Aus der Klinik für Gerontopsychiatrie am Klinikum Hellersdorf,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Telemetrische Erfassung von Verhaltensstörungen bei schwerer Demenz: Validierung und Anwendung

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Armin Rapp

aus Bardenberg

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. H. Gutzmann
2. Prof. Dr. med. T. Wetterling
3. Prof. Dr. med. G. Adler

Datum der Promotion: .....30.3.2006.....

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie den Patienten und ihren Angehörigen, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ich hoffe, dass die gewonnenen Erkenntnisse hilfreich sein mögen, die Situation, die pflegende Angehörige schwer dementer Patienten erleben, etwas zu erleichtern, so dass mehr Raum und Zeit für positive Momente zwischen Angehörigen und Patienten entstehen.

Herrn PD Dr. Gutzmann danke ich für seine Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit. Ohne seine Kreativität, seine intellektuelle Grundhaltung, seine konstruktive Kritik und Hilfe wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Meinen klinischen Lehrern, Marshal Folstein, Hans Gutzmann und Anna Richert danke ich dafür, dass sie mein Interesse und meinen Enthusiasmus für Fragestellungen der Gerontopsychiatrie genährt haben, ohne mich vergessen zu lassen, dass sinnvolle Forschung klinische Kompetenz und Engagement voraussetzt. Den Gutachtern im Promotionsausschuss danke ich fuer ihre Zeit und ihr Interesse an dieser Arbeit.

Der Ablauf dieser Studie und die zeitreihenanalytische Auswertung wären ohne Hilfe aus zwei Richtungen nicht möglich gewesen. So danke ich einerseits dem Pflegepersonal der Gerontopsychiatrischen Klinik im Klinikum Hellersdorf für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung, und andererseits Dr. Ralf Krampe vom Max-Planck-Institut für Bildungsforschung dafür, dass er mir die Grundlagen und Feinheiten der Zeitreihenanalyse zwischen mehreren Tassen Kaffee beigebracht hat.

Meinen Eltern danke ich für die Untersützung in den langen Jahren, in denen meine Neugierde mein Interesse an finanzieller Unabhängigkeit überwog. Nina danke ich für ihre Liebe und ihre Art, mein wissenschaftliches Interesse zu unterstützen, ihre hilfreiche Kritik, und ihre Persistenz, mich daran zu erinnern, dass es noch andere Dinge im Leben gibt als die Wissenschaft.

Abstract

Zu Verhaltensstörungen bei Demenz zählen psychomotorische Unruhe und Agitiertheit, aber auch spezifische motorische Phänomene, wie etwa repetitive Handlungen im Sinne einer motorischen Abulie (das wiederholte Umherräumen von Gegenständen), und das ziellose, andauernde Umherlaufen (im Englischen als "Wandering" bezeichnet). Diese Phänomene sind deshalb von zentraler klinischer Bedeutung, da sie häufig der primäre Anlass für eine Institutionalisierung des Patienten sind.

Zur Beurteilung solcher Phänomene liegen eine Anzahl standardisierter Beobachtungsbögen vor. Problematisch sind diese Skalen im Hinblick auf ihre Reliabilität bei der Anwendung durch Angehörige und Pflegende. Wir schlagen daher die aktometrische Darstellung von motorischer Aktivität, wie sie etwa aus der Schlafforschung bekannt ist, vor. In dieser Dissertation wurde zunächst die Reliabilität und konkurrente Validität der Messung von motorischer Unruhe bei Demenz mittels eines aktometrischen Gerätes untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die aktometrische Messung von Verhaltensstörungen eine valide und reliable Methode auch bei schwerer Demenz darstellt.

Weiterhin haben Studien circadianer motorischer Aktivität gezeigt, dass motorische Verhaltensweisen eng mit Störungen der Tag-Nacht-Rhythmizität bei Demenz verknüpft sind. Die circadiane Rhythmik wird in diesem Zusammenhang als Resultat der Interaktion zwischen circadianen Schrittmachermodulen im suprachiasmatischen Nukleus und externen Modulatoren der Rhythmizität gesehen. Bei der Demenz vom Alzheimer-Typ ist bekannt, dass es im Verlauf zu einer Degeneration des suprachiasmatischen Nukleus kommt, während dies bei der vaskulären Demenz nicht der Fall ist. Unterschiede im Zusammenhang von motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik sind aber zwischen der Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulären Demenzen bisher kaum untersucht worden.

