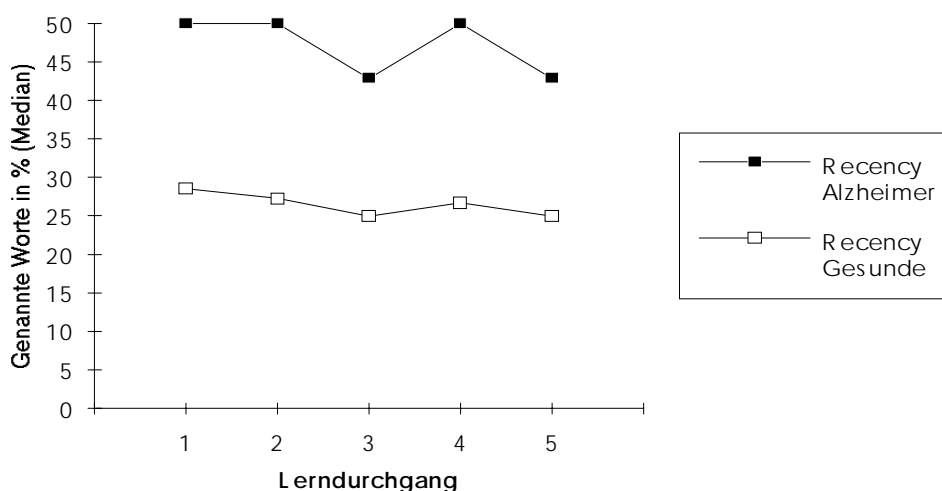


Abbildung 15: Prozentuale Anteile (Mediane) der wiedergegebenen Worte aus der Recency-Region in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Zusammenfassend läßt sich somit feststellen, daß es in der Gruppe der Alzheimer-Patienten zu keinen signifikanten Veränderungen im Prozentanteil genannter Worte aus den Primacy-, Middle und Recency-Regionen kommt, während in der Kontrollgruppe eine signifikante Zunahme in der Middle-Region sowie eine signifikante Abnahme in der Primacy-Region nachweisbar war.

Maße des primären und sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla

In den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla zeigten sich in allen fünf Lerndurchgängen signifikante Gruppenunterschiede in den prozentualen Anteilen der genannten Worte.

Im Maß des sekundären Gedächtnisses gaben dabei die gesunden Älteren in Prozentanteilen mehr Worte als die Patientengruppe wieder. Bei den Alzheimer-Patienten hingegen war der Prozentanteil an genannten Worten im Maß des primären Gedächtnisses höher als in der Kontrollgruppe (Tabelle 14, S.98).

Hinsichtlich der Veränderungen der prozentualen Anteile über die fünf Lerndurchgänge innerhalb der Gruppen zeigte der Friedman-Test signifikante Unterschiede in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in der Kontrollgruppe (jeweils: $p = 0,0015$). Dabei nahm im Vergleich des ersten mit dem fünften Lerndurchgang der Anteil wiedergegebener Worte im TC-SG-Maß zu, während er im TC-PG-Maß abnahm (Wilcoxon-Test jeweils: $p = 0,0259$). Die Analyse der Prozentanteile in aufeinanderfolgenden Lerndurchgängen ergab nur zwischen dem zweiten und dritten Durchgang signifikante Unterschiede. Im TC-SG-Maß war dabei eine Zunahme, im TC-PG-Maß eine Abnahme im Anteil genannter Worte nachweisbar (Wilcoxon-Test jeweils: $p = 0,0183$).

In der Gruppe der Alzheimer-Patienten waren keine signifikanten Unterschiede in prozentualen Anteilen genannter Worte über die fünf Lerndurchgänge nachweisbar (Friedman-Test für TC-PG & TC-SG jeweils: $p = 0,1121$)

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
TC-SG-% 1			
m (sd)	47,31 (28,39)	76,65 (13,49)	< 0,0001
md (range)	50 (0-100)	75 (50-100)	
TC-SG-% 2			
m (sd)	49,86 (27,89)	78,02 (13,09)	< 0,0001
md (range)	50 (0-100)	80 (33,33-100)	
TC-SG-% 3			
m (sd)	55,63 (29,49)	82,13 (11,02)	0,0001
md (range)	57,14 (0-100)	81,82 (42,86-100)	
TC-SG-% 4			
m (sd)	58,26 (23,5)	83,73 (11,21)	< 0,0001
md (range)	50 (0-100)	85,71 (37,5-100)	
TC-SG-% 5			
m (sd)	55,92 (22,48)	82,37 (9,23)	< 0,0001
md (range)	57,14 (0-100)	84,62 (60-100)	
TC-PG-% 1			
m (sd)	52,69 (28,39)	23,35 (13,49)	< 0,0001
md (range)	50 (0-100)	25 (0-50)	
TC-PG-% 2			
m (sd)	50,14 (27,89)	21,98 (13,09)	< 0,0001
md (range)	50 (0-100)	20 (0-66,67)	
TC-PG-% 3			
m (sd)	44,37 (29,49)	17,87 (11,02)	0,0001
md (range)	42,86 (0-100)	18,18 (0-57,14)	
TC-PG-% 4			
m (sd)	41,74 (23,5)	16,27 (11,21)	< 0,0001
md (range)	50 (0-100)	14,29 (0-62,5)	
TC-PG-% 5			
m (sd)	44,08 (22,48)	17,63 (9,23)	< 0,0001
md (range)	42,86 (0-100)	15,38 (0-40)	

Tabelle 14: Prozentanteile der genannten Worte in den einzelnen Lerndurchgängen in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (vgl. S.70) bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz und gesunden Älteren (Mann-Whitney-U-Test).

Die nachfolgende Abbildung 16 verdeutlicht noch einmal die Gruppenunterschiede in Bezug auf den prozentualen Anteil wiedergegebener Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla, sowie die Zunahme bzw. Abnahme innerhalb der Gruppen über die fünf Lerndurchgänge hinweg.

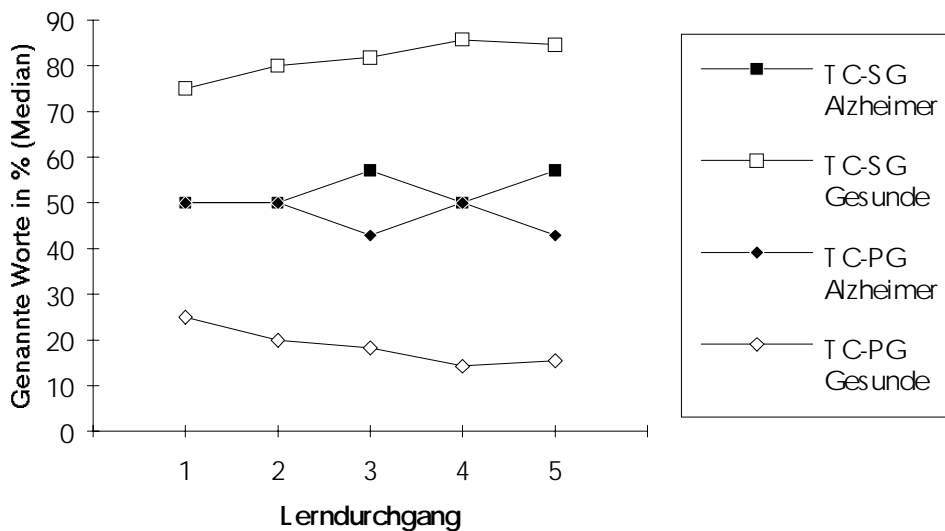


Abbildung 16: Prozentuale Anteile der wiedergegebenen Worte in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Serielle Positionscurve

Eine weitere Möglichkeit, die Häufigkeit der Wiedergabe einzelner Worte zu zeigen, ist die graphische Darstellung der seriellen Positionscurve (vgl. S.49 bzw. S.67).

Die serielle Positionscurve als kumulierte Häufigkeit der Wortnennungen über die fünf Lerndurchgänge hinsichtlich der Position der Worte in der Liste ist in Abbildung 17 (S.100) dargestellt. Man kann hier erkennen, daß beide Gruppen die Worte am Anfang (Primacy-Effekt) und am Ende (Recency-Effekt) der Liste relativ zu den mittleren Worten häufiger wiedergeben. Die Kurve der gesunden Älteren verläuft allerdings flacher als die der Patienten. Die gesunden Älteren gaben zu Anfang und in der Mitte der Liste deutlich mehr Worte wieder als die Patienten. Die Wiedergabeleistung der Patienten gleicht sich jedoch interessanterweise

bei den letzten beiden Worten der Liste an. Die Patienten zeigen, wie aus der Abbildung ersichtlich ist, einen ausgeprägten Recency-Effekt über die fünf Lerndurchgänge. Ein Vergleich der einzelnen Worte zwischen den Gruppen mit nicht-parametrischen Verfahren ergab allerdings signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der Wiedergabe auf allen Wortpositionen bis auf Position 15 (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,7988$).

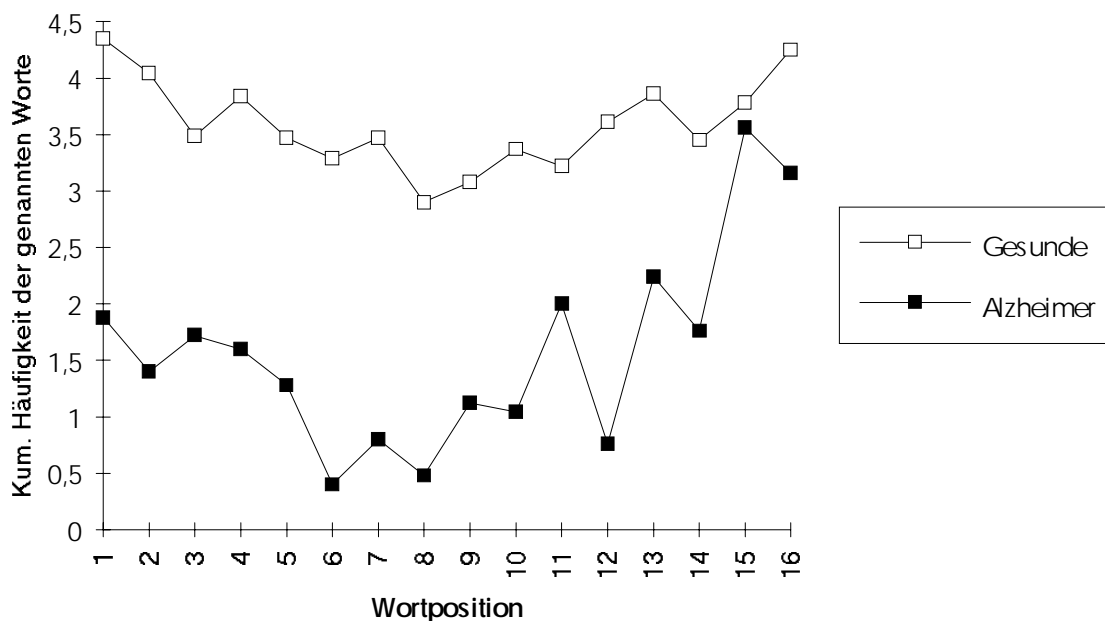


Abbildung 17: Kumulierte Häufigkeit der genannten Worte für die Wortpositionen 1-16 in den fünf Lerndurchgängen bei gesunden Älteren und Alzheimer-Kranken mit leichter Demenz.

5.2.2 Behaltensprozesse

Zur Untersuchung der Frage, ob das bei Alzheimer-Patienten gefundene niedrige Leistungsniveau in verzögerten Wiedergabedurchgängen eher auf gestörte Konsolidierungsprozesse oder gestörte Behaltensprozesse zurückzuführen ist, wurden die Leistungen im fünften Lerndurchgang (LD 5), der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) und der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW) genauer analysiert (vgl. S.51 bzw. 67).

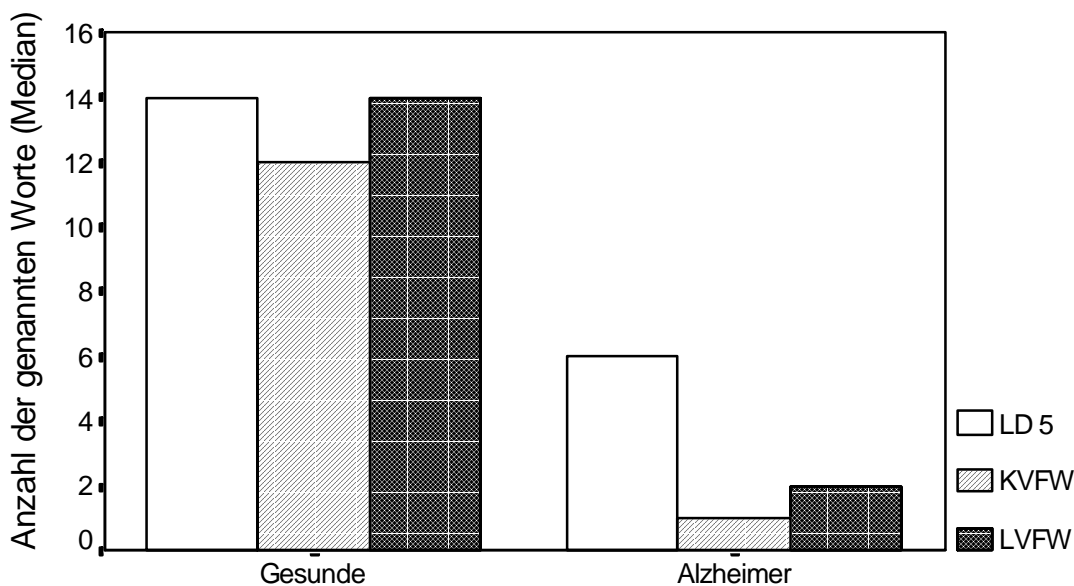
5.2.2.1 Anzahl genannter Worte im fünften Lerndurchgang, kurz verzögerter freier Wiedergabe und lang verzögerter freier Wiedergabe

Zunächst konnten in einem ersten Schritt die erwarteten niedrigeren Leistungen der Patienten in allen drei Maßen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Tabelle 15, S.101 & Abbildung 18, S.102).

Weiterhin wurden die drei Maße innerhalb der Gruppen miteinander verglichen. Im Friedman-Test traten in beiden Gruppen signifikante Unterschiede auf. Der Wilcoxon-Test Gruppen zeigte in der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede zwischen allen drei Maßen (LD5 vs. LVFW: $p=0,0006$; LD5 vs. KVFW: $p < 0,0001$; KVFW vs. LVFW: $p=0,0003$), wobei die Anzahl der genannten Worte im fünften Lerndurchgang jeweils signifikant höher war als in den verzögerten Wiedergabedurchgängen. Interessanterweise kam es in der lang verzögerten Wiedergabe im Vergleich zur kurz verzögerten Wiedergabe zu einer Zunahme an genannten Worten. In der Patientengruppe war im Vergleich zwischen diesen beiden Variablen hingegen kein signifikanter Unterschied zu finden (KVFW vs. LVFW: $p=0,133$). Die Anzahl genannter Worte war allerdings auch in dieser Gruppe in LVFW etwas höher als in KVFW. Der Vergleich des fünften Lerndurchgangs mit den verzögerten Wiedergabedurchgängen zeigte wie in der Kontrollgruppe eine signifikante Abnahme der genannten Worte in KVFW und LVFW gegenüber LD 5 (LD5 vs. KVFW: $p=0,0001$; LD5 vs. LVFW: $p < 0,0001$).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
LD 5			
m (sd)	6 (2,5)	13,9 (1,8)	< 0,0001
md (range)	6 (2-12)	14 (8-16)	
KVFW			
m (sd)	2,3 (2,6)	11,8 (2,5)	< 0,0001
md (range)	1 (0-9)	12 (7-16)	
LVFW			
m (sd)	2,7 (2,9)	12,7 (2,5)	< 0,0001
md (range)	2 (0-10)	14 (7-16)	

Tabelle 15: Anzahl der genannten Worte im fünften Lerndurchgang (LD 5), sowie in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) und der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW) (vgl. S.67) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Mann-Whitney-U-Test).



Vergleichsgruppen

Abbildung 18: Anzahl der genannten Worte (Median) im fünften Lerndurchgang (LD 5), sowie in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) und der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Aus Tabelle 15 und Abbildung 18 wird ersichtlich, daß es in beiden Gruppen zu keinem Verlust an Worten zwischen kurz und lang verzögerter freier Wiedergabe kam.

5.2.2.2 Behaltensraten

Zur weiteren Überprüfung der Hypothese gestörter Konsolidierungsprozesse bei relativ intakten Behaltensprozessen bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz wurden Behaltensraten zwischen dem fünften Lerndurchgang und beiden verzögerten freien Wiedergabedurchgängen berechnet (Behaltensraten 1-3: vgl. S.52 bzw. S.68).

Die Behaltensraten geben den Verlust oder Zuwachs an genannten Worten zwischen zwei Wiedergabedurchgängen in Prozentwerten an. Negative Werte bedeuten einen Verlust, positive Werte einen Zuwachs an wiedergegebenen Worten. Die Behaltensraten sind in Tabelle 16 (S.103) wiedergegeben.

Es zeigten sich signifikant negativere Werte bei den Patienten für die Behaltensrate zwischen dem fünften Lerndurchgang und der lang verzögerten Wiedergabe (Behaltensrate 1), sowie für die Behaltensrate zwischen dem fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe (Behaltensrate 2) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei den Alzheimer-Patienten

lag demnach, prozentual gesehen, ein höherer Verlust an Worten in den verzögerten Wiedergabedurchgängen relativ zum fünften Lerndurchgang vor.

Im Gruppenvergleich der Behaltensrate zwischen dem kurz verzögerten und lang verzögerten freien Wiedergabedurchgang (Behaltensrate 3) war hingegen kein signifikanter Unterschied nachweisbar. In beiden Gruppen konnte überraschenderweise sogar ein leichter Zuwachs an genannten Worten im lang verzögerten freien Wiedergabedurchgang festgestellt werden.

Hinweise auf erhöhtes Vergessen zwischen kurz und lang verzögerter freier Wiedergabe wurden somit weder bei den gesunden Älteren noch bei den Alzheimer-Patienten gefunden.