Im zweiten Teils dieser Arbeit wurde unter quasiexperimenteller Kontrolle von

Modulatoren der circadianen Rhythmizität Unterschiede der circadianen Rhythmik zwischen vaskulärer Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und bei Patienten mit vaskulärer Demenz in Abhängigkeit von der motorischen Aktivität zu einer charakteristischen Phasenverschiebung der circadianen Rhythmik kommt. Dieser Zusammenhang ist jedoch bei Alzheimer-Demenz, bei der von einer neurobiologischen Störung des suprachiasmatischen Nukleus ausgegangen werden kann, stärker ausgeprägt. Dieses Befundmuster unterstützt theoretische Modelle der circadianen Rhythmik und ihrer Störung bei Demenz und legt nahe, dass der suprachiasmatischen Nukleus bei Demenz vom Alzheimer-Typ eine zentrale Rolle bei der circadianen Regulation des Verhaltens einnimmt.

Abstract

Behavioural signs and symptoms in dementia comprise psychomotor restlessness and agitation, but also more specific motor phenomena, such as Wandering or cognitive abulia (i.e., the repetitive moving of objects). These phenomena are of central clinical significance since they are common in the course of a dementing illness, are among the most persistent symptoms in dementia, and often lead to hospitalisation.

There are a number of standardised rating scales available for the assessment of motor phenomena in dementia. However, there is no objective method of assessing these symptoms. In addition, the reliability of these scales, especially when used by caregivers from within families, has been questioned. In order to overcome this flaw, we propose the use of an actometric device for assessing behaviour motor symptoms in dementia. In the first part of this dissertation, we assessed the reliability and the concurrent validity of an actometric device against two behavioural scales. Results show satisfactory validity and good reliability of this method.

Several studies have suggested a connection between behaviour disturbances, such as walking, cognitive abulia, and repetitive mannerisms, with circadian rhythm disturbances in dementia patients. Specifically, it has been argued that an increase in behaviours associated with some degree of motor activity might in turn lead to an increase in circadian rhythm disturbances. Empirical work, however, has shown underlying brain pathology to be a major cause of these symptoms. Structural changes in the suprachiasmatic nucleus (SCN), proposed as the circadian pacemaker, have been related to circadian rhythm disturbances in patients with Alzheimer's disease and other degenerative dementias. Comparative studies of the relation between motor activity levels and circadian rhythm in Alzheimer's disease versus vascular dementias, however, have been sparse.

In the second part of this dissertation, we reanalysed data from our validation study,

investigating whether the pattern of circadian rhythm disturbances is different in patients suffering from Alzheimer disease and patients suffering from vascular dementia, controlling experimentally for the severity of behaviour disturbances. With regards to circadian motor activity, we found increased nocturnal activity and fragmentation of diurnal rhythm in both groups. In patients showing an equal severity of behaviour disturbances, the phase-delay of the rest-activity rhythm was delayed in patients with Alzheimer disease as compared to patients with vascular dementia. These findings suggest that, in Alzheimer disease, structural changes in the SCN might induce disturbance in the circadian pacemaker, leading to a phase shift in the circadian rhythm. The differential pattern of rhythm disturbance found in this study could be indicative of different processes involved in sleep disorders in the dementias.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
1.1	Verhaltensstörungen bei schwerer und mittelschwerer Demenz	14
1.2	Bisheriger Stand der Forschung zur Erfassung von Verhaltensstörungen	20
1.3	Verhaltensstörungen und circadiane Rhythmik	23
2	Zielsetzung und Fragestellung	27
2.1	Validität der Erfassung motorischer Aktivität mittels eines aktometrischen Gerätes	27
2.2	Zusammenhang zwischen spezifischen neurobiologischen Charakteristika und Störungen der circadianen Rhythmik bei Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulärer Demenz	28
2.3	Fragestellung	28
3	Material und Methoden	30
3.1	Aktometrische Erfassung von Aktivitätsmustern	30
3.2	Erfassung von motorischer Aktivität durch Beobachtungsbögen	34
3.3	Patienten	37
3.4	Messgeräte	38
3.5	Beobachtungsbögen	40
3.6	Untersuchungsablauf	41
3.7	Datenanalyse	41

4	Ergebnisse	43
4.1	Deskriptive Ergebnisse	43
4.2	Reliabilität der behavioralen Messung von Verhaltensstörungen	48
4.3	Reliabilität der aktometrischen Messung von Verhaltensstörungen	48
4.4	Validität der aktometrischen Messung	49
4.5	Verlaufsergebnisse	53
4.6	Circadiane Rhythmizität	56
4.7	Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik	60
5	Diskussion	62
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	62
5.2	Limitierungen der erhobenen Befunde	64
5.3	Interpretation der Befunde	68
5.4	Fazit und Ausblick	73
6	Zusammenfassung	74
7	Glossar	77
8	Literaturverzeichnis	79

1 Einleitung

Ein dementieller Prozeß stellt sich, als Folge einer Krankheit des Gehirns, klinisch als Beeinträchtigung verschiedener kognitiver und nichtkognitiver Funktionen dar. Für die Diagnose einer Demenz verlangen Klassifikationssysteme wie die ICD-10 und das DSM-IV eine Störung des Gedächtnisses sowie mindestens einer weiteren kognitiven Funktion, z.B. der Orientierung, der Sprache, der Lernfähigkeit, der Praxie, des Denkvermögens oder der exekutiven Funktionen, die insgesamt zu einer Einschränkung in den persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens führen (WHO, 1995, American Psychiatric Organization, 1999). Dabei ist insbesondere der Prozeßcharakter einer Demenz zu beachten, der sich spezifisch durch den Beginn, die Geschwindigkeit der Progression sowie den Grad der Beeinträchtigung kognitiver und nichtkognitiver Funktionen zu einem Zeitpunkt innerhalb des Prozesses charakterisieren läßt.

Aktuell ist davon auszugehen, dass der Anteil von Patienten mit ausgeprägteren Demenzen an der Bevölkerung in Deutschland bei den 60-64-jährigen knapp unter 1% liegt und sich nach jeweils etwa 5 Altersjahren verdoppelt. Bei fast einem Viertel der 85- 89-Jährigen liegt eine Demenz vor, bei den über 90-Jährigen beträgt der Anteil schon ein Drittel. Gerade die Höchstaltrigen verzeichnen von allen Altersgruppen die höchsten Zuwachsraten. Insgesamt beträgt die mittlere Prävalenzrate für demenzielle Erkrankungen in der über 65-jährigen Bevölkerung 7,2%. In Deutschland leiden nach konservativen Schätzungen derzeit etwa 650.000 Patienten an einer Alzheimer-Demenz (Bickel H, 2002). Die Prävalenz steigt vom 40. zum 95. Lebensjahr steil an, wobei sie in der Gruppe der 60-64jährigen erst Anteile von 0,3-1,0%, in der Gruppe der über 95jährigen aber 42,0-68,0% ausmacht. Aufgrund uneinheitlicher Diagnosekriterien und der hohen Zahl von Mischformen schwanken die Angaben zur Prävalenz der vaskulären Demenz stark. Sie scheint jedoch in Europa und den Vereinigten Staaten die zweithäufigste Form der dementiellen Erkrankungen zu sein. Studien, die engen diagnostischen Kriterien

folgen, geben den Anteil der vaskulären Demenz mit 15-20% an der Gesamtzahl demenzieller Erkrankungen an.

Die Demenz vom Alzheimer-Typ wurde zu Beginn des vorigen Jahrhunderts als eine klinisch-pathologische Entität beschrieben, bei der es zu einer irreversiblen, progressiven Störung höherer kognitiver Funktionen auf dem Boden einer Hirnerkrankung kommt, die durch das massive Auftreten neuritischer Plaques und neurofibrillärer Bündel gekennzeichnet ist (Alzheimer, 1907). Zu den charakteristischen Veränderungen des Gehirns zählen ein Untergang von Neuronen, betont im Hippocampus, dem Locus coerulus, temporoparietalen und frontobasalem Cortex. Auf Neurotransmitterebene kommt es zu einer Reduktion der Acetylcholins, insbesondere in den Kerngebieten des Nucleus basalis Meynert. In den letzten Jahren sind eine Reihe von genetischen Risikofaktoren sowie zellularpathologischen Mechanismen beschrieben worden, die für mögliche Ätiologien und therapeutische Ansätze eine entscheidende Bedeutung haben könnten.

Die Diagnose einer vaskulären Demenz verlangt das Vorliegen einer fokalen neurologischen Symptomatik und den Nachweis ischämischer Läsionen in bildgebenden Verfahren (Roman et al., 1994). Zu den Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenz gehört auch ein nachzuweisender zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn oder einer signifikanten Progression der zerebrovaskulären Erkrankung und dem Beginn des dementiellen Syndroms. Eine zerebrovaskuläre Erkrankung im Alter kann aber auch, da es sich bei beiden um häufige Erkrankungen handelt, in Verbindung mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ (Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al., 1997) auftretent. Für diese Kombination einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit zerebrovaskulären Erkrankungen wurde der Terminus der „Mixed dementia“ geprägt.