Bezüglich der Behaltensrate 3, d.h. des Vergleichs zwischen den verzögerten Wiedergabedurchgängen, muß allerdings erwähnt werden, daß 10 Alzheimer-Patienten bereits in der kurz verzögerten freien Wiedergabe kein einziges Wort mehr nannten und somit auch nichts vergessen konnten. Die Behaltensrate 3 konnte folglich für diese Patienten nicht berechnet werden, da eine Division durch Null nicht möglich ist.

Bei einem post hoc durchgeführten Vergleich der restlichen, vermutlich leistungsstärkeren 15 Alzheimer-Kranken mit den Gesunden waren ebenfalls hoch signifikante Unterschiede in den Behaltensraten 1 und 2 nachweisbar, die einen höheren Verlust an Worten über die Verzögerungsintervalle bei den Patienten anzeigten.

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
Behaltensrate 1 (LVFW-LD5) / LD5 * 100	(n=25)		
m (sd)	-56,8 (44)	-8,5 (16,2)	< 0,0001
md (range)	-57,1 (-100 - 50)	-6,7 (-42,9 - 25)	
Behaltensrate 2 (KVFW-LD5) / LD5 * 100	(n=25)		
m (sd)	-68,7 (34,2)	-15,3 (13,7)	< 0,0001
md (range)	-80 (-100 - 16,6)	-15,3 (-50 - 12,5)	
Behaltensrate 3 (LVFW-KVFW)/KVFW*100	(n=15)		
m (sd)	7,1 (66,8)	8,9 (15,4)	0,6612
md (range)	0 (-100 - 200)	7,7 (-16,6 - 57,1)	

Tabelle 16: Behaltensraten (vgl. S.68) für die Anzahl genannter Worte zwischen LD 5 und LVFW (Behaltensrate 1), LD 5 und KVFW (Behaltensrate 2), sowie KVFW und LVFW (Behaltensrate 3) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Mann-Whitney-U-Test).

5.2.2.3 Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses im fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe

Die weiteren Untersuchungsschritte beinhalteten eine Analyse der wiedergegebenen Worte im fünften Lerndurchgang (LD 5) und der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) bezüglich der Maße des primären und sekundären Gedächtnisses. Es sollte dabei die Hypothese geprüft werden, daß die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz über das Verzögerungsintervall zwischen dem fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe überproportional Worte aus dem primären Gedächtnis verlieren.

Wie bei der Analyse der Maße des primären und sekundären Gedächtnisses über die fünf Lerndurchgänge wurde die Anzahl der genannten Worte und deren prozentuale Anteile an der Gesamtsumme genannter Worte im jeweiligen Durchgang zur Beurteilung herangezogen (vgl. S.53/54 bzw. 68-71). Für den fünften Lerndurchgang wurden die Ergebnisse bereits dargestellt (vgl. S. 85-99), werden aber aus Gründen der Übersicht hier noch einmal mit aufgeführt.

Anzahl der genannten Worte

Maße des primären Gedächtnisses

Im fünften Lerndurchgang zeigte sich im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (TC-PG 5) kein signifikanter Gruppenunterschied, während die gesunden Älteren signifikant mehr Worte aus der Recency-Region (Recency 5) wiedergeben konnten (vgl. Ergebnisse, S.85-87). In der kurz verzögerten freien Wiedergabe hingegen war die Anzahl genannter Worte in beiden Maßen des primären Gedächtnisses (Recency KVFW, TC-PG KVFW) bei den Gesunden signifikant höher (Tabelle 17, S.105).

In beiden Maßen des primären Gedächtnisses (Recency, TC-PG) war die Anzahl genannter Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe signifikant niedriger als im fünften Lerndurchgang, sowohl bei den Gesunden (Wilcoxon-Test: Recency: $p \leq 0,0001$; TC-PG: $p \leq 0,0001$) als auch bei den Alzheimer-Patienten (Wilcoxon-Test: Recency: $p = 0,0001$; TC-PG: $p \leq 0,0001$).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
Recency 5			
m (sd)	2,36 (1,32)	3,57 (0,71)	< 0,0001
md (range)	2 (0-4)	4 (0-4)	
Recency KVFW			
m (sd)	0,6 (0,87)	2,53 (1,1)	< 0,0001
md (range)	0 (0-3)	3 (0-4)	
TC-PG 5			
m (sd)	2,36 (1,15)	2,38 (1,15)	0,9811
md (range)	3 (0-4)	4 (0-5)	
TC-PG KVFW			
m (sd)	0,36 (2,25)	1,49 (1,02)	< 0,0001
md (range)	0 (0-2)	1 (0-4)	

Tabelle 17: Anzahl der genannten Worte in den Maßen des primären Gedächtnisses im fünften Lerndurchgang (Recency 5, TC-PG 5) und in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (Recency KVFW, TC-PG KVFW) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (vgl. S.69-71) (Mann-Whitney-U-Test).

Maße des sekundären Gedächtnisses

In allen untersuchten Maßen des sekundären Gedächtnisses zeigten sich erwartungsgemäß signifikante Gruppenunterschiede. Die gesunden Älteren konnten sowohl im fünften Lerndurchgang (Primacy 5, Middle 5, TC-SG 5, vgl. Ergebnisse, S.87-89) als auch in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (Primacy KVFW, Middle KVFW, TC-SG KVFW) mehr Worte wiedergeben als die Alzheimer-Patienten (Tabelle 18, S.106).

In beiden Gruppen waren die Leistungen in den hier untersuchten Maßen des sekundären Gedächtnisses in der kurz verzögerten freien Wiedergabe signifikant niedriger als im fünften Lerndurchgang (Wilcoxon-Tests: Gesunde Ältere: Primacy: $p = 0,0035$, Middle: $p \leq 0,0001$, TC-SG: $p \leq 0,0001$; Alzheimer-Patienten: Primacy: $p = 0,0126$, Middle: $p = 0,0002$, TC-SG: $p = 0,0001$).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
Primacy 5 m (sd) md (range)	1,56 (1,36) 1 (0-4)	3,55 (0,78) 4 (2-4)	< 0,0001
Primacy KVFW m (sd) md (range)	0,88 (1,17) 0 (0-3)	3,22 (0,82) 3 (1-4)	< 0,0001
Middle 5 m (sd) md (range)	2,12 (1,67) 2 (0-7)	6,76 (1,32) 7 (2-8)	< 0,0001
Middle KVFW m (sd) md (range)	0,8 (1,16) 0 (0-4)	6,02 (1,38) 6 (3-8)	< 0,0001
TC-SG 5 m (sd) md (range)	3,68 (2,48) 3 (0-10)	11,49 (2,24) 12 (6-15)	< 0,0001
TC-SG KVFW m (sd) md (range)	1,96 (2,25) 0 (0-7)	10,29 (2,61) 10 (4-15)	< 0,0001

Tabelle 18: Anzahl der genannten Worte in den Maßen des sekundären Gedächtnisses im fünften Lerndurchgang (Primacy 5, Middle 5, TC-SG 5) und in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (Primacy KVFW, Middle KVFW, TC-SG KVFW) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (vgl. S.53) (Mann-Whitney-U-Test).

Differenzwerte

Um die Hypothese, daß bei den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz überproportional Worte aus dem primären Gedächtnis über das kurze Verzögerungsintervall verloren gehen, weiter zu überprüfen, wurden Differenzwerte für die Maße des primären und sekundären Gedächtnisses berechnet. Dabei wurde die Anzahl genannter Worte im fünften Lerndurchgang von der Anzahl genannter Worte in der kurz verzögerten Wiedergabe abgezogen. Je negativer der Differenzwert, desto größer ist der Verlust an Worten in dem jeweiligen Maß (vgl. S.53 bzw. S.68-70). Die so erhaltenen Differenzwerte für die Maße des primären (DIFF Recency, DIFF TC-PG) und sekundären (DIFF Primacy, DIFF Middle, DIFF TC-SG) Gedächtnisses wurden zwischen den Gruppen verglichen.

Im Gruppenvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede in den Maßen des primären Gedächtnisses. Die Differenzwerte der Alzheimer-Patienten waren niedriger, d.h. negativer als die Werte der Kontrollgruppe. Es konnte somit ein signifikant größerer Verlust an Worten in den Maßen des primären Gedächtnisses über das Verzögerungsintervall in der Patientengruppe nachgewiesen werden (Tabelle 19).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
DIFF Recency			
m (sd)	-1,76 (1,36)	-1,04 (1,02)	0,0352
md (range)	2 (0 - 4)	1 (-1 - 3)	
DIFF TC-PG			
m (sd)	-2 (1,26)	-0,9 (0,9)	0,0003
md (range)	2 (0-4)	1 (0 - 3)	

Tabelle 19: Differenzwerte in den Maßen des primären Gedächtnisses (DIFF Recency, DIFF TC-PG, vgl. S.69/70) bei gesunden Älteren und Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz. Die Anzahl genannter Worte in LD5 wurde dabei von der Anzahl genannter Worte in KVFV abgezogen.

In den Maßen des sekundären Gedächtnisses konnten bezüglich der Differenzwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden (Tabelle 20). Der Verlust an Worten über das Verzögerungsintervall war demnach in den Maßen des sekundären Gedächtnisses in beiden Gruppen vergleichbar.

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollen	p
DIFF Primacy			
m (sd)	-0,68 (1,22)	-0,33 (0,72)	0,2484
md (range)	1 (-1 - 3)	0 (-1 - 2)	
DIFF Middle			
m (sd)	-1,32 (1,41)	-0,74 (0,97)	0,1117
md (range)	1 (-1 - 5)	1 (-1 - 3)	
DIFF TC-SG			
m (sd)	-1,72 (1,65)	-1,2 (1,55)	0,1652
md (range)	1 (-2 - 6)	1 (-2 - 6)	

Tabelle 20: Differenzwerte in den Maßen des sekundären Gedächtnisses (DIFF Primacy, DIFF Middle, DIFF TC-SG, vgl. S.68-70) bei gesunden Älteren und Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz. Die Anzahl genannter Worte in LD5 wurde dabei von der Anzahl genannter Worte in KVFV abgezogen.

Prozentuale Anteile

Weiterhin wurden die prozentualen Anteile der genannten Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses sowohl im fünften Lerndurchgang (vgl. Ergebnisse, S. 93-99) als auch in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (vgl. S. 54 bzw. S.69-71) erfaßt. Auch hier werden die Ergebnisse für die Maße nach Salthouse und nach Tulving & Colotla getrennt dargestellt.

Da 10 Alzheimer-Demente sich in der kurz verzögerten freien Wiedergabe an kein Wort mehr erinnern konnten, war es nicht möglich, für diese Patienten Prozentwerte zu ermitteln. Die Mediane und Mittelwerte der Prozentanteile im fünften Lerndurchgang wurden für die verbleibenden, wahrscheinlich leistungsstärkeren 15 Patienten neu berechnet.

Primacy-, Middle- und Recency-Regionen nach Salthouse

Im Maß des primären Gedächtnisses (Recency-% 5) wurde von den Alzheimer-Patienten im fünften Lerndurchgang ein höherer Prozentanteil an Worten aus der Recency-Region im Vergleich zur Kontrollgruppe wiedergegeben. In der kurz verzögerten freien Wiedergabe war dieser Gruppenunterschied (Recency-% KVFV) nicht mehr nachweisbar.

In den Maßen des sekundären Gedächtnisses zeigten sich im fünften Lerndurchgang sowohl bezüglich des Anteils der genannten Worte aus der Primacy-Region (Primacy-% 5) wie auch aus der Middle-Region (Middle-% 5), keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Auch im Anteil genannter Worte aus der Primacy-Region in der kurz verzögerten freien Wiedergabe (Primacy-% KVFV) unterscheiden sich die Gruppen nicht. Der Anteil genannter Worte in der kurz verzögerten freien Wiedergabe aus der Middle-Region (Middle-%KVFV) war jedoch bei den gesunden Älteren signifikant höher als bei den Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Tabelle 21 (S.109) zeigt die prozentualen Anteile wiedergegebener Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses nach Salthouse in LD 5 und KVFV.

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz (n=15)	Gesunde ältere Kontrollen (n=49)	p
Primacy-% 5 m (sd) md (range)	26,9 (16,75) 25 (0-50)	25,82 (5,66) 25 (14,29-50)	0,9936
Primacy-% KVF m (sd) md (range)	37,0 (31,09) 33,33 (0-100)	27,57 (5,9) 27,27 (10-44,44)	0,2790
Middle-% 5 m (sd) md (range)	37,12 (20,61) 25 (14,29-71,43)	48,33 (5,92) 50 (25-57,14)	0,081
Middle-% KVF m (sd) md (range)	39,89 (32,76) 40 (0-100)	51,47 (7,19) 50 (33,33-66,67)	0,0295
Recency-% 5 m (sd) md (range)	35,99 (17,98) 40 (0-66,67)	25,86 (5,18) 25 (9,09-40)	0,0111
Recency-% KVF m (sd) md (range)	23,11 (19,0) 25 (0-50)	20,95 (7,49) 23,07 (0-30,77)	0,3861

Tabelle 21: Prozentanteile genannter Worte in den Maßen des primären (Recency) und sekundären (Primacy, Middle) Gedächtnisses nach Salthouse im fünften Lerndurchgang (Primacy-% 5, Middle-% 5, Recency-% 5) und der kurz verzögerten freien Wiedergabe (Primacy-% KVF, Middle-% KVF, Recency-% KVF) (vgl. S.69/70) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Mann-Whitney-U-Test).

Abbildung 19 (S.110) zeigt nochmals die Veränderungen in den prozentualen Anteilen der primären und sekundären Gedächtnismaße zwischen den beiden Wiedergabedurchgängen (LD 5 vs. KVF). Besonders deutlich zeigt sich hier bei den Alzheimer-Patienten der Abfall der Prozentanteile an genannten Worten aus der Recency-Region sowie der Anstieg der Anteile genannter Worte aus der Middle-Region.

Im Wilcoxon-Test kam es allerdings zu überraschenden Ergebnissen: In keiner der drei Regionen zeigten sich hier signifikante Unterschiede in den Prozentanteilen genannter Worte zwischen LD 5 und KVF in der Patientengruppe (Primacy: $p = 0,3635$; Middle: $p = 0,8139$; Recency: $p = 0,1401$), während diese Unterschiede in der Kontrollgruppe in allen drei Regionen signifikant wurden (Primacy: $p = 0,0102$; Middle: $p = 0,0043$; Recency: $p = 0,0001$).

Das überraschende Ergebnis in der Gruppe der Alzheimer-Kranken ist möglicherweise durch die große Streuung der Werte in dieser Gruppe und die geringe Fallzahl (n=15) mitbedingt.

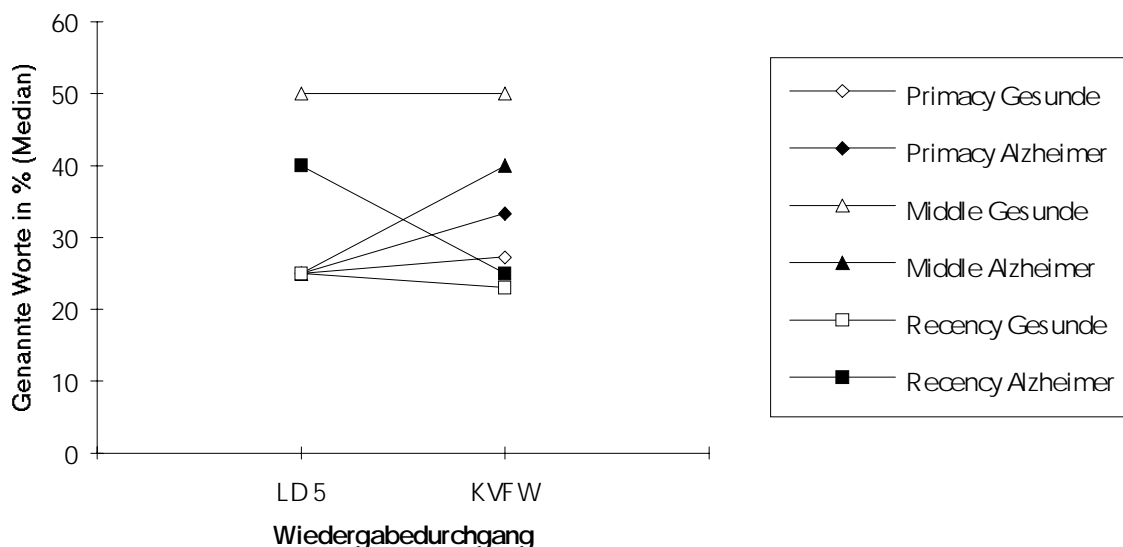


Abbildung 19: Prozentanteile genannter Worte (Mediane) aus den Primacy, Middle- und Recency-Regionen im fünften Lerndurchgang (LD 5) und der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVF W) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

Primäres und sekundäres Gedächtnis nach Tulving & Colotla

In den nach Tulving & Colotla gebildeten Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses ergab sich ein ähnliches Ergebnismuster in der prozentualen Verteilung wiedergegebener Worte wie in den Maßen von Salthouse (Tabelle 22, S.111).

Im fünften Lerndurchgang waren die Gruppenunterschiede sowohl im Maß des primären (TC-PG-% 5) wie auch im Maß des sekundären Gedächtnisses (TC-SG-% 5) signifikant. Gesunde Ältere nannten, prozentual gesehen, mehr Worte im Maß des sekundären Gedächtnisses als die Alzheimer-Patienten. Diese wiederum gaben im Vergleich zu den Gesunden einen höheren Anteil an Worten im Maß des primären Gedächtnisses wieder.

In der kurz verzögerten freien Wiedergabe ließen sich in diesen Maßen keine signifikanten Gruppenunterschiede feststellen.

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz (n=15)	Gesunde ältere Kontrollen (n=49)	p
TC-SG-% 5			
m (sd)	65,98 (18,27)	82,37 (9,23)	0,001
md (range)	66,67 (33,33-100)	84,62 (60-100)	
TC-SG-% KVFW			
m (sd)	87,46 (16,35)	87,09 (9,72)	0,4671
md (range)	100 (50-100)	88,89 (57,14-100)	
TC-PG-% 5			
m (sd)	34,02 (18,27)	17,63 (9,23)	0,001
md (range)	33,33 (0-66,67)	15,38 (0-40)	
TC-PG-% KVFW			
m (sd)	12,55 (16,35)	12,92 (9,72)	0,4671
md (range)	0 (0-50)	11,11 (0-42,86)	

Tabelle 22 Prozentanteile genannter Worte in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla im fünften Lerndurchgang (TC-SG-% 5, TC-PG-% 5) und der kurz verzögerten freien Wiedergabe (TC-SG-% KVFW, TC-PG-% KVFW) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (vgl. S.71) (Mann-Whitney-U-Test).