Obgleich dementielle Erkrankungsprozesse initial primär durch Defizite in der Kognition charakterisiert sind, kommt es doch im Verlauf und in Abhängigkeit von Veränderungen des neurobiologischen Korrelats zu wesentlich vielfältigeren Störungen. Sie umfassen Bereiche des Erlebens und Verhaltens, die bereits Alois

Alzheimer bei Auguste D. (Alzheimer, 1907) als auffällig beschrieben hatte. Nachdem im deutschen Sprachraum erste detaillierte Beschreibungen, die bereits den Aspekt der Interdependenz solcher Störungen berührt hatten, publiziert worden waren (z.B. Gutzmann und Kühl, 1992), wurden im angloamerikanischen Sprachraum erst in den letzten Jahren die nichtkognitiven Störungen bei Demenzen als "Behavioral and Psychological Signs and Symptoms in Dementia" (BPSSD) als die Krankheit wesentlich prägende Symptome wiederentdeckt (Finkel, 1996). Diese Störungen dauern im Krankheitsprozess lange an und sind der häufigste Grund für die Institutionalisierung von Demenzpatienten in Heimen und Pflegeeinrichtungen (Devenand et al., 1997).

Motorische Aktivität ist ein zentrales Merkmal der Verhaltensstörungen bei Demenz. Motorische Phänomene bei Demenz sind insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bekannt und in einigen Ansätzen gut untersucht. Zu ihnen zählen psychomotorische Unruhe und Agitiertheit, aber auch spezifische motorische Phänomene, wie etwa repetitive Handlungen im Sinne einer motorischen Abulie (das wiederholte Umherräumen von Gegenständen), und das ziellose, andauernde Umherlaufen (im Englischen als “Wandering” bezeichnet). Zur Beurteilung solcher Phänomene liegt eine Anzahl standardisierter Beobachtungsbögen vor. Problematisch sind diese Skalen im Hinblick auf ihre Reliabilität bei der Anwendung durch Angehörige und Pflegende. Diese Arbeit befasst sich zunächst mit der Validität der Erfassung von Aktivitätsmustern bei schwerer Demenz mithilfe aktometrischer Methoden, wie sie in der Schlafforschung seit langem bekannt sind.

Studien circadianer motorischer Aktivität haben gezeigt, dass motorische Verhaltensweisen eng mit Störungen der Tag-Nacht-Rhythmizität bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ verknüpft sind (Satlin et al., 1992; Van Someren et al., 1997). Circadiane Rhythmik wurde als das Zusammenspiel zwischen einem zentralen Schrittmacher und externen Zeitgebern konzeptionalisiert (Edgar et al. 1993). Der zentrale Schrittmacher moduliert die circadiane Rhythmizität durch neuronale Aktivität im Nucleus suprachiasmaticus (SCN; Mirimiran et al. 1992;

Czeisler et al. 1980). Externe Zeitgeber, wie etwa Licht, soziale Kontakte und motorische Aktivität wiederum synchronisieren den Rhythmus des SCN zu 24-Stunden Perioden. Eine Läsion des SCN bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz vom Alzheimer-Typ könnte so zu einer Störung der Tag-Nacht-Rhythmizität mit motorischer Unruhe führen. Alternativ wäre denkbar, dass es im Rahmen einer dementiellen Erkrankung zu einer verminderten Wahrnehmung und Integration externer Zeitgeber und somit zu einer erhöhten oder zumindest quantitativ unterschiedlichen motorischen Aktivität kommen könnte.

Efferente Bahnen des SCN durchlaufen sowohl den Thalamus wie frontobasale Strukturen und werden mit anderen subkortikalen Regionen für die Integration circadianer Schrittmachersignale mit beispielsweise dem Schlafzentrum verantwortlich gemacht (Kalsbeek et al. 1992). Verschiedene theoretische Ansätze haben versucht, die Störungen circadianer Rhythmizität bei Demenz zu erklären. Einige Autoren schlugen vor, dass die globale kognitive Störung bei Demenz zu einer reduzierten Wahrnehmung externer Zeitgebersignale führe (Mirmiran et al. 1992). Andere vermuten, dass die Zunahme an motorischer Aktivität, wie sie bei Verhaltensstörungen bei Demenz häufig zu beobachten ist, in der Folge zu einer Zunahme nächtlicher Aktivität führe (Mishima et al. 1999). Als klassisches Beispiel sei hier das Phänomen des “Sundowning”, der Zunahme motorischer Aktivität in den Abendstunden, genannt (Vitiello und Prinz, 1989). Weiterhin wurde argumentiert, dass strukturelle Veränderungen, wie etwa der Neuronenverlust im SCN bei Alzheimer-Demenz, und nachfolgend Veränderungen in der hypophysealen Melatoninsekretion (Skene et al., 1990) und der Vasopressinsekretion im SCN (Swaab et al., 1995), Verschiebungen der circadianen Rhythmik durch eine Störung des zentralen Schrittmachersystems hervorrufen könnten (Swaab et al. 1992, 1985). Bei vaskulären Demenzen wären solche Veränderungen jedoch nur bei Vorliegen einer spezifischen Läsion des SCN zu erwarten.

Ziel des zweiten Teils dieser Studie ist es, durch den Vergleich von Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz den

Einfluß struktureller Läsionen des SCN auf Schlafstörungen und Verhaltensstörungen bei Demenz zu untersuchen. Strukturelle Läsionen des SCN können in der Gruppe der Alzheimer-Demenz angenommen werden und sollten bei Patienten mit einer vaskulären Demenz, in Abwesenheit hypothalamischer Läsionen, fehlen. Durch die Auswahl schwer dementer Patienten sollte der Einfluß einer verminderten Wahrnehmung externer Zeitgeber experimentell kontrollierbar sein. Die Patienten sollten hinsichtlich der Schwere der Verhaltensstörungen, insbesondere der Aktivitätsstörungen, vergleichbar sein, um den Einfluß einer erhöhten Aktivität auf Phasenverschiebungen (oder im Extremfall die Auflösung jeglicher Rhythmik) der circadianen Rhythmik kontrollieren zu können. Sollten sich unter diesen Bedingungen Unterschiede im circadianen Rhythmus darstellen lassen, wäre dies ein direkter Hinweis auf den Einfluß und die Funktion des SCN bei Verhaltensstörungen bei Demenz.

1.1 Verhaltensstörungen bei schwerer und mittelschwerer Demenz

Verhaltensstörungen bei Demenz umfassen Störungen im Bereich der motorischen Aktivität, der Aggressionskontrolle, des Sexual- und Essverhaltens, und der Tag-Nacht-Rhythmik. Darüber hinaus werden hier aber psychopathologische Symptome wie etwa Wahn, illusionäre Verkennung, und Halluzinationen zusammengefasst.

Die Störungen der Aktivität umfassen dabei apathische wie hyperaktive Zustandsbilder, die sowohl ruheloses Umherlaufen wie auch völlige Apathie beinhalten. Die sogenannte kognitive Abulie bezeichnet dabei das wiederholte, scheinbar sinnleere Ausführen von Bewegungsmustern, etwa das Umherräumen von Gegenständen oder ununterbrochene Wischbewegungen. Verminderte Nahrungsaufnahme ist die häufigste Form der Esstörung bei Alzheimer-Demenz. Gleichwohl kann es aber auch zu Hyperphagie kommen, die sich schließlich auch auf nicht-essbare Gegenstände erstrecken kann. Die charakteristische Störung des Tag-Nacht-Rhythmus ist eine Verschiebung des Schlafverhaltens hin zu vielen kurzen Schlafphasen am Tage und einem verkürzten und unruhigen Nachtschlaf (Vitiello und

Prinz, 1989).

Zu den nichtkognitiven psychpathologischen Phänomenen zählen in erster Linie Wahnsymptome, Wahrnehmungsstörungen und Störungen des Affekts. Wahnsymtome treten isoliert, aber auch in komplexen Wahnsystemen auf. Häufig scheinen dabei paranoide Wahnsymptome zu sein. Die Prävalenz von Wahnsymptomen im Verlauf einer Demenz vom Alzheimer-Typ bis zu 73 % geschätzt (Finkel und Woodson, 1997). Wahrnehmungsstörungen sind ebenfalls häufig und bisweilen spezifisch für die dementielle Erkrankungen. Ein spezifischer Zusammenhang zu kognitiven Störungsmustern besteht hier in Fehlidentifikationen beziehungsweise Fehlinterpretationen aufgrund von falschen oder nicht aktualisierten kognitiven Repräsentationen. Als Beispiel seien sogenannte „TV-Halluzinationen“ genannt, bei der Personen im Fernsehen als Eindringlinge im eigenen Haus verkannt werden, sowie sogenannte Spiegelverkennungen, bei denen das eigene Spiegelbild, das nicht mit der Repräsentation des episodisch erinnerten jungen Menschen übereinstimmt, als Eindringling interpretiert wird. Diese Wahrnehmungsstörungen werden psychopathologisch auch als Fehlidentifikationen bezeichnet. Ihnen gegenüber stehen die selteneren echten Halluzinationen. Prävalenzangaben schwanken dementsprechend zwischen 16 und 49% (Finkel und Woodson, 1997).