Abbildung 20 (S.111) verdeutlicht die Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Veränderung der Prozentanteile von LD 5 zu KVFW nochmals.

Im Wilcoxon-Test zeigten sich hier in beiden Gruppen signifikante Unterschiede in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses, die in der Kontrollgruppe etwas deutlicher ausfielen (Gesunde: TC-PG & TC-SG jeweils: $p = 0,0001$; Alzheimer: TC-PG & TC-SG jeweils: $p = 0,0089$).

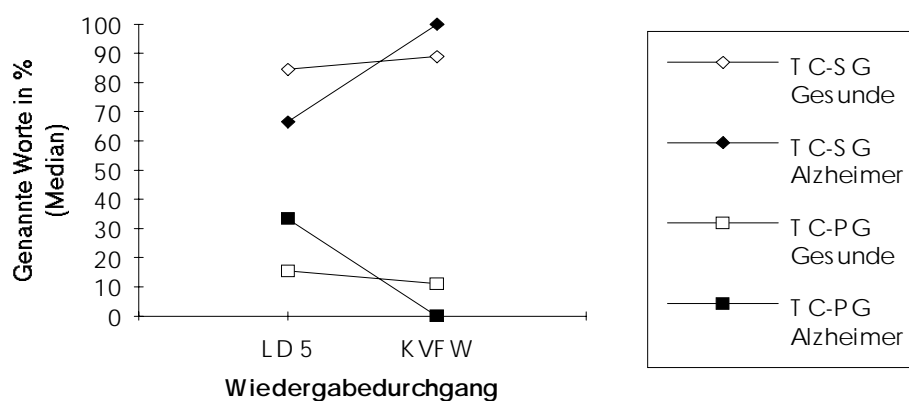


Abbildung 20: Prozentanteile genannter Worte (Mediane) in den Maßen des primären (TC-PG) und sekundären (TC-SG) Gedächtnisses nach Tulving & Colotla im fünften Lerndurchgang (LD 5) und der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz.

5.3 Hypothese 3: Klassifikation mit ausgewählten CVLT-Variablen

Ausgewählte CVLT-Variablen wurden auf ihren Beitrag zur Gruppentrennung untersucht. Dabei wurden zum einen Variablen mit einbezogen, von denen aufgrund der Ergebnisse anderer Studien eine besonders gute Klassifikation erwartet werden konnte (vgl. S.55 bzw. S.67/68), zum anderen wurden neue Maße gebildet (vgl. S.57 bzw. S.71). Mit diesen neu gebildeten Maßen sollte das Verhältnis der Wiedergabe aus dem primären und dem sekundären Gedächtnis erfaßt werden.

Die folgenden CVLT-Variablen wurden in den Analysen mitberücksichtigt: Anzahl genannter Worte in den Lerndurchgängen 1 bis 5 (LD gesamt), Anzahl genannter Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW), Anzahl genannter Worte in der lang verzögerten erleichterten Wiedergabe (LVEW, vgl. S.67), semantisches Clustering (SemClus), Behaltensrate 1 und 2, Prozentanteil an Intrusionen in den erleichterten Wiedergabedurchgängen (Intrus VEW-%, vgl. S.68), Diskriminationsindex (Diskrind, vgl. S.68). Als neue Maße wurden die Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte im Maß des sekundären und der Anzahl genannter Worte im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla in den fünf Lerndurchgängen (TC-DIFF), der Quotient aus der Anzahl genannter Worte im Maß des sekundären und der Anzahl genannter Worte im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla in den fünf Lerndurchgängen (TC-QUOT), die Differenz zwischen der Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region und der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region nach Salthouse in den fünf Lerndurchgängen (SAL-DIFF), der Quotient aus der Anzahl genannter Worte aus der Middle-Region und der Anzahl genannter Worte aus der Recency-Region nach Salthouse in den fünf Lerndurchgängen (SAL-QUOT), sowie die Differenz zwischen dem Prozentanteil genannter Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe und dem Prozentanteil genannter Worte im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla im ersten Lerndurchgang (LVFW-LD1) in die Analysen mit einbezogen.

Zunächst wurden die Gruppen hinsichtlich ihrer Ausprägung in den CVLT-Variablen verglichen. Hier zeigten sich in allen Variablen hoch signifikante Gruppenunterschiede. In weiteren Schritten erfolgte für jede Variable die Bestimmung des Schwellenwertes, sowie der Sensitivität, Spezifität und der Trefferquote. Weiterhin wurde die positive und die negative

Vorhersagekraft für jede Variable bestimmt. Mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse konnte eine Variablenkombination ermittelt werden, die die Zuordnung der Probanden zur Kontroll- bzw. Patientengruppe gegenüber den Trefferquoten der einzelnen Variablen noch verbesserte.

5.3.1 Verhältnis- und Differenzmaße bezüglich der Wiedergabe aus dem primären und sekundären Gedächtnis

In den neu gebildeten Verhältnis- bzw. Differenzmaßen (TC-DIFF, TC-QUOT, SAL-DIFF, SAL-QUOT und LVFW-LD1, vgl. S.71) wurden wie erwartet hoch signifikante Unterschiede gefunden (Tabelle 23).

	Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz	Gesunde ältere Kontrollpersonen	p
TC-DIFF			
m (sd)	4,0 (9,5)	36,45 (11,41)	< 0,0001
md (range)	3 (-9 - 29)	36 (10-59)	
TC-QUOT			
m (sd)	1,81 (2,07)	5,11 (2,61)	< 0,0001
md (range)	1,46 (0,47-10,67)	4,64 (1,75 - 12,8)	
SAL-DIFF			
m (sd)	-2,8 (6,71)	11,12 (5,51)	< 0,0001
md (range)	-4 (-14 - 11)	12 (-5 - 22)	
SAL-QUOT			
m (sd)	1,07 (1,33)	1,77 (0,44)	< 0,0001
md (range)	0,62 (0,07 - 6,5)	1,78 (0,64 - 2,78)	
LVFW-LD1-DR			
m (sd)	-35,94 (33,47)	55,86 (21,75)	< 0,0001
md (range)	-37,5 (-100 - 37,5)	56,25 (0-93,75)	

Tabelle 23: Verhältnis- und Differenzmaße bezüglich primärer und sekundärer Gedächtnisleistungen (vgl. S. 71) bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz(Mann-U-Whitney-Test).

5.3.2 Klassifikation mit den ausgewählten CVLT-Variablen

Die für jede der mit einbezogenen CVLT-Variablen und den MMST berechneten Schwellenwerte sowie Sensitivität, Spezifität und Trefferquote sind in Tabelle 24 (S.115) angegeben. Ebenso werden die positive und die negative Vorhersagekraft der jeweiligen Variablen mit aufgeführt.

Mit den neu gebildeten Differenz- und Verhältnismaßen TC-DIFF, TC-QUOT, SAL-DIFF, SAL-QUOT und LVFW-LD1 ergaben sich, wie erwartet, jeweils Trefferquoten von über 90 %.

Die höchste Treffsicherheit erbrachte die Gesamtzahl der genannten Worte in Lerndurchgang 1 bis 5 (LD gesamt) mit einer Trefferquote von 97,3 % . Dabei lag die Sensitivität bei 100 % und die Spezifität bei 95,9 %, d.h. alle Patienten wurden aufgrund dieser Variable richtig zugeteilt, während zwei der gesunden Älteren fälschlich der Alzheimer-Gruppe zugeordnet wurden. Eine gleich hohe Trefferquote wurde mit dem Verhältnismaß LVFW-LD1 erzielt. Nach diesem Maß wurden jeweils eine gesunde Kontrollperson und ein Patient falsch zugeordnet, was einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 98 % entspricht.

Für nahezu alle untersuchten Variablen, außer dem semantischen Clustering, konnten hohe Trefferquoten von über 85 % nachgewiesen werden.

Variable	Cut-Off	Pearson χ^2	Sensitivität in %	Spezifität in %	Trefferquote	PV	NV
					in %	in %	in %
LD 1-5 gesamt	41	65,7	100	95,9	97,3	92,6	100
LVFW-LD1	6	65,3	96	98,0	97,3	96,0	98,0
LVFW	7	61,4	96	95,9	95,9	92,3	98,0
TC-DR-DIFF	17	57,7	96	93,9	94,6	88,9	98,0
Intrus-VEW- %	40	57,5	84	100	94,6	100	92,5
LVEW	5	53,7	80	100	93,2	100	90,7
TC-QUOT	2,2	49,4	84	95,9	91,9	91,3	92,2
Diskrind	86	49,5	80	98,0	91,9	95,2	90,6
Behaltensrate 2	-42	45,7	80	95,9	90,5	90,9	90,4
SAL-DIFF	0	45,9	76	98,0	90,5	95,0	89,0
SAL-QUOT	1	45,9	76	98,0	90,5	95,0	89,0
MMST	26	45,9	72	100	90,5	100	87,5
Behaltensrate 1	-50	40,0	64	100	87,8	100	84,5
Sem Clus	1,8	17,2	96	53,1	67,6	51,1	96,3

Tabelle 24: Schwellenwerte (Cut-Off), maximaler Pearson χ^2 -Wert, Sensitivität, Spezifität, Trefferquote sowie positive (PV) und negative (NV) Vorhersagekraft für ausgewählte CVLT-Variablen (vgl. S.67/68/71) und den MMST.

5.3.3 Logistische Regressionsanalyse

Mit den oben beschriebenen Variablen sowie den demographischen Variablen Alter und Ausbildung wurde im nächsten Schritt eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Als erste Variable wurde, wie nach der Schwellenwertbestimmung zu erwarten war, die Gesamtzahl der genannten Worte in Lerndurchgang 1-5 (LD-gesamt) in das Modell aufgenommen. Die Regressionsgleichung für diese Variable allein lautet:

$z = 14,73 * x - 12,2$ ($x =$ individuelle Ausprägung des „LD-gesamt“-Wertes).

Alle Patienten wurden hier richtig zugeordnet, was einer Sensitivität von 100 % entspricht. Zwei der gesunden Kontrollpersonen wurden jedoch fälschlicherweise als „dement“ eingestuft, was einer Spezifität von 95,9 % entspricht.

Als zweite Variable ging das Verhältnismaß LVFW-LD1 in das Modell ein. Die Regressionsgleichung für dieses Modell lautet:

$$z = 22,82 * x + 13,56 * y - 23,52$$

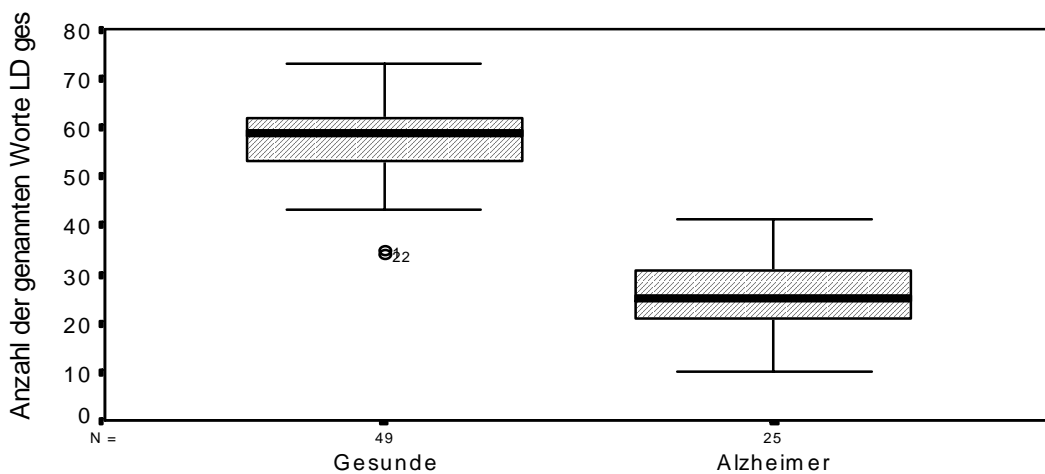
(x = individuelle Ausprägung des „LD-gesamt“-
Wertes;
y = individuelle Ausprägung des LVFW-LD1-
Wertes)

Weitere Variablen wurden nicht in das Regressionsmodell aufgenommen.

Insgesamt ergab die Kombination dieser beiden Variablen eine Trefferquote von 98,65 %. Dabei sank die Sensitivität im Vergleich zu dem Modell mit „LD-gesamt“ als einziger Variable von 100 % auf 96 %, d.h. 1 Patient wurde fälschlich als gesund eingestuft. Die Spezifität betrug nach diesem kombinierten Modell hingegen 100 %. Die positive Vorhersagekraft lag bei 100 %, die negative Vorhersagekraft bei 98 %.

Bei logistischen Regressionsanalysen wird üblicherweise zusätzlich über den odds-ratio-Wert das relative Risiko geschätzt, bei einem bestimmten Cut-Off-Wert tatsächlich das Gruppenmerkmal, d.h. in diesem Fall die Alzheimer-Krankheit, aufzuweisen. Die odds-ratio läßt sich aus der Kreuztabelle berechnen, indem das Produkt der richtig zugeordneten Werte durch das Produkt der falsch zugeordneten Werte dividiert wird. Bei Sensitivitäten bzw. Spezifitäten von 100 %, wie in der hier vorliegenden Studie, wäre daher eine Division durch Null notwendig, was vom SPSS-Programm durch die Einführung eines nur geringfügig von Null abweichenden Minimalwerts umgangen wird. Dies führt zu grotesk erhöhten Risikoraten welche im Millionenbereich liegen und nicht mehr sinnvoll interpretierbar sind. Die Angabe zur odds-ratio entfällt daher an dieser Stelle.

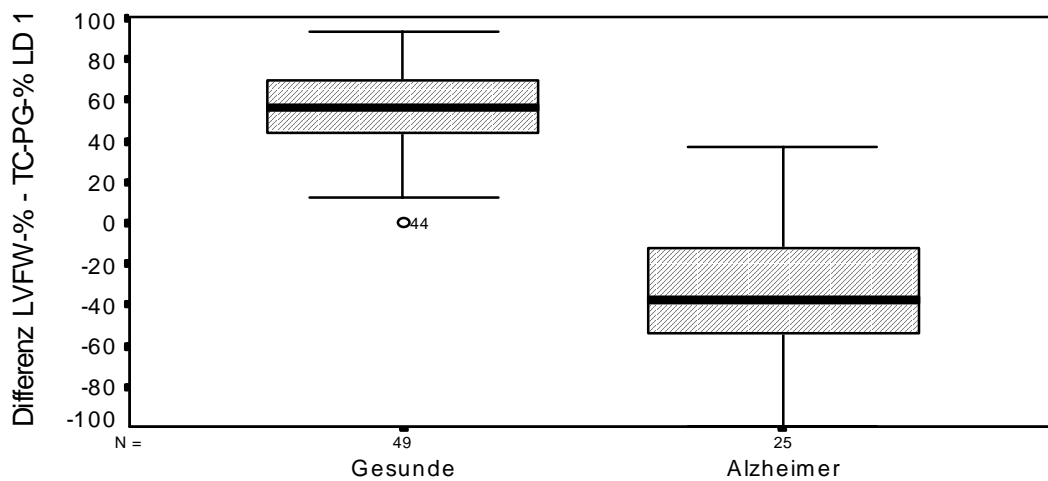
In den Abbildungen 21 & 22 (S.117) sind Boxplots für die beiden in das Regressionsmodell aufgenommenen Variablen „LD-gesamt“ und „LVFW-LD1“ dargestellt. Die Gruppenunterschiede in diesen Maßen sind deutlich zu erkennen. Die kleinsten und größten Werte bei „LD-gesamt“ überlappen nicht. Die falsche Zuordnung in zwei Fällen ist auf Ausreißer in der Kontrollgruppe zurückzuführen (zur Definition von Ausreißern vgl. S. 84). Die Streubreiten der Werte in „LD-Gesamt“ unterscheiden sich nicht.



Vergleichsgruppen

Abbildung 21: Anzahl der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1-5 insgesamt bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz. Dargestellt sind der Median, die beiden mittleren Quartile, der kleinste und größte Wert, sowie Ausreißer.

Auch mit der neu gebildeten Variable „LVFW-LD1“ ist die Überlappung zwischen den Gruppen gering. Die Streubreite ist hier allerdings bei den Patienten größer als in der Kontrollgruppe.



Vergleichsgruppen

Abbildung 22: Differenzwerte LVFW-LD1 bei gesunden Älteren und Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz. Dargestellt sind der Median, die beiden mittleren Quartile, der kleinste und größte Wert, sowie Ausreißer.

6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Störungen des verbalen Lernens und Gedächtnisses bei sehr leicht dementen Alzheimer-Kranken untersucht. Von Interesse waren dabei zwei Aspekte: (1) Das Profil der Störung, und hier besonders das Verhältnis der wiedergegebenen Worte aus dem primären und sekundären Gedächtnis, und (2) der Beitrag einzelner Lern- und Gedächtnismaße zur Frühdiagnose der Alzheimer-Krankheit.

Die Diskussion der Hauptergebnisse wird im folgenden dargestellt. Die Struktur der Darstellung bezieht sich dabei auf die in Kapitel 4 formulierten Hypothesen (vgl. S. 43-57).

6.1 Interpretation der Ergebnisse

6.1.1 Hypothese 1: Primäres vs. sekundäres Gedächtnis

Diese Hypothese beinhaltete die Voraussage, daß Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich niedrigere Leistungen in Parametern aufweisen, die Leistungen des sekundären Gedächtnisses erfassen, wohingegen im primären Gedächtnis, gemessen über die Anzahl wiedergegebener Worte aus der Recency-Region und im TC-PG-Maß im ersten Lerndurchgang, keine signifikanten Unterschiede erwartet wurden.