Unter den affektiven Veränderungen bei Demenz ist das depressive Syndrom häufig. Die Prävalenz beträgt hier etwa zwei Drittel aller Erkrankten. Hier lassen sich die frühe, reaktive Depression auf erlebte kognitive Defizite, und späte, mehr Antrieb und Affekt betreffende depressive Syndrome unterscheiden. Affektive Störungen im Sinne eines manischen Zustandsbildes scheinen bei Demenz eher selten zu sein. Es gibt jedoch Ansätze, Verhaltensstörungen wie etwa Aggression, Hyperaktivität, Hypersexualität und Hyperphagie in diesem Sinne zu klassifizieren und zu behandeln (Folstein, 1998).

Es erscheint jedoch nicht unproblematisch, psychopathologische Symptome des Erlebens bei Demenzpatienten den BPSSD zuzuordnen (Kurz, 1998). Zum einen erweitert sich die Definition der BPSSD so gleichsam auf sämtliche nichtkognitive

Symptome einer fortgeschrittenen Demenz und ist unscharf gegenüber der Abgrenzung von Symptomen, bei denen ein Kausalzusammenhang zu den bestehenden kognitiven Defiziten wahrscheinlich ist. So kommt es etwa im Frühstadium der Demenz häufig zu reaktiven Depressionen infolge erlebter kognitiver Defizite (Stoppe, 1992), oder etwa in fortgeschrittenen Stadien zur illusionären Verkennung des eigenen Gesichts in einem Spiegelbild als fremd (Burns et al., 1990). Andererseits sind aber sowohl für depressive Syndrome (Zubenko, 1996) als auch für psychotische Phänomene (Förstl et al., 1994) neurobiologische Korrelate wahrscheinlich gemacht worden. Zum anderen ist die grundlegende Differenzierung zwischen Verhalten und Erleben (McHugh und Slavney, 1998) heuristisch sinnvoll, da sie es erlaubt, Kausalzusammenhänge (etwa den paranoide Wahn, der zu einer erhöhten motorischen Unruhe führen könnte) zwischen Erleben und Verhalten zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit soll eine Arbeitsdefinition der Verhaltensstörungen bei Demenz gelten, die nurmehr Störungen im Bereich der motorischen Aktivität, der Aggressionskontrolle, des Essverhaltens, und der Tag-Nacht-Rhythmik umfasst.

1.1.1 Unterschiede in den Verhaltensstörungen zwischen vaskulärer Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ

Zwischen vaskulärer Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ finden sich bei Verhaltensstörungen Unterschiede im zeitlichen Verlauf und in den vermuteten neurobiologischen Korrelaten, jedoch nicht im Grad der Ausprägung. So konnte Devenand zeigen (Devenand et al., 1997), dass Unruhe bei der Demenz vom Alzheimer-Typ die häufigste Verhaltensstörung darstellt. Insgesamt scheinen Verhaltensstörungen bei frontalen Demenzen häufiger zu sein als bei der Demenz vom Alzheimer-Typ und der vaskulären Demenz (Cummings, 1996). Im Verlauf schließlich zeigen sich Verhaltensstörungen bei der Demenz vom Alzheimer-Typ früher als bei vaskulärer Demenz (Mega et al., 1996).

Zu den wissenschaftlichen Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenz

(Roman et al., 1994), die sich in der Hauptsache auf den klinischen, anamnestischen oder radiologischen Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung beziehen, gehört ein nachzuweisender zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn oder einer signifikanten Progression der zerebrovaskulären Erkrankung und dem Beginn des dementiellen Syndroms. Diese Notwendigkeit eines zeitlichen Zusammenhangs schuldet der Tatsache Rechnung, dass eine homogene nosologische Zuordnung bei der vaskulären Demenz häufig schwierig ist. So ist eine leichte zerebrovaskuläre Erkrankung im Alter sowohl isoliert (Kertesz et al., 1992) als auch in Verbindung mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ (Snowdon, 1997) durchaus häufig.