Die Ergebnisse der Gruppenvergleiche konnten die Hypothese bestätigen. In den Maßen des primären Gedächtnisses im ersten Lerndurchgang (Recency 1, TC-PG 1, vgl. Tabelle 2 & Abbildung 1, S. 75/76) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. In den Maßen des sekundären Gedächtnissen (Primacy 1, Middle 1, TC-SG, LVFW, vgl. Tabelle 3 & Abbildung 2, S. 75/76) im ersten Lerndurchgang, war hingegen die Anzahl der genannten Worte in der Patientengruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe, wobei die Unterschiede hoch signifikant ausfielen.

Somit konnten die Befunde einer intakten Wiedergabe von Worten aus dem hinteren Teil (Recency) von Wortlisten bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz (Gibson, 1981; Greene et al., 1996; Incalzi et al., 1995; Martin, 1985; Massman et al., 1993; Parlato et al., 1988; Pollmann et al., 1993; Simon et al., 1994; Spinnler et al., 1988) bestätigt werden. Die von

Simon et al. (1994) sowie Massman et al. (1993) gefundenen Ergebnisse mit der englischsprachigen Version des CVLT wurden somit mit der deutschsprachigen Fassung des Verfahrens repliziert.

Als diskussionswürdiger Punkt erscheint in diesem Zusammenhang die Frage, inwieweit von den hier verwendeten Maßen des primären Gedächtnisses im ersten Lerndurchgang auf die Intaktheit des primären Gedächtnisspeichers geschlossen werden kann. Die hier gefundenen Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Studien, die ebenfalls beanspruchen das primäre Gedächtnis zu erfassen, und Auffälligkeiten bei Alzheimer-Patienten fanden (Corkin, 1982; Kopelman, 1985; Miller, 1971; Morris, 1984, 1986; Spinnler et al., 1988; Sullivan et al., 1986). In diesen Untersuchungen wurden als Aufgaben die Merkfähigkeitsspanne und die Brown-Peterson-Distraktor-Aufgabe verwendet. Dieser Widerspruch kann zum einen dadurch erklärt werden, daß in den meisten Studien Patienten untersucht wurden, die vermutlich im Krankheitsprozess weiter fortgeschritten waren. Dies gilt vor allem für Studien, die Beeinträchtigungen in der Merkfähigkeitsspanne fanden. Zudem scheinen der Recency-Anteil und das primäre Gedächtnismaß nach Tulving & Colotla nach dem Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley vor allem die Wiedergabe von Worten zu beinhalten, die sich noch in der phonologischen Schleife befinden (Capitani et al., 1992, Morris & Baddeley, 1988). Es scheint daher plausibel anzunehmen, daß Alzheimer-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung noch über eine intakte phonologische Schleife verfügen, während die Leistungsfähigkeit der zentralen Exekutive bereits beeinträchtigt ist, was die konsistent nachgewiesene Leistungsminderung in Aufgaben nach dem Brown-Peterson-Paradigma erklären würde. Ein spezifisches Defizit der zentralen Exekutive konnte von Baddeley et al. (1986) bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz nachgewiesen werden, während die experimentellen Befunde von Morris (1984) für eine Intaktheit der phonologischen Schleife sprechen.

Die Ergebnisse in den Maßen des sekundären Gedächtnisses bestätigten die Befunde zahlreicher anderer Autoren, die ebenfalls eine deutliche Gedächtnisstörung in diesem Bereich nachweisen konnten (Almkvist, 1996; Almkvist et al, 1993; Becker et al., 1988; Delis et al., 1991; Deweer, 1994, 1995; Grady et al., 1988; Greene et al., 1996; Herlitz et al., 1995; Kopelman, 1986; Lines et al., 1991; Martin et al., 1985; Miller, 1971; Morris et al., 1989, 1991; Price et al., 1993; Simon et al., 1994; Storandt et al., 1989; Welsh et al., 1992; Wilson et al., 1983). Bemerkenswert an den hier gefundenen Ergebnissen ist, daß die Patienten nach

der Schweregradeinteilung mit dem MMST in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung waren und die Gedächtnisstörung dennoch deutlich ausgeprägt war. Dies deutet darauf hin, daß die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit gegenwärtig zu einem Zeitpunkt ansetzt, an dem der morphologische Krankheitsprozess bereits relativ weit fortgeschritten ist.

6.1.2 Hypothese 2: Gedächtnisprozesse - Konsolidierung und Behalten

6.1.2.1 Lernprozesse

In Bezug auf die Lernprozesse wurde erwartet, daß die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz in Maßen für das Lernen deutlich niedrigere Leistungen als die Kontrollgruppe aufweisen. Entsprechend war weiter die Hypothese formuliert worden, daß bei den Patienten die Überführung von Informationen über den kurzfristigen Speicher in das sekundäre Gedächtnis stark beeinträchtigt ist, was sich in einer verstärkten Wiedergabe von Worten, die den Maßen des primären Gedächtnisses zugeordnet werden können, über alle fünf Lerndurchgänge zeigen müßte.

Dies wurde durch mehrere Operationalisierungen überprüft und konnte weitgehend bestätigt werden. Die einzelnen Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

Lernmaße und semantisches Clustering

Zunächst konnten hoch signifikante Gruppenunterschiede im Sinne niedrigerer Lernleistungen bei den Patienten in der Anzahl der wiedergegebenen Worte in den Lerndurchgängen 1-5 insgesamt (LD gesamt) sowie im Lernzuwachs von Durchgang zu Durchgang nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 4, S. 77). Die Lernkurve der Alzheimer-Patienten verlief deutlich unterhalb der Kurve der gesunden Älteren (vgl. Abbildung 3, S. 78). Insgesamt konnte die in zahlreichen Untersuchungen zuvor nachgewiesene Beeinträchtigung in Maßen des Lernens (Bondi et al., 1994; Cullum, 1995; Delis et al., 1991; Granholm & Butters, 1988; Greene et al., 1996; Grober & Kawas, 1997; Herlitz et al., 1991; Köhler, 1994; Linn et al., 1995; Martin et al., 1985; Petersen et al., 1994; Weingartner et al., 1981; Wilson et al., 1983b) eindeutig repliziert werden.

Auch der Gruppenunterschied im Semantischen Clustering war hoch signifikant (vgl. Tabelle 5, S. 78). Dies kann als Hinweis darauf interpretiert werden, daß die Patienten nicht

ausreichend in der Lage sind, sich die semantische Struktur der Wortliste zu Nutze zu machen bzw. sie überhaupt zu erkennen und bestätigt die bisher gefundenen Ergebnisse bezüglich des semantischen Clusterings mit dem CVLT (Bondi et al., 1994; Deweer et al., 1994; Delis et al., 1991; Simon et al., 1994). Die Befunde im semantischen Clustering bei Alzheimer-Patienten mit leichter Demenz sind ebenfalls gut vereinbar mit anderen Studienergebnissen, wonach Alzheimer-Patienten nicht von semantisch organisierbaren Lernbedingungen im Vergleich zu nicht organisierbaren Bedingungen profitieren (Bäckman & Small, 1998; Carlesimo et al., 1998; Herlitz & Viitanen, 1991; Le Moal et al., 1997).

Ob dieses Defizit primär auf eine frühe Störung des semantischen Gedächtnisses zurückzuführen ist, wie sie von einigen Autoren vorgeschlagen wird (Goldblum et al., 1998; Hodges & Patterson, 1995, Le Moal et al., 1997), oder auf eine verlangsamte und reduzierte Informationsverarbeitung, die eher dem Bereich des episodischen Gedächtnisses zugeordnet werden kann (Bäckman & Small, 1998; Bayles et al. 1991, Grossman et al., 1998, Nebes & Halligan, 1998) bedarf noch weiterer Klärung.

Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in den fünf Lerndurchgängen

Die Analyse der wiedergegebenen Worte in den Maßen des primären (Recency, TC-PG) und sekundären (Primacy, Middle, TC-SG) Gedächtnisses zeigte, daß die Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz im Vergleich zu gesunden Älteren zu einem überproportionalen Anteil Worte aus der Recency-Region bzw. im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla (TC-PG) wiedergaben. Ein solches Wiedergabemuster deutet auf einen bevorzugten Abruf aus dem primären Gedächtnisspeicher hin, was wiederum als Hinweis auf einen gestörten Konsolidierungsprozess interpretiert werden kann.

Im folgenden soll auf die einzelnen Befunde ausführlich eingegangen werden.

Recency-Effekte

In allen fünf Lerndurchgängen zeigten sich bei den Patienten deutliche Recency-Effekte. In der Kontrollgruppe waren Recency-Effekte über die Lerndurchgänge 1-5 insgesamt sowie in den Lerndurchgängen 1,2 und 4 ebenfalls vorhanden. Der Recency-Effekt in Lerndurchgang 4 war allerdings nur knapp signifikant (vgl. Tabelle 6, S. 79). Diese Ergebnisse deuteten auf eine bevorzugte Wiedergabe aus der Recency-Region in der Gruppe der leicht Dementen hin,

während diese Tendenz sich in der Kontrollgruppe zu Beginn ebenfalls zeigte, sich jedoch mit zunehmenden Lerndurchgängen abschwächte.

Anzahl und prozentuale Anteile der genannten Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in den fünf Lerndurchgängen

Die Analyse der genannten Worte in den fünf Lerndurchgängen ergab deutliche Hinweise für eine überproportionale Wiedergabe aus dem primären Gedächtnis in der Patientengruppe. Dies zeigte sich vor allem in den gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöhten Prozentanteilen genannter Worte in den Maßen des primären Gedächtnis sowohl insgesamt (Recency-%-gesamt, TC-PG-%-gesamt, vgl. (vgl. Tabelle 9 & 10, S. 83; Abbildungen 6 & 7, S.84/85), als auch in den einzelnen Lerndurchgängen (Recency--% 1-5, TC-PG-% 1-5, vgl. Tabelle 13 & 14, S.94/S.98; Abbildungen 13-16, S.95/S.96/S.99).

Bezüglich der Anzahl genannter Worte in den Maßen des primären Gedächtnisses wurden allerdings für die Recency-Region nach Salthouse und das Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla unterschiedliche Ergebnisse gefunden. Es war erwartet worden, daß die Gruppen in beiden Maßen des primären Gedächtnisses vergleichbare Leistungen bezüglich der Anzahl der genannten Worte über alle Lerndurchgänge zeigen würden. Dieses vorhergesagte Ergebnismuster war im Maß des primären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla nachweisbar (vgl. Tabelle 7, S.80 & Tabelle 11, S.87; Abbildung 5, S.82, Abbildung 12, S.92), jedoch nicht im Recency-Maß nach Salthouse. Hier war nur im ersten Lerndurchgang die von den Patienten genannte Anzahl der Worte aus der Recency-Region mit der Leistung der Kontrollgruppe vergleichbar. In allen anderen Lerndurchgängen und in der Gesamtsumme nannten die Patienten hingegen signifikant weniger Worte aus der Recency-Region (vgl. Tabelle 7, S.80 & Tabelle 11, S.87; Abbildung 4, S.81 & Abbildung 10 S.91). Dieses Ergebnis entspricht nicht der Hypothese und steht den Ergebnissen von Simon et al. (1994) gegenüber, in deren Studie mit dem CVLT keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Wiedergabe aus der Recency-Region gefunden wurden.

Das Maß von Tulving & Colotla scheint nach diesen Ergebnissen ein sensitiveres Maß für die Wiedergabe aus dem kurzfristigen Speicher zu sein. Die Unterschiede in den beiden Maßen sind sehr wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die letzten 4 Worte von den gesunden Älteren zwar häufiger wiedergegeben werden, jedoch die Wiedergabe nicht unbedingt aus dem primären Speicher kommen muß, d.h. die Kontrollpersonen diese Worte oft nicht als erste

wiedergeben, sondern die Worte eher nach semantischen Kategorien ordnen. Für diese Annahme spricht, daß in der Kontrollgruppe die Anzahl der Worte aus der Recency-Region nach Salthouse höher ist als die Anzahl der Worte im Maß des primären Gedächtnis nach Tulving & Colotla und, daß die Kontrollgruppe signifikant höhere Werte im semantischen Clustering aufweist. Der unerwartete Befund im Vergleich zur Studie von Simon et al. (1994) könnte einerseits darauf zurückzuführen sein, daß die Patienten in der Untersuchung von Simon et al. in einem noch früheren Krankheitsstadium waren als die hier untersuchten Patienten. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß die von Simon et. al. untersuchte Kontrollgruppe, die im Durchschnitt älter als die hier untersuchten gesunden Älteren war (71,8 vs. 64,5 Jahre), sich auf einem niedrigeren Leistungsniveau befand.

Hinsichtlich des sekundären Gedächtnisses war die Leistung in der Gruppe der Alzheimer-Patienten, wie erwartet, deutlich reduziert. So wurden bezüglich der Maße des sekundären Gedächtnisses (Primacy, Middle, TC-SG) in allen Lerndurchgängen signifikant weniger Worte von den Kranken wiedergegeben (vgl. Tabelle 8, S.81 & Tabelle 12, S.89; Abb. 4, S.81, Abb.5, S.82, Abb.8, S.90, Abb. 9, S.91 & Abb.11, S.92). In Prozentanteilen gaben die gesunden Älteren signifikant mehr Worte im Maß des sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla sowie aus der Middle-Region wieder, während in der Primacy-Region keine Unterschiede nachweisbar waren (vgl. Tabellen 9 & 10, S.83, Tabellen 13 & 14, S.94/S.98; Abb. 6 & 7, S.84/85, Abb.13 -16, S.95/ S.96/S.99).

Weitere Analyseschritte beinhalteten einen Vergleich der primären und sekundären Gedächtnismaße innerhalb der Gruppen über die fünf Lerndurchgänge.

Bezüglich der Anzahl der genannten Worte aus den Primacy-, Middle- und Recency-Regionen konnte die Kontrollgruppe in allen Regionen über die fünf Lerndurchgänge ihre Leistung steigern. Die Verbesserung war, wie erwartet, in der Middle-Region besonders deutlich und über alle Lerndurchgänge vorhanden (vgl. Abbildung 9, S.91). Im Maß nach Tulving & Colotla zeigte sich dementsprechend eine deutliche Zunahme in der Anzahl genannter Worten aus dem sekundären Gedächtnis, während eine Zunahme an Worten aus dem primären Gedächtnis nicht nachgewiesen werden konnte (vgl. Abbildung 11 & 12, S. 92). In der Gruppe der Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz ließ sich ebenfalls ein Beitrag des sekundären Gedächtnisses zur Lernleistung nachweisen. So war, im Gegensatz zur Vorhersage, eine signifikante Zunahme an Worten aus der Middle-Region nach Salthouse und im Maß des sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla insgesamt (d.h. im Vergleich von Lerndurchgang 1 mit Lerndurchgang

5) bei den Patienten nachweisbar. Diese Zunahme konnte jedoch in der Middle-Region nach Salthouse nur bis zum 3.Lerndurchgang beobachtet werden, im Maß des sekundären Gedächtnisses nach Tulving & Colotla kam es nur zwischen dem 2. und 3. Lerndurchgang zu einer signifikanten Verbesserung. Ansonsten zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen in der Patientengruppe. Dies deutet darauf hin, daß die Patienten zwar mit fortlaufenden Lerndurchgängen auch Worte, die dem sekundären Gedächtnis zugeordnet werden können, dazulernen, jedoch diese Zunahme relativ gering ist.

In den prozentualen Anteilen der wiedergegebenen Worte aus den einzelnen Regionen konnte bei den gesunden Älteren ebenfalls, wie vorhergesagt, in der Middle-Region eine signifikante Zunahme nachgewiesen werden (vgl. Abbildung 14, S.96). In der Primacy-Region kam es zu einer signifikanten Abnahme des Prozentanteils genannter Worte über die fünf Lerndurchgänge (vgl. Abbildung 13, S.95), während in der Recency-Region keine signifikanten Unterschiede (vgl. Abbildung 15, S. 96) vorhanden waren.

Insgesamt wurde somit sowohl in der Anzahl der wiedergegebenen Worte als auch in ihren Prozentanteilen in der Kontrollgruppe ein deutlicher Anstieg über die fünf Lerndurchgänge vor allem in der Middle-Region nachgewiesen. Der Rückgang an Prozentanteilen genannter Worte aus der Primacy-Region, sowie die prozentuale Zunahme an Worten aus der Middle-Region spricht für die Abschwächung der seriellen Positionseffekte (Primacy- und Recency-Effekt) über die Lerndurchgänge, da mit jedem Lerndurchgang mehr Worte aus der mittleren Region der Liste ins sekundäre Gedächtnis überführt werden können. In den Maßen nach Tulving & Colotla kam es prozentual gesehen dabei zu einer Zunahme im Maß des sekundären Gedächtnisses und einer Abnahme im Maß des primären Gedächtnisses über die Lerndurchgänge in der Kontrollgruppe (vgl. Abbildung 16, S.99)

Bei den Alzheimer-Kranken zeigten sich hingegen in den prozentualen Anteilen genannter Worte in keinem der Maße nach Salthouse (Primacy-% 1-5, Middle-% 1-5, Recency-% 1-5) sowie Tulving & Colotla (TC-PG-% 1-5, TC-SG-% 1-5) signifikante Veränderungen über die fünf Lerndurchgänge (vgl. Abbildungen 13-16). Dieses Ergebnismuster steht im Einklang mit der Hypothese von Greene et al. (1996), daß sich die Patienten beim Lernen der Wortliste in allen Lerndurchgängen wie bei einem „single trial paradigma“ verhalten, d.h. als ob ihnen in jedem Durchgang eine neue Wortliste präsentiert würde.

Serielle Positionskurve

Mit Hilfe des CVLT-Scoring-Programms war es weiterhin möglich, serielle Positionskurven für die beiden Gruppen zu ermitteln (vgl. Abbildung 17, S.100). Diese Kurven bilden die kumulierten Häufigkeiten der Nennungen der einzelnen Worte hinsichtlich ihrer Position auf der Liste über alle fünf Lerndurchgänge ab. Auch hier war die Tendenz der Alzheimer-Kranken zu erkennen, vor allem Worte aus dem hinteren Teil der Liste wiederzugeben. Es zeigte sich graphisch ein deutlicher Recency-Effekt sowie ein leichter Primacy-Effekt bei den Patienten. Auch in der Kontrollgruppe waren leichte Primacy- und Recency-Effekte erkennbar. Die serielle Positionskurve verlief jedoch bei den Gesunden deutlich flacher. Der ausgeprägte Recency-Effekt bei den Alzheimer-Kranken deutet darauf hin, daß die Wiedergabe eines Wortes bei den Patienten deutlich mehr als bei den Gesunden von der Wortposition in der Liste abhängt.