Bei der vaskulären Demenz kommt es häufig zu einer Minderung des Antriebs im Sinne eines hochfrontalen Antriebssysdroms und zu Störungen des Affekts, die sich sowohl in depressiven wie hypomanischen Zustandsbildern manifestieren können. Hinzu kommt bereits in frühen Stadien eine Störung der zirkadianen Rhythmik, die sich in Schlafstörungen und nächtlichem Umherwandern äußern kann (Lishman, 1987).

Einzelne Territorialinfarkte führen nur dann zu Verhaltensstörungen, wenn sie spezifische Strukturen betreffen. Je nach Lokalisation der Infarkte kann es zu aphatischen Störungen kommen. Oft sind früh Gangstörungen sichtbar, die den kognitiven Defiziten auch vorangehen können. Die Persönlichkeit bleibt, insbesondere bei Aussparung frontaler Strukturen, oft bis spät in den Verlauf der Erkrankung hinein erhalten. Häufig kommt es jedoch zu emotionalen Störungen, die sich als Affektlabilität, aber auch als depressives Syndrom äußern können (Folstein et al., 1977).

Strategische Infarkte können, unabhängig von ihrem Ausmaß, sehr rasch zu Verhaltensstörungen führen, wenn sie spezifische Bereiche des Gehirns betreffen. Bei Läsionen im Bereich des medialen Temporallappens kommt es zu einer Schädigung des Hippocampus, die sich als zunächst als organisches amnestisches Syndrom darstellen kann, die in der Folge aber auch motorische Störungen und alltagspraktische Fähigkeiten betreffen kann. Diese Verknüpfung ergibt sich darüber,

dass für die Ausführung solcher motorischer und alltagspraktischer Fähigkeiten ein erlerntes Schema notwendig ist, das nun jedoch nicht mehr automatisierbar ist. Darüber hinaus kann ein Infarkt in diesem Areal zu einem symptomatischen Anfallsleiden führen, das klinisch als eine Temporrallappenepilepsie mit Absencen, oralen Automatismen, Störungen der Affektkontrolle und spezifisch einer Hyperreligiösität imponiert. Störungen im frontalen Kortex führen häufig zu Persönlichkeitsveränderungen und Antriebsstörungen, können aber auch mit schweren Störungen der Affekt- und Aggressionskontrolle einhergehen (Lishman, 1987).

Die Demenz vom Alzheimer-Typ wurde zu Beginn des Jahrhunderts als eine klinisch-pathologische Entität beschrieben, bei der es zu einer irreversiblen, progressiven Störung höherer kognitiver Funktionen auf dem Boden einer Hirnerkrankung kommt. Sie ist durch das massive Auftreten neuritischer Plaques und neurofibrillärer Bündel gekennzeichnet (Alzheimer, 1907). Zu den charakteristischen Veränderungen des Gehirns zählen ein Untergang von Neuronen, betont im Hippocampus, dem Locus coerulus, dem temporoparietalen und dem frontobasalem Cortex. Auf Neurotransmitterebene kommt es zu einer Reduktion der Acetylcholins, insbesondere in den Kerngebieten des Nucleus basalis Meynert. In den letzten Jahren sind eine Reihe von genetischen Risikofaktoren sowie zellularpathologischen Mechanismen beschrieben worden, die für mögliche Ätiologien und therapeutische Ansätze eine entscheidende Bedeutung haben könnten. Die ICD-10 verlangt für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ neben den allgemeinen Kriterien für eine Demenz das Vorliegen eines schleichenden Beginns mit langsamer Verschlechterung sowie den Ausschluß anderer Erkrankungen, die eine Demenz verursachen können. In Abgrenzung zur Demenz vaskulärer Genese werden das Fehlen eines plötzlichen apoplektischen Beginns sowie das Fehlen neurologischer Herdzeichen gefordert. Eine differentielle diagnostische Klassifikation, die den Grad der diagnostischen Sicherheit mit einbezieht, stellen die wissenschaftlichen Kriterien der NINCDS/ADRDA Arbeitsgruppe dar (McKhann et al., 1984). Der Verlauf der Demenz vom Alzheimer-Typ kann grob in drei Phasen eingeteilt werden, die sowohl klinisch

als auch neuropathologisch mit der Ausbreitung der Erkrankung korrelieren (Sjögren et al., 1952; Braak und Braak, 1991).