Alle Worte außer dem Wort 15 wurden allerdings von der Kontrollgruppe signifikant häufiger genannt. Für Wort 16 war somit ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen. Dies könnte damit zusammenhängen, daß manche Patienten auf Kosten der Worte aus der Recency-Region bevorzugt Worte aus den vorderen Regionen der Liste nennen, ohne diese ins sekundäre Gedächtnis überführt zu haben. Zudem scheint die Wiedergabe von Worten beim Listenlernen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz weniger konsistent zu sein, was ebenfalls zu diesem signifikanten Unterschied beigetragen haben könnte. Ein über das CVLT-Scoring-Programm berechenbarer Index für die Konsistenz der Wiedergabe (kumulierter prozentualer Anteil von Worten, die auch im vorherigen Lerndurchgang genannt wurden), der im Ergebnisteil nicht aufgeführt wurde, zeigte in der Tat signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,0001$).

6.1.2.2 Behaltensprozesse

In diesem Schritt der Analyse war es von Interesse, wie sich die Verzögerungsintervalle auf die Gedächtnisleistungen auswirken.

Anzahl genannter Worte im fünften Lerndurchgang, kurz verzögerter freier Wiedergabe und lang verzögerter freier Wiedergabe und Vergleich der Behaltensraten

Wie zu erwarten war, nannten die Patienten im letzten Lerndurchgang (LD5), der kurz verzögerten freien Wiedergabe (KVFW) sowie der lang verzögerten freien Wiedergabe (LVFW) signifikant weniger Worte als die gesunden Älteren (vgl. Tabelle 15, S.101 & Abbildung 18, S.102).

Die erste kurze Verzögerung (mit der Distraktorliste) führte dabei in beiden Gruppen zu einer Abnahme des Leistungsniveaus (weniger genannte Worte in KVFW als in LD 5). Über das anschließende längere Verzögerungsintervall über 20 Minuten (ohne verbale Distraktoren) kam es hingegen in keiner der beiden Gruppen zu einem weiteren Verlust der Leistungsfähigkeit. Weder in der Kontroll- noch in der Patientengruppe ergaben sich somit Hinweise auf erhöhtes Vergessen über das längere Verzögerungsintervall (zwischen KVFW und LVFW). In der Kontrollgruppe konnte sogar unerwarteter Weise eine signifikante Zunahme der genannten Worte in LVFW gegenüber KVFW festgestellt werden. Dies könnte als ein überdauernder Erleichterungseffekt durch den kurz verzögerten erleichterten Wiedergabedurchgang, in dem die semantischen Kategorien als Hinweisreize gegeben wurden, interpretiert werden.

Die Hypothese, daß die Alzheimer-Patienten die nach dem ersten Verzögerungsintervall behaltene Worte nicht schneller als die Kontrollen vergessen, konnte durch den Gruppenvergleich in den Behaltensraten zwischen LD5, KVFW und LVFW bestätigt werden (vgl. Tabelle 16, S.103). Hier zeigten sich jeweils hoch signifikante Unterschiede in der Behaltensrate 1 (LD 5 vs. LVFW) und der Behaltensrate 2 (LD5 vs. KVFW) im Sinne eines größeren Verlust an Worten in der Gruppe der Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz über die Verzögerungsintervalle. In der Behaltensrate 3 (KVFW vs. LVFW) unterschieden sich hingegen die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Analyse der Wiedergabe in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses im fünften Lerndurchgang und der kurz verzögerten freien Wiedergabe

Eine vergleichende Analyse der genannten Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses in LD 5 und KVFW zeigte, daß die Leistungsabnahme bei den Kranken wohl auf andere Mechanismen als bei den Gesunden zurückgeführt werden kann.

Hierzu war vermutet worden, daß der Leistungsabfall zwischen LD 5 und KVFW bei den Patienten vor allem durch den beeinträchtigten Überförungsprozess von Worten aus dem primären ins sekundäre Gedächtnis zustande kommt. Diese Hypothese konnte durch die Analyse der genannten Worte in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses nach Salthouse (Primacy-, Middle- und Recency-Region) sowie Tulving & Colotla (TC-PG, TC-SG), sowie daraus gebildeten Differenzmaßen zwischen LD5 und KVFW bestätigt werden. Es zeigte sich in der Patientengruppe ein überproportionaler Verlust an Worten in den Maßen des primären Gedächtnisses (Recency, TC-PG) über das kurze Verzögerungsintervall (zwischen LD5 und KVFW).

Im Maß nach Salthouse waren zwar in der Anzahl der Worte sowohl in LD 5 als auch in KVFW jeweils in allen drei Regionen signifikante Gruppenunterschiede vorhanden (vgl. Tabelle 17 & 18, S.105/106). Die Differenzmaße zeigten allerdings nur für die Recency-Region als Maß für das primäre Gedächtnis einen signifikant höheren Verlust an Worten zwischen LD 5 und KVFW bei den Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 19 & 20, S.107). Im Maß von Tulving & Colotla wurde der Verlust an Worten im Maß des primären Gedächtnisses über das Verzögerungsintervall noch deutlicher. War in LD 5 in der Anzahl der Worte noch kein signifikanter Unterschied vorhanden, so gaben in der KVFW die Alzheimer-Patienten signifikant weniger Worte als die gesunden Älteren wieder (vgl. Tabelle 17 & 18, S.104/105). In den Differenzscores zwischen den genannten Worten in LD 5 und KVFW zeigte sich auch hier nur im Maß des primären Gedächtnisses ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Patienten wiesen dabei eine deutliche höhere Differenz auf, was den erhöhten Verlust von Worten aus dem primären Gedächtnisspeicher belegt (vgl. Tabelle 19 & 20, S.107).

Die Analyse der prozentualen Anteile genannter Worte in LD 5 und KVFW ergab weitere Hinweise für einen überproportionalen Verlust von Worten aus dem primären Gedächtnis über die Zeit. In beiden Maßen des primären Gedächtnisses bestanden in LD 5 (Recency-% 5; TC-PG-% 5) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in dem Sinne, daß die Alzheimer-Patienten einen höheren prozentualen Anteil an Worten in diesen Maßen wiedergaben. Dieser Unterschied war in KVFW nicht mehr nachweisbar (vgl. Tabelle 21, S.109 & Tabelle 22, S.111). Der prozentuale Anteil an genannten Worten in den Maßen des primären Gedächtnisses war dabei in der Patientengruppe deutlich gesunken (vgl. Abb. 19, S.110 & Abb.20, S.111)

Insgesamt konnten somit die von Carlesimo et al. (1995) gefundenen Ergebnisse eines höheren Verlustes von Worten aus der Recency-Region über ein Verzögerungsintervall von 15 Minuten in einer Gruppe von Alzheimer-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung über ein noch kürzeres Verzögerungsintervall bestätigt werden.

Inwieweit die Präsentation der Distraktorliste diese Ergebnisse verstärkt hat, läßt sich nur schwer abschätzen und müßte durch ein Studiendesign überprüft werden, in dem die Distraktorliste in einer zweiten Untersuchung im gleichen Patientenkollektiv durch ein leeres Pausenintervall ersetzt wird. Zudem könnte eine Analyse der Intrusionen in der Distraktorliste weitere Aufschlüsse geben.

Ein weiterer diskussionswürdiger Punkt betrifft das wiedergegebene Ausgangsmaterial am Ende der Lerndurchgänge, welches im CVLT zwischen den Gruppen nicht angeglichen werden konnte. Es könnte daher kritisiert werden, daß aufgrund der geringen Anzahl an gelernten Worten in der Patientengruppe eine erhöhte Vergessensrate aus dem sekundären Gedächtnis, die bei einer Korrektur dieser Ausgangsbasis vorhanden gewesen wäre, durch einen Bodeneffekt maskiert wurde. Eine Angleichung des gelernten Ausgangsmaterials ist allerdings bei Alzheimer-Patienten schwierig zu erreichen, und nur mit massiven semantischen Hilfen durchführbar. Grober & Kawas (1997) fanden unter solchen Bedingungen eine vergleichbare Vergessensrate bei Gesunden und Alzheimer-Patienten. Selbst bei einer gleichen Ausgangsbasis an wiedergegebenem Material kann allerdings nicht gesichert werden, daß erhöhte Vergessensraten nicht durch einen Verlust aus dem primären Gedächtnisspeicher zustande kommen. Die in anderen Studien mit Wortlisten gefundenen erhöhten Vergessensraten, wie auch die neueren Ergebnisse von Christensen (1998) könnten somit selbst bei einer Angleichung in der Lernphase (längere Darbietungszeiten, mehr Hilfen, größere Menge an Lernmaterial für die Kontrollgruppe) durch einen gestörten Konsolidierungsprozess erklärt werden, wenn die Wiedergabe in den Maßen des primären Gedächtnisses nicht kontrolliert wird. Es wäre daher wünschenswert, Designs zu entwickeln, in denen sowohl die gelernte Ausgangsbasis an wiedergegebenem Material, als auch der Verlust von Informationen, die dem primären Gedächtnisspeicher zugeordnet werden können, kontrolliert werden. Weiteren Aufschluß könnte die Untersuchung der Konsistenz der wiedergegebenen Worte in der kurz und lang verzögerten Wiedergabe, sowie ein erneuter Wiedergabedurchgang nach längeren als 20-minütigen Zeitintervallen geben.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse, unter Berücksichtigung der gerade erwähnten Einschränkungen, für die Hypothese, daß die extrem niedrige freie Wiedergabeleistung nach 20 Minuten bei Alzheimer-Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung, in erster Linie auf einen gestörten Konsolidierungsprozess zurückzuführen ist, der eine Überführung von Informationen ins sekundäre Gedächtnis erschwert. Das Behalten von Informationen, die mit den Maßen des sekundären Gedächtnisses erfaßt wurden und somit vermutlich in den sekundären Gedächtnisspeicher transferiert werden konnten, scheint über diesen Zeitraum im Vergleich zu gesunden Älteren relativ intakt.

6.1.3 Hypothese 3: Klassifikation mit ausgewählten CVLT-Variablen

In bisher durchgeführten Studien zur Früherkennung der Alzheimer-Krankheit mit neuropsychologischen Testverfahren waren die am häufigsten gefundenen Indikatoren einer beginnenden Demenz eine reduzierte Lernleistung bzw. eine reduzierte Leistung in der verzögerten Wiedergabe als Maß für das sekundäre Gedächtnis. Dabei blieb allerdings das bei Alzheimer-Patienten vorgefundene Profil einer deutlichen Störung des sekundären Gedächtnisses bei relativer Intaktheit des primären Gedächtnisses unberücksichtigt. Davon ausgehend wurde die Überlegung angestellt, daß ein Maß, welches dieses Profil erfaßt, einen wertvollen Beitrag zur Früherkennung der Alzheimer-Demenz liefern könnte.

Es wurden fünf Maße gebildet, durch die das Verhältnis bzw. die Differenz der Worte, die aus dem primären bzw. sekundären Gedächtnisspeicher wiedergegeben wurden, auf verschiedene Art operationalisiert war (TC-DIFF, TC-QUOT, SAL-DIFF, SAL-QUOT, LVFW-LD1, vgl. S.71). In allen fünf Maßen zeigten sich hoch signifikante Gruppenunterschiede (vgl. Tabelle 23, S.113). Die Trefferquoten bezüglich der Gruppenzuordnung anhand dieser Maße lagen jeweils über 90 Prozent. Sehr hohe Trefferquoten von über 90 % konnten allerdings in nahezu allen untersuchten Variablen, außer dem semantischen Clustering, ermittelt werden (vgl. Tabelle 24, S.115).

Die mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse ermittelte beste Zuordnung lieferte eine Variablenkombination aus der Anzahl der genannten Worte in den Lerndurchgängen 1-5 (LD gesamt) und dem neu gebildeten Differenzmaß zwischen dem Prozentanteil genannter Worte in der lang verzögerten freien Wiedergabe und dem Prozentanteil genannter Worte im TC-Maß des primären Gedächtnisses in Lerndurchgang 1 (LVFW-LD1). Die Trefferquote dieser

Variablenkombination lag bei 98,65 %. Die Kontrollpersonen wurden alle korrekt zugeordnet, während von den 25 Patienten eine Person fälschlicherweise als gesund klassifiziert wurde. Ein neu gebildetes Verhältnismaß konnte somit signifikant zur Gruppentrennung beitragen. Die Variable LVFW-LD1 bringt mit der Leistung in der lang verzögerten freien Wiedergabe und der Leistung im Maß des primären Gedächtnisses im ersten Lerndurchgang die wohl sensitivsten Indikatoren für das sekundäre und primäre Gedächtnis, die mit einer Wortliste, wie dem CVLT, erfaßt werden können, miteinander in Verbindung. Neben der Störung des sekundären Gedächtnisses, wurde dabei durch den Prozentanteil genannter Worte im Maß des primären Gedächtnis zugleich die überproportional hohe Wiedergabe aus dem primären Gedächtnisspeicher bei Patienten mit Alzheimer-Demenz berücksichtigt.

Das Ergebnis der Klassifikation mit der Regressionsanalyse ist mit den bisherigen Befunden bezüglich früher Gedächtnismarker in der Demenzdiagnostik gut zu vereinbaren.

So wurde mit „LD gesamt“ ein Maß des Lernens als erste Variable in das Regressionsmodell eingeführt. Lernleistungen konnten ebenfalls in den Studien von Grober & Buschke (1987), Herlitz et al. (1995), Incalzi et al. (1995), Jacobs et al. (1995), Masur et al. (1990), Petersen et al. (1994), Small et al. (1997), Solomon et al. (1998), Tuokko et al. (1991) Ströhle et al. (1996) und Romero et al. (1998) als sensitive Gedächtnisvariablen in der Früherkennung der Alzheimer-Demenz identifiziert werden. Neben Lernmaßen werden von anderen Autoren verzögerte Wiedergabedurchgänge als frühe Gedächtnismarker vorgeschlagen. Verzögerte Wiedergabeleistungen wurden in den Untersuchungen von Incalzi et al. (1995), Linn et al. (1995), Masur et al. (1990, 1994), Storandt et al. (1984, 1989), Tierney et al. (1996) und Welsh et al. (1991, 1992) als geeignete Indikatoren einer beginnenden Demenz ermittelt. In das als zweite Variable eingeführte Differenzmaß „LVFW-LD1“ geht die Leistung in der lang verzögerten freien Wiedergabe mit ein. Obwohl auch mit der lang verzögerten freien Wiedergabe allein schon eine hohe Treffsicherheit ermittelt wurde, erwies sich das Differenzmaß als noch geeigneter in der Gruppenzuordnung der Probanden.

Das Spektrum früher Indikatoren einer beginnenden Alzheimer-Demenz wurde somit durch die Einführung eines neuen Gedächtnismarkers erweitert, der Leistungen des primären und sekundären Gedächtnisses gleichzeitig berücksichtigt.

In der Studie von Ströhle et al. (1996) mit der ersten deutschen Experimentalversion des CVLT (Ilmberger, 1988) war mit der Anzahl gelernter Worte im fünften Lerndurchgang ebenfalls ein Index der Lernleistung die beste Variable zur Gruppentrennung. Die Trefferquote lag hier allerdings nur bei 72 %. Im Vergleich zu den von Ströhle et al. (1996) gefundenen

Ergebnissen ist die Trefferquote trotz vergleichbarer MMST-Werte in beiden Studien somit in der vorliegenden Arbeit deutlich höher. Dies hängt wohl damit zusammen, daß die von Ströhle et al. untersuchten Patienten zwar leicht kognitiv beeinträchtigt waren, jedoch nicht die Kriterien einer Demenzdiagnose erfüllten. In einer weiteren Studie mit der Experimentalversion des CVLT von Ilmberger war mit dem Durchschnittswert wiedergegebener Worte in den Lerndurchgängen wiederum ein Maß für die Lernleistung die am besten zur Klassifikation von leicht Dementen und Gesunden geeignete Variable (Romero et al., 1998). Daß ein Lernindex, und nicht ein Maß der verzögerten Wiedergabe, der sensitivste Indikator im CVLT zu sein scheint, könnte mit dem nach Kategorien organisierbaren Aufbau der Wortliste in Zusammenhang stehen. Mehrere Studien haben bereits gezeigt, daß gesunde Ältere solche semantischen Hinweise besser wahrnehmen und nutzen können als Alzheimer-Patienten (Bäckman & Small, 1998; Carlesimo et al., 1998, Herlitz & Viitanen, 1991, Le Moal et al., 1997). Die meisten der oben zitierten Studien, in denen Maße des Lernens die sensitivsten Variablen zur Gruppentrennung waren, verwendeten ebenfalls Verfahren, bei denen semantische Hilfen genutzt werden konnten (Grober & Buschke, 1987; Jacobs et al., 1995; Masur et al., 1990; Petersen et al., 1994; Small et al., 1997; Solomon et al., 1998; Tuokko et al., 1991). Eine Unfähigkeit, semantische Hinweise adäquat zu nutzen, könnte in Kombination mit den ohnehin schon bestehenden Konsolidierungsdefiziten den Abstand in den Wiedergabeleistungen zu gesunden Älteren, die von den Hinweisen profitieren, zusätzlich vergrößern. Die hohe Spezifität im semantischen Clustering deutet auch auf diese Erklärungsmöglichkeit hin. Allerdings spricht die geringe Sensitivität im semantischen Clustering wiederum dafür, daß einzelne Patienten die semantische Struktur der Liste nutzen können, bzw. einige Gesunde sie nicht nutzen können.

Die anderen vier neu gebildeten Verhältnis- bzw. Differenzmaße wurden nicht in das Regressionsmodell aufgenommen. Diese Variablen sollten jeweils das Verhältnis bzw. die Differenz an wiedergegebenen Worten in den Lerndurchgängen erfassen, die den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses zugeordnet werden konnten. Das Ausbleiben eines signifikanten Effektes dieser Variablen im Regressionsmodell könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Maße des primären und sekundären Gedächtnisses nur beschränkt valide in der Erfassung der tatsächlich ablaufenden Prozesse sind. Möglicherweise werden von einigen Patienten Worte aus den vorderen Regionen der Wortliste, die somit den Maßen des sekundären Gedächtnisses zugeordnet werden, bevorzugt wiedergegeben, ohne, daß sie

tatsächlich in einen sekundären Gedächtnisspeicher überführt worden sind. Diese Worte würden folglich durch die hier verwendeten Maße, die dem primären Gedächtnis Worte aus den hinteren Regionen der Liste zuordnen, nicht als Leistung des primären Gedächtnisses erfaßt werden. Hinweise auf ein solches Muster der Wiedergabe bei einigen Patienten finden sich in den vorliegenden Daten. So weisen die Alzheimer-Patienten über alle Lerndurchgänge hohe Standardabweichungen und Spannbreiten in der prozentualen Verteilung in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses auf. Dies deutet auf eine Heterogenität in der Reaktion der Patienten auf die vorhandenen Informationsverarbeitungsdefizite während des Lernens hin.

Weiterhin könnte möglicherweise die subjektive Bedeutsamkeit einzelner Worte für individuelle Patienten einen maskierenden Effekt auf das hier erfaßte Verhältnis von wiedergegebenen Worten in den Maßen des primären und sekundären Gedächtnisses ausgeübt haben. Dies ist jedoch kaum kontrollierbar.

Abschließend sei noch auf ein Ergebnis verwiesen, das die Trennschärfe des MMST betrifft. Der in dieser Arbeit im MMST ermittelte optimale Schwellenwert entspricht den Ergebnissen anderer Autoren, die ebenfalls einen Cut-Off-Wert von 26 fordern (Bleecker et al., 1988, Tombaugh et al., 1992). Die gefundene Spezifität des MMST von 100 % bei relativ niedriger Sensitivität (72 %) deckt sich ebenfalls mit anderen Befunden (Small et al., 1997, lit.).

6.2 Methodische Einschränkungen und mögliche Einflußfaktoren

An dieser Stelle muß auf mehrere methodische Probleme hingewiesen werden, die die Aussagekraft der oben geschilderten Ergebnisse beeinflußt haben könnten.

Eine wichtige methodische Einschränkung dieser Arbeit muß vor allem bei der Interpretation der in der Regressionsanalyse gefundenen Ergebnisse berücksichtigt werden. Der CVLT selbst stellte einen Teil des umfangreichen diagnostischen Prozesses zur Früherkennung von Demenzen im Klinikum rechts der Isar dar. Die Gruppe der Alzheimer-Patienten, jedoch nicht die Kontrollgruppe, wurde somit unter Miteinbeziehung des CVLT rekrutiert. Bei den diagnostischen Stellungnahmen wurden dabei zwei Werte mitberücksichtigt: (1) die Anzahl genannter Worte im fünften Lerndurchgang und (2) die Anzahl genannter Worte in der lang

verzögerten freien Wiedergabe. Eine ähnliche Kombination von Variablen lieferte nun in der hier vorliegenden Studie die besten Trefferquoten. Dieses könnte demzufolge als Zirkelschluß bzw. Selbstvalidierung der Diagnosen kritisiert werden. Um den Fehler des Zirkelschlusses zu vermeiden, wäre es wünschenswert, bei der Diagnosestellung das untersuchte Instrument nicht zu verwenden. Leider war in dem klinischen Setting, in dem diese Arbeit entstand, eine vom CVLT unabhängige Diagnosestellung nicht möglich. Allerdings sollte man bedenken, daß die Diagnosen das Ergebnis eines komplexen Prozesses waren, in dem die Gedächtnisuntersuchung mit dem CVLT nur eines von vielen neuropsychologischen, neurologischen, neuroradiologischen und anderen Verfahren war. Zudem muß für die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit nach gängigen diagnostischen Kriterien in jedem Fall eine Gedächtnisstörung nachgewiesen werden, so daß eine gewisse Zirkularität bei der Suche nach sensitiven Gedächtnismarkern in Querschnittsstudien unvermeidlich ist. Das Problem kann nur durch die Wahl eines prospektiven Untersuchungsparadigmas weitgehend gelöst werden.

In Bezug auf die Regressionsanalyse ist weiterhin anzumerken, daß die Regressionsgleichungen an denselben Stichproben bestimmt wie auch überprüft wurden. Im Rahmen dieser Arbeit mußte aufgrund der relativ kleinen Stichprobenumfänge auf eine Validierung verzichtet werden. Wie Hartje (1981) darstellt, wäre bei einer Kreuzvalidierung mit einer „Schrumpfung“ der Treffsicherheit zu rechnen, deren Höhe vom Verhältnis der Stichprobengröße zur Anzahl der Variablen abhängig ist. Die in der Klassifikation erreichten Trefferquoten stellen daher vermutlich eine Überschätzung dar.

Von Elwood (1993) wurde außerdem gefordert, Sensitivität und Spezifität mittels der vor Ort gefundenen Prävalenzrate zu korrigieren, um eine valide klinische Diagnosestellung zu ermöglichen. Dies erscheint sehr erstrebenswert, war in dieser Studie aber leider nicht möglich, da wegen unvollständiger Datensätze keine örtliche Prävalenzrate kalkuliert werden konnte.

Ein weiteres Problem betrifft die Validität der Diagnosen, die zwar anhand eines umfassenden diagnostischen Prozesses gewonnen wurden, jedoch gerade in frühen Krankheitsstadien zu einem gewissen Grad mit einem Unsicherheitsfaktor behaftet sind. Allerdings sind die in Fachkliniken gestellten Diagnosen relativ valide. Auch in der psychiatrischen Klinik der TU München konnte in den letzten Jahren bei 22 von 24 autopsisch untersuchten Patienten die Diagnose einer Alzheimer-Demenz histopathologisch bestätigt werden (Kurz et al., 1998).

Doch auch die als Goldstandard in der Bestätigung der Alzheimer-Diagnose geltenden Autopsiebefunde sind letztendlich nur im Sinne von Normabweichungen in der Anzahl von senilen Plaques und Neurofibrillen zu verstehen, deren Validität keineswegs unumstritten ist (Weis, 1997b). Das Problem der diagnostischen Unsicherheit läßt sich daher nach heute geltenden Kriterien nicht völlig zufriedenstellend lösen. Dennoch wären natürlich zur Validierung der Diagnosen in den hier untersuchten Gruppen sowohl Verlaufsuntersuchungen, auch mit bildgebenden Verfahren, sowie Autopsiebefunde wertvolle Informationen.

Es fällt weiterhin auf, daß in der Patientengruppe viele Variablen des CVLT eine hohe Standardabweichung aufweisen. Dies deutet auf eine Heterogenität in den kognitiven Leistungen hin, die bereits in anderen Studien sowohl in frühen Phasen der Erkrankung (Binetti et al., 1993), als auch im Verlauf (Nyth et al., 1991) nachgewiesen werden konnte. Die mit solchen Variablen gewonnenen Ergebnisse sollten daher in der diagnostischen Bewertung im Einzelfall vorsichtig interpretiert werden.

Einfluß auf die hier gefundenen Ergebnisse könnte zudem auch die Rekrutierung und Zusammenstellung der Kontrollgruppe gehabt haben. Die über die Alzheimer-Gesellschaft sowie Alten- und Service-Zentren in München gewonnenen Probanden weisen ein relativ hohes Leistungsniveau auf und waren möglicherweise eine Stichprobe besonders motivierter und aktiver älterer Menschen. Diese Annahme begründet sich auch auf der Erfahrung, daß es insgesamt relativ schwierig war, ältere Probanden zu rekrutieren, da häufig Ängste bestanden, sich zu blamieren oder im klinischen Sinne auffällig zu werden. In der gesunden Stichprobe könnten daher Probanden mit altersgemäßen kognitiven Auffälligkeiten unterrepräsentiert sein. Auf der anderen Seite beruhte die Erhebung des Gesundheitszustandes der Kontrollgruppe nur auf einem kurzen halbstandardisierten Interview. Das Vorliegen klinisch relevanter Beeinträchtigungen ließ sich daher im Einzelfall nicht vollständig ausschließen.

Ein weitere möglicher Faktor, der in der vorliegenden Arbeit nicht kontrolliert werden konnte, ist der Einfluß von Medikamenten auf die Gedächtnisleistung.

6.3 Die Bedeutung des CVLT für die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit

Der CVLT (deutsche Fassung) hat sich in der vorliegenden Arbeit als ein gut geeignetes Verfahren zur Messung des verbalen episodischen Gedächtnisses in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit erwiesen. Die sichere Identifizierung einer Gedächtnisstörung ist für die Diagnose einer Demenz allgemein, und insbesondere für eine Demenz vom Alzheimer-Typ, unverzichtbares Kriterium. Die hier mit der logistischen Regressionsanalyse gefundenen Ergebnisse liefern hierzu wichtige Anhaltspunkte. Die diagnostische Validität einzelner Variablen sollte jedoch im Einzelfall kritisch betrachtet werden, da es aufgrund der oben diskutierten methodischen Einschränkungen wahrscheinlich ist, daß die tatsächliche Treffsicherheit der Variablen überschätzt wurde. Die Testung mit dem CVLT kann zudem nur als ein Bestandteil einer eingehenderen neuropsychologischen Untersuchung verstanden werden. Anhand typischer neuropsychologischer Profilmuster können klinische Neuropsychologen einen wertvollen Beitrag in der Demenzdiagnostik leisten.

Im Bereich der Früherkennung wurden in den letzten Jahren in vielen Bereichen erhebliche Fortschritte gemacht. Vielversprechende Ansätze bieten hier biologische Frühmarker wie z.B. der Nachweis abnormer Proteine im Liquor (Buch et al., 1998; Hampel & Kötter, 1997; Riemenschneider et al., 1996), funktionelle Bildgebungsverfahren, insbesondere die Hippokampusvolumetrie (De Leon, 1993), sowie neurophysiologische Untersuchungen mit dem EEG unter topographischen Gesichtspunkten (Dierks & Maurer, 1997).

Allerdings gibt es noch kein biologisches oder bildgebendes Verfahren, mit dem eine absolut zuverlässige Frühdiagnostik möglich ist, so daß neuropsychologische Untersuchungen, und dabei insbesondere Gedächtnistests, nach wie vor in der Frühdiagnostik von Demenzen und zur Verlaufsbeurteilung eine wichtige Rolle spielen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Validierung einer früh gestellten Diagnose anhand des Verlaufs unverzichtbar (Förstl et al., 1995).

Der Alzheimer-Demenz liegt ein Krankheitsprozess zugrunde, der vermutlich schon viele Jahre vor dem Auftreten manifester kognitiver Symptome beginnt. Gleichzeitig deuten epidemiologische Untersuchungen darauf hin, daß sich die Prävalenz- und Inzidenzraten nicht verändern, während der Anteil der Älteren an der Gesamtbevölkerung in den westlichen Industrieländern zunimmt. Unsere Gesellschaft steht demnach in naher Zukunft vor einem massiven Versorgungs- und Kostenproblem, wenn nicht Interventionsmöglichkeiten gefunden werden, die den Krankheitsprozess schon frühzeitig hemmen oder zum Stillstand bringen. Der

Früherkennung und Frühbehandlung der Alzheimer-Krankheit auf biologischem Wege kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

Neuropsychologische Verfahren werden jedoch auch in der Validierung potentieller biologischer Marker und anderer Verfahren zur Früherkennung sowie in der Evaluation therapeutischer Interventionen ihre Bedeutung behalten. Der CVLT könnte dabei im Rahmen interdisziplinärer Bemühungen ein wichtiges Untersuchungsinstrument in der Bekämpfung einer Krankheit sein, von der jede heute noch gesund erscheinende und normal leistungsfähige Person betroffen werden kann.

Literaturverzeichnis

Albert, M.S., Moss, M.B. & Milberg, W. (1989). Memory testing to improve the differential diagnosis of Alzheimer`s disease. Alzheimer`s Disease and Related Disorders, 4, 55-59.

Almkvist, O. (1996). Neuropsychological features of early Alzheimer`s disease: preclinical and clinical stages. Acta Neurologica Scandinavica, Supplement 165, 63-71.

Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie, 64, 146-148.

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV). American Psychiatric Association: Washington, D.C.

Anthony, J.C., Le Resche, L., Niaz, U., von Korff, M.R. & Folstein, M.F. (1982). Limits of the Mini-Mental-State as a screening test for dementia and delirium among hospital patients. Psychological Medicine, 12, 397-408.

Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control process. In: Spence, K.W. & Spence, S.T. (Hrsg.). The psychology of learning and motivation, Vol. 2 (S. 85-195). Academic Press: New York.

Bäckman, L. & Small, B. J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: Tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer`s disease. Psychology and Aging, 13, 267-276.

Baddeley, A.D. (1997). Human memory. Theory and practice. Revised edition. Psychology Press: East Sussex.

Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1974). Working memory. In: G.H. Bower (Hrsg.). The psychology of learning and motivation, Vol. 8. (S.47-90). Academic Press: London.

Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1977). Recency re-examined. In: Dornic, S. (Hrsg.). Attention and performance VI (S. 647-667). Lawrence Erlbaum Associates Inc.: Hillsdale, NJ.

Baddeley, A.D. & Hitch, G.J. (1994). Developments in the concept of working memory. Neuropsychology, 8, 485-493.

Baddeley, A.D., Logie, R., Bressi, S., Della Salla, S. & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 38A, 603-618.

Bayles, K.A., Tomoeda, C.K., Kaszniak, A.W. & Trosset, M.W. (1991). Alzheimer`s disease effects on semantic memory: Loss of structure or impaired processing? Journal of Cognitive Neurosciences, 3, 166-182.

Beck, A.T. & Steer, R.A. (1987). Beck Depression Inventory - Manual. The Psychological Corporation: San Antonio.

Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. Archives of General Psychiatry, 4, 561-571.

Becker, J.T. (1988). Working memory and secondary memory deficits in Alzheimer`s disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10, 739-753.

Becker, J.T., Boller, F., Saxton, J. & McGonigle-Gibson, K.L. (1987). Normal rates of forgetting of verbal and non-verbal material in Alzheimer`s Disease. Kortex, 23, 59-72.

Bickel, H. (1997). Epidemiologie psychischer Erkrankungen im Alter. In: Förstl, H. (Hrsg.): Lehrbuch der Gerontopsychiatrie. (S. 1-15) Enke Verlag : Stuttgart.

Bickel, H. & Cooper, B. (1994). Incidence and relative risk of dementia in an urban elderly population: findings of a prospective field study. Psychological Medicine, 24, 179-192.

Bierer, L.M., Hof., P.R., Purohit, D.P., Carlin, L., Schmeidel, J., Davis, K.L. & Perl, D.P. (1995). Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer`s disease. Archives of Neurology, 52, 81-88.

Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S.F., Bianchetti, A. & Trabucchi, M. (1993). Neuropsychological heterogeneity in mild Alzheimer`s disease. Dementia, 4, 321-326.

Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. (1996). Plastizität, Lernen, Gedächtnis. In: Birbaumer, N. & Schmidt, R.F. Biologische Psychologie (3.Auflage) (S. 566-605). Springer: Berlin.

Bjork, R.A. & Whitten, W.B. (1974). Recency-sensitive retrieval processes. Cognitive Psychology, 6, 173-189.

Bleecker, M.L., Bolla-Wilson, K., Kawas, C. & Agnew, J. (1988). Age-specific norms for the Mini-Mental State Exam. Neurology, 38, 1565-1568.

Blessed, G., Tomlinson, B.E. & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and the senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. British Journal of Psychiatry, 114, 797-811.

Bondi, M.W., Monsch, A.U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D.P. & Delis, D.C. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. Neuropsychology, 8, 374-384.

Bondi, M.W., Salmon, D.P., Monsch, A.U., Galasko, D., Butters, N., Klauber, M.R., Thal, L.J. & Saitoh, T. (1995). Episodic memory changes are associated with the APOE-ε4 allele in nondemented older adults. Neurology, 45, 2203-2206.

Bortz, J. (1989). Statistik. Für Sozialwissenschaftler (3.Auflage). Springer: Berlin.

Bowles, N.L. & Poon, L.W. (1982). An analysis of the effect of aging on recognition memory. Journal of Gerontology, 37, 212-219.

Braak, H. & Braak, E. (1990). Morphology of the cerebral cortex in relation to Alzheimer`s dementia. In: Maurer, K., Riederer, P. & Beckmann, H. (Hrsg.): Alzheimer`s disease, epidemiology, neuropathology, neurochemistry and clinics (S. 85-91). Springer Verlag: Berlin.

Braak, H. & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathologica, 82, 239-259.

Branconnier, R.J., Cole, J.O., Spera, K.F. & de Vitt, D.R. (1982). Recall and recognition as diagnostic indices of malignant memory loss in senile dementia: a bayesian analysis. Experimental Aging Research, 8, 189-193.

Brown, J. (1958). Some tests of the decay theory of immediate memory. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 10, 12-21.

Brun, A. & Englund, E. (1981). Regional pattern of degeneration in Alzheimer`s disease: neuronal loss and histopathological grading. Histopathology, 5, 549-564.

Buch, K., Riemenschneider, M., Bartenstein, P., Willoch, F., Müller, U., Schmolke, M., Nolde, T., Steinmann, C., Guder, W.G. & Kurz, A. (1998). Tau-Protein. Ein potentieller biologischer Indikator zur Früherkennung der Alzheimer-Krankheit. Nervenarzt, 69, 379-385.

Bühl, A. & Zöfel, P. (1996). SPSS für Windows. Version 6.1. (3. Auflage). Addison-Wesley: Bonn.

Burns, A., Förstl, H. & Sattel, H. (1997). Alzheimer-Demenz - Diagnose, Symptome und Verlauf. In : Förstl, H. (Hrsg.). Lehrbuch der Gerontopsychiatrie (S.263-277). Enke Verlag : Stuttgart.

Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 6, 433-440.

Buschke, H. & Fuld, P. (1974). Evaluating storage, retention and retrieval in disordered memory and learning. Neurology, 24, 1019-1025.

Butters, N., Granholm, E., Salmon, D.P., Grant, I. & Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 9, 479-497.

Calabrese, P. (1997). Klinisch-neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik. Grundlagen und Verfahren. In Markowitsch, H. J. (Hrsg.). Enzyklopädie der Psychologie. Biologische Psychologie. Band 2: Klinische Neuropsychologie (S. 1051-1113). Hogrefe: Göttingen.

Capitani, E., Della Sala, S., Logie, R.H. & Spinnler, H. (1992). Recency, primacy, and memory: reappraising and standardising the serial position curve. Kortex, 28, 315-342.

Carlesimo, G.A., Fadda, L., Bonci, A. & Caltagirone, C. (1993). Differential rates of forgetting from long-term memory in Alzheimer's and multi-infarct dementia. International Journal of Neuroscience, 73, 1-11.

Carlesimo, G.A., Fadda, S., Sabbadini, M. & Caltagirone, C. (1996): Recency effect in Alzheimer's Disease: a reappraisal. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 49A, 315-325.

Carlesimo, G.A., Mauri, M., Graceffa, A.M.S., Fadda, L., Loasses, A., Lorusso, S. & Caltagirone, C. (1998). Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients with Alzheimer's disease: evidence for discontinuity between normal and pathological aging. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 20, 14-29.

Carlesimo, G.A. & Oscar-Berman, M. (1992). Memory deficits in Alzheimer's patients: a comprehensive review. Neuropsychology Review, 3 (2), 119-169.

Carlesimo, G.A., Sabbadini, M., Fadda, L. & Caltagirone, C. (1995a). Forgetting from long-term-memory in dementia and pure amnesia : role of task, delay of assessment and aetiology of cerebral damage. Kortex, 31, 285-300.

Carlesimo, G.A., Sabbadini, M., Fadda, L. & Caltagirone, C. (1995b). Different components in word-list forgetting of pure amnesics, degenerative demented and healthy subjects. Kortex, 31, 735-745.

Christensen, H., Hadzi-Pavlovic, D. & Jacomb, P. (1991). The psychometric differentiation of dementia from normal aging: A meta-analysis. Psychological Assessment, 3, 147-155.

Christensen, H., Kopelman, M.D., Stanhope, N., Lorentz, L. & Owen, P. (1998). Rates of forgetting in Alzheimer dementia. Neuropsychologia, 36, 547-557.

Corkin, S. (1982). Some relationships between global amnesia and the memory impairments in Alzheimer`s disease. In: Corkin, S., Davis, K.L., Growdon, E., Usdin, E. & Wurtman, R.J. (Hrsg.). Alzheimer`s disease: a report of progress in research (S. 149-164). Raven Press: New York.

Craik, F.I.M. & Lockhart, R.S. (1972). Levels of processing: a framework for memory research. Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 11, 671-684.

Craik, F.I.M. & Mc Dowd, J.M. (1987). Age differences in recall and recognition. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 13, 474-479.

Crossen, J.R. & Wiens, A.N. (1994). Comparison of the Auditory-Verbal Learning Test (AVLT) and California Verbal Learning Test (CVLT) in a sample of normal subjects. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 16, 190-194.

Cullum, C.M., Filley, C.M. & Kozora, E. (1995). Episodic memory function in advanced aging and early Alzheimer`s disease. Journal of the International Neuropsychological Society, 1, 100-103.

Cummings, J.L., Vinters, H.V., Cole, G.M. & Khachaturian, Z.S. (1998). Alzheimer`s disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. Neurology, 51 (Supplement 1), 2-17.

Dannenbaum, S.E., Parkinson, S.R. & Inman, V.W. (1988) Short-term-forgetting: comparisons between patients with dementia of the Alzheimer type, depressed, and normal elderly. Cognitive Neuropsychology, 5, 213-233.

De Leon, M.J., Colomb, J. & George, A.E. (1993). The radiological prediction of Alzheimer`s disease: the atrophic hippocampal formation. American Journal of Neuroradiology, 14, 897-906.

Delis, D.C., Cullum, C.M., Butters, N., Cairns, P. & Prifitera, A. (1988a). Wechsler Memory Scale-Revised and California Verbal Learning Test: Convergence and divergence. The Clinical Neuropsychologist, 2, 188-196.

Delis, D.C., Freeland, J., Kramer, J., H. & Kaplan, E. (1988b). Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: Construct validation of the California Verbal Learning Test. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 56, 123-130.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E. & Ober, B.A. (1987). The California Verbal Learning Test - Research Edition. The Psychological Corporation: San Antonio.

Delis, D.C., Massman, P.J., Butters, N., Salmon, D.P., Cermak, L.S. & Kramer, J.H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: implications for the assessment of memory disorders. Psychological Assessment, 3, 19-26.

Deweert, B., Ergis, A.M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y. & Dubois, B. (1994). Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer`s disease. Kortex, 30, 113 - 126.

Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., Marsault, C., Agid, Y. & Dubois, B. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer`s disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 58, 590-597.

Dierks, M. & Maurer, K. (1997). Elektrische Hirnaktivität bei Morbus Alzheimer unter topographischen Gesichtspunkten. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus

Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 835-855). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Dunlosky, J. & Salthouse, T.A. (1996). A decomposition of age-related differences in multitrial free recall. Aging, Neuropsychology and Cognition, 3, 2-14.

Elwood, R.W. (1993). Clinical discriminations and neuropsychological tests: an appeal to Bayes' theorem. The Clinical Neuropsychologist, 7, 224-233.

Elwood, R.W. (1995). The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. Neuropsychology Review, 5, 173-200.

Eysenck, M.W. & Keane, M.T. (1993). Memory: structure and processes. In: Eysenck, M.W. & Keane, M.T. (Hrsg.). Cognitive psychology (3rd edition) (S. 123-155). Psychology Press: East Sussex.

Folstein, M.F., Folstein, S.E. & Mc Hugh (1975). Mini-Mental-State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research, 12, 189-198.

Förstl, H., Hentschel, F., Sattel, H., Geiger-Kabisch, C., Besthorn, C., Czech, C., Monning, U. & Beyreuther, K. (1995). Age-associated memory impairment and early Alzheimer's disease. Only time will tell the difference. Arzneimittelforschung, 45, 394-397.

Foster, J., Ainsworth, J., Faratin, P. & Shapiro, J. (1997). Implementing a mathematical model of hippocampal memory function. In: Conway, M.A. (Hrsg.). Cognitive models of memory (S.275-311). Psychology Press: East Sussex.

Gathercole, S. (1994). Neuropsychology and working memory: a review. Neuropsychology, 8, 494-505.

Gathercole, S. (1997). Models of verbal short-term memory. In: Conway, M.A. (Hrsg.). Cognitive models of memory (S. 13-45). Psychology Press: East Sussex.

Gatterer, G. (1997). Psychodiagnostische Verfahren. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 645-687). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Geiger-Kabisch, C., Sattel, H., Schreiter-Gasser, U., Besthorn, C. & Förstl, H. (1994). Präsenile und senile Alzheimer-Demenz: kognitive Leistungsprofile und Symptomprogression. Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie, 7, 211-217.

Geula, C. (1998). Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer`s disease. Hippocampus and cortical cholinergic innervation. Neurology, 51 (Supplement 1), 18-29.

Gibson, A.J. (1981). A further analysis of memory loss in dementia and depression in the elderly. British Journal of Clinical Psychology, 20, 179-185.

Giordani, B., Bolvin, M.J., Hall, A.L., Foster, N.L., Lehtinen, S.J., Bluemlein, L.A. & Berent, S. (1990). The utility and generality of Mini-Mental-State-Examination scores in Alzheimer`s disease. Neurology, 40, 1894-1896.

Glanzer, M. & Cunitz, A.R. (1966). Two storage mechanisms in free recall. Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 5, 351-360.

Glenberg, A. M. & Swanson, N.G. (1986). A temporal distinctiveness theory of recency and modality effects. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 12, 3-15.

Goldblum, M.-C., Gomez, C.-M., Dalla Barba, G., Boller, F., Deweer, B., Hahn, V. & Dubois, B. (1998). The influence of semantic and perceptual encoding on recognition memory in Alzheimer`s disease. Neuropsychologia, 36, 717-729.

Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R..P. & Rapoport, S.I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral

metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10, 576-596.

Graf, P. & Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 11, 501-518.

Granholm, E. & Butters, N. (1988). Associative encoding and retrieval in Alzheimer`s and Huntington`s disease. Brain and Cognition, 7, 335-347.

Greene, J.D.W., Baddeley, A.D. & Hodges, J.R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer`s disease: Evidence from the doors and people test. Neuropsychologia, 34, 537-551.

Greene, R.L. (1986). Sources of recency effects in free recall. Psychological Bulletin, 99, 221-228.

Grober, E. & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. Developmental Neuropsychology, 3, 13-36.

Grober, E. & Kawas, C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer`s disease. Psychology and Aging, 12, 183-188.

Grossman, M., D`Esposito, M., Hughes, E., Biassou, N., White-Devine, T. & Robinson, K. (1996). Language comprehension difficulty in Alzheimer`s disease, vascular dementia and fronto-temporal degeneration. Neurology, 47, 183-189.

Grossman, M., Robinson, K., Biassou, N., White-Devine, T. & D`Esposito, M. (1998). Semantic memory in Alzheimer`s disease: Representativeness, ontologic category, and material. Neuropsychology, 12, 34-42.

Gunzelmann, T. & Schumacher, J. (1997). Psychologische Betreuungs- und Behandlungskonzepte für Demenzkranke. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch

Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 1147-1171). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Gutzmann, H., Richert, A. & Dahlke, F. (1992). Demenz-Diagnostik: Schwierigkeiten und Fallstricke. Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie, 5, 165-178.

Ham, R.J. (1997). Clinical efficacy of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer`s disease: Case studies. Advances in Therapy, 14, 223-233.

Hampel, H. & Kötter, H.U. (1997) Liquordiagnostik. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 689-751). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Hart, R.P., Kwentus, J.A., Harkins, S.W. & Taylor, J.R. (1988). Rates of forgetting in mild Alzheimer`s dementia. Brain and Cognition, 7, 31-38.

Hart, R.P., Kwentus, J.A., Taylor, J.R. & Harkins, S.W. (1987): Rate of forgetting in dementia and depression. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 55, 101-105.

Hartje, W. (1981). Neuropsychologische Diagnose cerebraler Funktionsbeeinträchtigungen. Nervenarzt, 52, 649-654.

Hartje, W. & Sturm, W. (1997). Amnesie. In: Hartje, W. & Poeck, K. (Hrsg.). Klinische Neuropsychologie (S. 208-239). Thieme: Stuttgart.

Haupt, M., Kurz, A. & Pollmann, S. (1992). Severity of symptoms and rate of progression in Alzheimer`s disease: a comparison of cases with early and late onset. Dementia, 3, 21-24.

Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1995). Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Bearbeitung der deutschen Ausgabe). Testhandbuch (Zweite, überarbeitete Auflage). Hans Huber Verlag: Bern.

Haxby, J.V., Duara, R., Grady, C.L., Cutler, N.R. & Rapoport, S.I. (1985). Relations between neuropsychological and cerebral metabolic asymmetries in early Alzheimer`s disease. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 5, 193-200.

Herlitz, A., Adolfsson, R., Bäckman, L. & Nilsson, L.-G. (1991). Cue utilization following different forms of encoding in mildly, moderately and severely demented patients with Alzheimer`s disease. Brain and Cognition, 15, 119-130.

Herlitz, A., Hill, R.D., Fratiglioni, L. & Bäckman, L. (1995). Episodic memory and visuospatial ability in detecting and staging dementia in a community-based sample of very old adults. Journal of Gerontology, 50A, 107-113.

Herlitz, A., Small, B.J., Fratiglioni, L., Almkvist, O., Viitanen, M. & Bäckman, L. (1997). Detection of mild dementia in community surveys. Is it possible to increase the accuracy of our diagnostic instruments? Archives of Neurology, 54, 319-324.

Herlitz, A. & Viitanen, M. (1991). Semantic organization and verbal episodic memory in patients with mild and moderate Alzheimer`s disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13, 559-574.

Hodges, J.R. & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer`s disease ? Neuroanatomical and diagnostic implications. Neuropsychologia, 33, 441-459.

Hodges, J.R., Salmon, D.P. & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer`s disease: failure of access or degraded knowledge ? Neuropsychologia, 30, 301-314.

Hughes, C.P., Berg, I., Danziger, W.L., Coben, L.A. & Martin, R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. British Journal of Psychiatry, 140, 566-572.

Huppert, F.A. & Piercey, M. (1979). Normal and abnormal forgetting in organic amnesia: effect of locus of lesion. Kortex, 15, 385-390.

Hyman, B.T., Van Hoesen, G.W. & Damasio, A.R. (1990). Memory-related neural systems in Alzheimer`s disease: an anatomic study. Neurology, 40, 1721-1730.

Ilmberger, J. (1988). Münchener Verbaler Gedächtnistest (unveröffentlichte deutsche Adaptation des California Verbal Learning Test).

Incalzi, R. A., Capparella, O., Gemma, A., Marra, C. & Carbonin, P.U. (1995). Effects of aging and of Alzheimer`s disease on verbal memory. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17, 580-589.

Jacobs, D.M., Sano, M., Dooneief, G., Marder, K., Bell, K.L. & Stern, Y. (1995). Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer`s disease. Neurology, 45, 957-962.

James, W. (1890). Principles of psychology. Holt: New York.

Janowsky, J.S., Carper, R.A. & Kaye, J.A. (1996). Assymetrical memory decline in normal aging and dementia. Neuropsychologia, 34, 527-535.

Katz, S. (1983). Assessing selfmaintenance: activities of daily living, mobility and intrumental activities of daily living. Journal of the American Geriatrics Society, 31, 721-727.

Katzman, R. & Kawas, C. (1994). The epidemiology of dementia and Alzheimer`s disease. In: Terry, R.D., Katzman, R. & Bick, K.L. (Hrsg.). Alzheimer`s Disease (S. 105-120). Raven Press: New York.

Kessler, J., Denzler, P & Markowitsch, H.J. (1988). Demenz-Test. Beltz Test GmbH: Weinheim.

Kessler, J., Markowitsch, H.J. & Denzler, P. (1990). Mini-Mental-Status-Test. Beltz Test GmbH: Weinheim.

Köhler, S. (1994). Quantitative characterization of verbal learning deficits in patients with Alzheimer`s disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 16, 749-753.

Köhler, S., Black, S.E., Sinden, M., Szekely, C., Kidron, D., Parker, J.L., Foster, J.K., Moscovitch, M., Winocur, G., Szalai, J.P. & Bronskill, M.J. (1998). Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer`s disease. Neuropsychologia, 36, 901-914.

Köhler, S., Niemann, H., Sturm, W. & Willmes, K. Der California Verbal Learning Test, deutsche Fassung, Testmaterial (unveröffentlicht).

Kopelman, M.D. (1985a). Multiple memory deficits in Alzheimer-type dementia: Implications for pharmacotherapy. Psychological Medicine, 15, 527-541.

Kopelman, M.D. (1985b). Rates of forgetting in Alzheimer-type dementia and Korsakoff`s syndrome. Neuropsychologia, 23, 623-638.

Knapp, M.J., Knopman, D.S., Solomon, P.R., Pendlebury, W.W., Davis, C.S. & Gracon, S.I. (1994). A controlled trial of Tacrine in Alzheimer`s disease. JAMA, 268, 2523-2529.

Kramer, J.H., Delis, D.C., Blusewicz, M.J., Brandt, J., Ober, B.A. & Strauss, M. (1988). Verbal memory errors in Alzheimer`s and Huntington`s dementias. Developmental Neuropsychology, 4, 1-15.

Kramer, J.H., Levin, B.E., Brandt, J. & Delis, D.C. (1989). Differentiation of Alzheimer`s, Huntington`s and Parkinson`s disease patients on the basis of verbal learning characteristics. Neuropsychology, 3, 111-120.

Kukull, W.A., Larson, E.B., Teri, L., Bowen, J., Mc Cormick, W. & Pfanschmidt, M.L. (1994). The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. Journal of Clinical Epidemiology, 47, 1061-1067.

Kurz, A. (1995). Alzheimer-Patienten erkennen und behandeln. Reihe Psychiatrie/Neurologie. Aktuelles Wissen Hoechst: Frankfurt.

Kurz, A. (1997). Klinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 617-643). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Kurz, A., Haupt, M., Pollmann, S. & Romero, B. (1992). Alzheimer`s disease: is there evidence of phenomenological subtypes ? Dementia, 3, 320-327.

Kurz, A., Haupt, M., Romero, B., Busch, R. & Lauter, H. (1998). The pace and pattern of Alzheimer`s disease: findings from the Munich longitudinal study. Poster presentation at the Aging 2000 Joint Meeting, Munich, September 13-18, 1998. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 248, (Supplement 1), 43 (abstract).

Larabee, G. J., Youngjohn, J.R., Sudilovsky, A. & Crook, T.H., III. (1993). Accelerated forgetting in Alzheimer-type dementia. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 15, 701-712.

Lawton, M.P. & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist, 9, 179-186.

Le Moal, S., Reymann, J.M., Thomas, V., Cattenez, C., Lieury, A. & Allain, H. (1997). Effect of normal aging and of Alzheimer`s on episodic memory. Dementia, 8, 281-287.

Lezak, M.D. (1995). Neuropsychological Assessment (3rd Edition). Oxford University Press: New York.

Lines, C.R., Dawson, C., Preston, G.C., Reich, S, Foster, C. & Traub, M. (1991). Memory and attention in patients with senile dementia of the Alzheimer type and in normal elderly subjects. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13, 691- 702

Linn, R.T., Wolf, P.A., Bachman, D.L., Knoefel, J.E., Cobb, J.L., Belanger, A.J., Kaplan, E.F. & D'Agostino, R.B. (1995). The 'preclinical phase' of probable Alzheimer's disease. A 13-year prospective study of the Framingham cohort. Archives of Neurology, *52*, 485-490.

Locasio, J.J., Growdon, J.H. & Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging and tracking Alzheimer's disease. Archives of Neurology, *52*, 1087-1099.

Mann, D., Yakes, P. & Mareyniak, B. (1984). A comparison of changes in the nucleus basalis and nucleus coeruleus in Alzheimer's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, *47*, 201-203.

Marcus, R., Peritz, E. & Gabriel, K.R. (1976). On closed testing procedures with special reference to ordererd analysis of variance. Biometrika, *63*, 655-660.

Markowitsch, H.J. (1997). Neuropsychologie des Gedächtnisses. In : Förstl, H. (Hrsg.). Lehrbuch der Gerontopsychiatrie (S.71-83). Enke Verlag : Stuttgart.

Markowitsch, H.J., von Cramon, D.J. & Schuri, U. (1993). Mnestic performance profile of a bilateral diencephalic infarct patient with preserved intelligence and severe amnestic disturbances. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *15*, 627-652.

Martin, A., Brouwers, P., Cox, C. & Fedio, P. (1985). On the nature of the verbal memory deficit in Alzheimer's disease. Brain and Language, *25*, 323-341.

Massman, P., Delis, D.C. & Butters, N. (1993). Does impaired primacy recall equal impaired long-term storage ? Serial position effects in Huntington's disease and Alzheimer's disease. Developmental Neuropsychology, *9*, 1-15.

Masur, D.M., Fuld, P.A., Blau, A.D., Crystal, H. & Aronson, M.K. (1990). Predicting dementia with the selective reminding test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, *12*, 529-538.

Masur, D.M., Sliwinski, M., Lipton, R.B., Blau, A.D. & Crystal, H.A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. Neurology, *44*, 1427-1432.

Matthews, D.E. & Farewell, V.T. (1996). Using and understanding medical statistics (3rd, revised edition). Karger: Basel.

Mc Khann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer`s disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer`s disease. Neurology, *34*, 939-944.

Miller, E. (1971). On the nature of the memory disorder in presenile dementia. Neuropsychologia, *9*, 75-81.

Miller, E. (1973). Short- and long-term memory in patients with presenile dementia (Alzheimer`s disease). Psychological Medicine, *3*, 221-224.

Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. Psychological Review, *63*, 81-97.

Mittelman, M.S., Ferris, S.H., Shulman, E., Steinberg, G. & Levin, B. (1996). A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer`s disease. A controlled trial. JAMA, *276*, 1725-1731.

Monsch, A.U., Foldi, N.S., Ermini-Fünfschilling, D.E., Berres, M., Taylor, K.I., Seifritz, E., Stähelin, H.B. & Spiegel, R. (1995). Improving the diagnostic accuracy of the Mini-Mental State Examination. Acta Neurologica Scandinavica, *92*, 145-150.

Morris, J.C., Cyrus, P.A., Orazem, J., Mas, J., Bieber, F., Ruzicka, B.B. & Gulanski, B. (1998). Metrifonate benefits cognitive, behavioral and global function in patients with Alzheimer`s disease. Neurology, *50*, 1222-1230.

Morris, J.C., Heymann, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., Clark, C. & the CERAD investigators (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer`s Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer`s disease. Neurology, 39, 1159-1165.

Morris, R.G. (1984). Dementia and the functioning of the articulatory loop system. Cognitive Neuropsychology, 1, 143-157.

Morris, R.G. (1986). Short-term forgetting in senile dementia of the Alzheimer type. Cognitive Neuropsychology, 3, 77-97.

Morris, R.G. (1994a). Recent developments in the neuropsychology of dementia. International Review of Psychiatry, 6, 85-107.

Morris, R.G. (1994b). Working memory in Alzheimer-type dementia. Neuropsychology, 8, 544-554.

Morris, R.G. & Baddeley, A.D. (1988). Primary and working memory functioning in Alzheimer-type dementia. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10, 279-296.

Morris, R.G. & Kopelman, M.D. (1986). The memory deficits in Alzheimer-type dementia: a review. The Quarterly Journal of Experimental Psychology, 38 A, 575-602.

Moss, M.B., Albert, M.S., Butters, N. & Payne, M. (1986). Differential patterns of memory loss among patients with Alzheimer`s disease, Huntington`s disease and alcoholic Korsakoff`s syndrome. Archives of Neurology, 43, 239-246.

Murdock, B.B. Jr. (1962). The serial position effect in free recall. Journal of Experimental Psychology, 64, 482-488.

Nebes, R.D., Martin, D. & Horn, L.C. (1984). Sparing of semantic memory in Alzheimer`s disease. Journal of Abnormal Psychology, 93, 321-330.

Nebes, R.D. & Brady, C.B. (1990). Preserved organization of semantic attributes in Alzheimer's disease. Psychology and Aging, 5, 574-579.

Nebes, R.D. & Halligan (1998). Alzheimer's disease does not selectively impair decisions about word meaning. Aging, Neuropsychology and Cognition, 5, 56-62.

Nyth, A.L., Gottfries, C.-G., Blennow, K., Brdne, G. & Wallin, A. (1991). Heterogeneity of the course of Alzheimer's disease: a differentiation of subgroups. Dementia, 2, 18-24.

Ober, B.A., Dronkers, N.F., Koss, E., Delis, D.C. & Friedland, R.P. (1986). Retrieval from semantic memory in Alzheimer-type dementia. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 8, 75-92.

Ober, B.A., Koss, E., Friedland, R.P. & Delis, D.C. (1985). Processes of verbal memory failure in Alzheimer-type dementia. Brain and Cognition, 4, 90-103.

Oswald, W.D. & Fleischmann, U.M. (1995). Nürnberger-Alters-Inventar (NAI). 3.Auflage. Hogrefe: Göttingen.

Paolo, A.M, Tröster, A.I. & Ryan, J.J. (1997). California Verbal Learning Test: normative data for the elderly. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 19, 220-234.

Parkinson, S.R., Lindholm, J.M. & Inman, V.W. (1982). An analysis of age differences in immediate recall. Journal of Gerontology, 37, 425-431.

Parlato, V., Carlomagno, S., Merla, F. & Bonavita, V. (1989). Patterns of verbal memory impairment in dementia. Acta Neurologica Napolitana, 343-351.

Pepin, E.P. & Eslinger, P.J. (1989). Verbal memory decline in Alzheimer's disease: a multiple-processes deficit. Neurology, 39, 1477-1482.

Petersen, R.C. (1995). Normal aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. The Neurologist, 1, 326-344.

Petersen, R.C., Smith, G., Ivnik, R.J., Kokmen, E. & Tangalos, E.G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. Neurology, 44, 867-872.

Petersen, R.C., Smith, G., Kokmen, E., Ivnik, R.J. & Tangalos, E.G. (1992). Memory function in normal aging. Neurology, 42, 396-401.

Peterson, L.R. & Peterson, M.J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. Journal of Experimental Psychology, 58, 193-198.

Petri, H.L. & Mishkin, M. (1994). Behaviorism, cognitivism and the neuropsychology of human memory. American Scientist, 82, 30-37.

Pollmann, S., Haupt, M., Romero, B. & Kurz, A. (1993). Is impaired recall in dementia of the Alzheimer type a consequence of a contextual retrieval deficit? Dementia, 4, 102-108.

Poon, L.W. (1985). Differences in human memory with ageing: nature, causes and clinical implications. In: Birren, J. & Schaie, K.D. (Hrsg.). Handbook of the psychology of ageing. (S.427-462) Van Nostrand Rheinhold: New York.

Price, B.H., Gurvit, H., Weintraub, S., Geula, C., Leimkuhler, E. & Mesulam, M. (1993). Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. Archives of Neurology, 50, 931-937.

Randolph, C., Gold, J.M., Kozora, E., Cullum, C.M., Hermann, B.P. & Wyler, A.R. (1994). Estimating memory function: disparity of Wechsler Memory Scale-Revised and California Verbal Learning Test in clinical and normal samples. The Clinical Neuropsychologist, 8, 99-108.

Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J. & de Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale (GDS): an instrument for the assessment of primary degenerative dementia. American Journal of Psychiatry, 139, 1135-1139.

Rey, A. (1958). Memorisation d'une serie de 15 mots en 5 repetitions. In: A. Rey (Hrsg.). L'examen clinique en psychologie. Presses Universitaires de France: Paris.

Riemenschneider, M.; Buch, K., Schmolke, M., Kurz, A. & Guder, W.G. (1996). Cerebrospinal protein tau is elevated in early Alzheimer's disease. Neuroscience Letter, 212, 209-211.

Rocca, W.A., Hofman, A., Brayne, C., Breteler, M.M., Clarke, M., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Engedal, K., Hagnell, O. & Heeren, T.J. (1991). Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. Annals of Neurology, 30, 381-390.

Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., Friedhoff, L.T. & the Donezepil Study Group (1998). A 24-week double-blind, placebo-controlled trial of donezepil in patients with Alzheimer's disease. Neurology, 50, 136-145.

Romero, B. (1997). Selbst-Erhaltungs-Therapie (SET): Betreuungsprinzipien, psychotherapeutische Interventionen und Bewahrung des Selbstwissens bei Alzheimer-Kranken. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 1209-1251). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Romero, B., Landgrebe, A. & Wenz, M. (1998). Anwendung des CVLT beim Früherkennen der Alzheimer-Krankheit. Poster auf der 12. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie vom 13. bis 16.11. 1997 in Bad Wildungen. Zeitschrift für Neuropsychologie, 9 (1), 79 (abstract).

Rosen, W.G., Mohs, R.C. & Davis, K.L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. American Journal of Psychiatry, 141, 1356-1364.

Roth, M., Huppert, F.A., Tym, E. & Mountjoy, C.Q. (1988). CAMDEX - The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly. University Press: Cambridge.

Salthouse, T. A. (1980). Age and memory: strategies for localizing the loss. In: Poon, L.D., Fozard, J.L., Cermak, L.S., Arenberg, D. & Thompson, L.W. (Hrsg.). New directions in memory and ageing: proceedings of the George A. Talland memorial conference. Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, NJ..

Salthouse, T.A. (1994). The aging of working memory. Neuropsychology, 8, 535-543.

Salthouse, T.A. & Coon, V.E. (1993). Influence of task-specific processing speed on age differences in memory. Journal of Gerontology, 48, 245-255.

Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R. & Alberts, M.J. (1993). Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology, 43, 1467-1472.

Schaie, K.W. (1988). Variability in cognitive function in elderly: implications for societal participation. In: Woodhead, A.D., Bender, M.A. & Leonhard, R.C. (Hrsg.). Phenotypic variation in populations. (S.191-211). Plenum Press: New York.

Schear, J. M. & Craft, R.B. (1989). Examination of the concurrent validity of the California Verbal Learning Test. The Clinical Neuropsychologist, 3, 162-168.

Scoville, W.B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 20, 11-21.

Shallice, T. & Warrington, E.K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. Quarterly Journal of Experimental Psychology, 22, 261-273.

Shanks, D.R. (1997). Representation of categories and concepts in memory. In: Conway, M.A. (Hrsg.). Cognitive models of memory (S. 111-146). Psychology Press: East Sussex.

Shimamura, A.P., Berry, J.M., Mangels, J.A. & Rusting, C.L. (1995). Memory and cognitive ability in university professors. Evidence for successful aging. Psychological Science, 6, 271-277.

Simon, E., Leach, L., Winocur, G. & Moscovitch, M. (1994). Intact primary memory in mild to moderate Alzheimer`s disease: Indices from the California Verbal Learning Test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 16, 414-422.

Small, B.J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O. & Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer`s disease: a prospective longitudinal study. Neuropsychology, 11, 413-420.

Solomon, P.R., Hirschhoff, A., Kelly, B., Rehlín, M., Brush, M., De Veaux, R.D. & Pendlebury, W.W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer`s disease. Archives of Neurology, 55, 349-355.

Spinnler, H. & Della Sala, S. (1988). The role of clinical neuropsychology in the neurological diagnosis of Alzheimer`s disease. Journal of Neurology, 235, 258-271.

Spinnler, H., Della Sala, S., Bandera, R. & Baddeley, A.D. (1988). Dementia, ageing and the structure of human memory. Cognitive Neuropsychology, 5, 193-211.

Squire, L.R., Knowlton, B. & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. Annual Review of Psychology, 44, 453-495.

Squire, L. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys and humans. Psychological Review, 99, 195-231.

Storandt, M., Botwinick, J., Danziger, W.I., Berg, L. & Hughes, C.P. (1984). Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. Archives of Neurology, 41, 497-499.

Storandt, M. & Hill, R.D. (1989). Very mild senile dementia of the Alzheimer type.

II. Psychometric test performance. Archives of Neurology, 46, 383-386.

Sturm, W. (1997). Neuropsychologische Diagnostik. Aufgaben und Untersuchungsverfahren. In: Hartje, W. & Poeck, K. (Hrsg.). Klinische Neuropsychologie (S. 59-73). Thieme: Stuttgart.

Sullivan, E, Corkin, S. & Growdon, J.H. (1986). Verbal and nonverbal short-term-memory in patients with Alzheimer`s disease and in healthy elderly subjects. Developmental Neuropsychology, 2, 387-400.

Ströhle, A., Richert, A. & Gutzmann, H. (1996). Der Münchner Verbale Gedächtnistest (MVG) in der Demenzfrüherkennung. Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie, 9, 55-64.

Tierney, M.C., Nores, A., Snow, W.G., Fisher, R.H., Zorzitto, M.L. & Reid, D.W. (1994). Use of the Rey Auditory Verbal Learning Test in differentiating normal aging from Alzheimer`s and Parkinson`s dementia. Psychological Assessment, 6, 129-134.

Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, M.B., Nadon, G., Dunn, E. & St. George-Hyslop, P.H. (1996). Prediction of probable Alzheimer`s disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. Neurology, 46, 661-665.

Tombaugh, T.N. & Mc Intyre, N.J. (1992). The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. Journal of the American Geriatrics Society, 40, 922-935.

Tröster, A.I., Butters, N., Salmon. D.P., Cullum, C.M., Jacobs, D., Brandt, J. & White, R.F. (1993). The diagnostic utility of saving scores: differentiating Alzheimer`s and Huntington`s diseases with the Logical Memory and Visual Reproduction Tests. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 15, 773-788.

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In: Tulving E. & Donaldson, W. (Hrsg.). Organization of memory (S.381-403). Academic Press: London.

Tulving, E. & Colotla, V.A. (1970). Free recall of trilingual lists. Cognitive Psychology, 1, 86-98.

Tulving, E. & Patterson, R. D. (1968). Functional units and retrieval processes in free recall. Journal of Experimental Psychology, 77, 239-248.

Tuokko, H., Vernon-Wilkinson, R., Weir, J. & Beattie, B.L. (1991). Cued recall and early identification of dementia. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13, 871-879.

Tzeng, O.J.L. (1973). Positive recency effects in delayed free recall. Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior, 12, 436-439.

Ulrich, J. (1985). Alzheimer changes in nondemented patients younger than sixty-five: possible early stages of Alzheimer`s disease and senile dementia of the Alzheimer-type. Annals of Neurology 17, 273-277.

Ulrich, R., Stapf, K.-H. & Giray, M. (1996). Faktoren und Prozesse des Einprägens und Erinnerns. In: Albertz, D. & Stapf, K.-H. (Hrsg.). Enzyklopädie der Psychologie. Serie II Kognition. Band 4 Gedächtnis (S.95-179). Hogrefe: Göttingen.

Vanderploeg, R.D., Schinka, J.A. & Retzlaff, P. (1994). Relationship between measures of auditory verbal learning and executive functioning. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 16, 243-252.

Watkins, M.J. (1974). Concept and measurement of primary memory. Psychological Bulletin, 81, 695-711.

Waugh, N.C. & Norman, D.A. (1965). Primary memory. Psychological Review, 72 (2), 89-104.

Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. Journal of Psychology, 19, 87-95.

Wechsler, D. (1987). Wechsler Memory Scale-Revised. The Psychological Corporation: San Antonio.

Weingartner, H., Kaye, W., Smallberg, S.A., Ebert, M.H., Gillin, J.C. & Sitaram, N. (1981). Memory failures in progressive idiopathic dementia. Journal of Abnormal Psychology, 90, 187-196.

Weis, S. (1997a). Die normale Alterung des Gehirns. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 75-161). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Weis, S. (1997b). Neuropathologie des Morbus Alzheimer. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 163-295). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Weis, S. (1997c). Pathogenese: Hypothesen-Trends-Spekulationen. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 529-614). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Weis, S. (1997d). Zusammenhang der neuropsychologischen und neuropathologischen Veränderungen. In: Weis, S. & Weber, G. (Hrsg.). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie (S. 1007-1045). Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Weis, S. & Weber, G. (1997). Handbuch Morbus Alzheimer. Neurobiologie, Diagnose, Therapie. Beltz Psychologie Verlags Union: Weinheim.

Welsh, K.A., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R. & Heyman, A. (1991). Detection of abnormal memory decline in Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. Archives of Neurology, 48, 278-281.

Welsh, K.A., Butters, N., Hughes, J., Mohs, R. & Heyman, A. (1992). 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 (CERAD). Archives of Neurology, 49, 448-452.

Weltgesundheitsorganisation (1993). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien (2.Auflage). Herausgegeben von Dilling, H., Mopmbour, W. & Schmidt, M.H.. Huber Verlag: Bern.

Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W., Coyle, J.T. & De Long, M.R. (1981). Alzheimer`s disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Annals of Neurology, 10, 122-126.

Wiens, A.N., Tindall, A.G. & Crossen, J.R. (1994). California Verbal Learning Test: a normative data study. The Clinical Neuropsychologist, 8, 75-90.

Wilson, R.S., Bacon, L.D., Fox, J.H. & Kaszniak, A.W. (1983). Primary memory and secondary memory in dementia of the Alzheimer-type. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 5, 337-344.

Wilson, R.S., Sullivan, M., de Toledo-Morrell, L., Stebbins, G.T., Bennett, D.A. & Morrell, F. (1996). Association of memory and cognition in Alzheimer`s disease with volumetric estimates of temporal lobe structures. Neuropsychology, 10, 459-463.

Yamada, M. & Mehrain, P. (1968). Verteilungsmuster der senilen Veränderungen im Gehirn. die Beteiligung des limbischen Systems bei hirnatrophischen Prozessen des Seniums und bei Morbus Alzheimer. Arch Psych 211, 308-324.

Zerfass, R., Daniel, S. & Förstl, H. (1997). Grundzüge des diagnostischen Vorgehens bei Demenzverdacht. In: Förstl, H. (Hrsg.). Lehrbuch der Gerontopsychiatrie (S.253-262). Enke Verlag : Stuttgart.

Zihl, J. (1996). Der Beitrag der Neuropsychologie zur Psychiatrie. Fortschritte Neurologie Psychiatrie, 64, 403-417.

Zola-Morgan, S. & Squire, L.R. (1993) Neuroanatomy of memory. Annual Review of Neuroscience, 16, 547-563.

Anhang

kann aus rechtlichen Gründen hier nicht gezeigt werden.