Spezifische neurologische Symptome treten in fortgeschrittenen Stadien auch bei einer Demenz vom Alzheimer-Typ auf. Hierzu gehören extrapyramidalmotorische Symptome, die bereits den Übergang zu einer schweren Demenz und eine Beteiligung der Basalganglien andeuten. Weiterhin kommt es zu sogenannten frontalen Enthemmungszeichen, wie etwa einem positiven Glabellarreflex, einem positiven Palmomentalreflex und Schnauz- und Greifreflexen (Hodges, 1994). Ein typisches Zeichen der parietalen Beteiligung bei der Alzheimer-Demenz ist das Gerstmann Syndrom, zu dem eine Fingeragnosie, Dyskalkulie, Agraphie und Rechts/Links Fehlorientierung gehören (Gerstmann, 1958). Ebenfalls häufig finden sich ein spatialer Neglect. Das neuropathologische Korrelat erstreckt sich in diesem Stadium über den Hippocampus hinaus und erfasst bereits Teile des Lobus parietalis.

Auch affektive Störungen im Sinne einer reaktiven Depression auf die erlebten kognitiven Defizite treten auf. Eine umschriebene, aber für den sozialen Umgang wichtige Kompetenz beruht in der die Fähigkeit, soziale Aktivitäten wahrzunehmen, insbesondere im interpersonalen Kontakt. Die korrekte Einschätzung des sozialen Nahbereichs erscheint bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ eingeschränkt (Rapp und Gutzmann, 2000), so dass die Fähigkeit kompromittiert ist, auf Verletzungen des Nahbereichs angemessen zu reagieren.

Weiterhin wurden unterschiedliche Persönlichkeitsveränderungen von einer Überzeichnung der Primärpersönlichkeit bis hin zu ausgeprägten Dedifferenzierungen beschrieben. Auch Syndrome mit vermindertem Antrieb bis hin zur Apathie und, alternativ oder auch alternierend, Syndrome mit gesteigerter Aktivität und Agitation werden beschrieben. Eine verminderte Aggressionskontrolle, möglicherweise im Zusammenhang stehend mit der oben skizzierten Fehleinschätzung des sozialen Nahraums, ist ein Phänomen bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz, das sich besonders bei der Durchführung der Körperpflege zu

manifestieren scheint (Cohen-Mansfield, 1986). Neuropathologisch liegt diesem klinischen Stadium eine massive Vermehrung neurofibrillärer Plaques im transentorhinalen Kortex zu Grunde.

Das dritte Stadium der schweren Demenz führt zu einer schweren motorischen Störung, die sich einerseits als Apathie, andererseits aber auch als motorische Unruhe mit Symptomen der kognitiven Abulie, des ziellosen Umherlaufens und einer Störung der circadianen Rhythmik manifestieren kann. Häufig kommt es zu epileptischen Anfällen, die sowohl komplex-fokal als auch generalisiert auftreten, ohne jedoch im EEG entsprechende Korrelate erhöhter Anfallsbereitschaft aufweisen zu müssen (Robinson, 1994). Neuropathologisch kommt es hier zu einer Ausbreitung der pathognomonischen Amyloidablagerung in den Neokortex und subkortikale Areale.

1.2 Bisheriger Stand der Forschung zur Erfassung von Verhaltensstörungen bei Demenz

Die Messung von Verhaltensstörungen, insbesondere die Messung motorischer Aktivität bei Demenz, ist in den letzten Jahren durch die Entwicklung standardisierter Fragebögen verbessert worden. So werden in spezifischen Skalen eine Reihe motorischer Symptome, wie etwa Unruhe, Wandern, Tag-Nacht-Rhythmizität, Aggressivität und Enthemmung erfasst (vgl. Kurz, 1998). Ein generelles Problem dieser Skalen ist jedoch ihre mangelnde Spezifität im Hinblick auf Verhaltensstörungen. So messen einige Skalen die globale Unruhe, während andere die Frequenz von spezifischen Symptomen (BEHAVE-AD; Reisberg et al., 1987), und wieder andere zusätzlich die Intensität oder die selbstberichtete Mühe des Pflegenden (Caretaker Obstreperous Behavior Rating Assessment; COBRA; Swearer et al., 1988) der Skalierung zugrunde legen. Die Skalierung selbst unterliegt ebenfalls einigen Problemen, da einige Skalen die Skalierung dichotom (vorhanden/nicht vorhanden), und andere die Skalierung nach Likert vornehmen. Darüber hinaus ist die Qualität der Validierung einiger Skalen kritisch in Frage gestellt

worden (Zaudig, 1996). Im Sinne der Reliabilität wurde angemerkt, dass grundsätzlich Unterschiede zwischen professionell Pflegenden, pflegenden Angehörigen und nicht primär pflegenden Ratern zu erwarten sind (Cummings, 1996). Auch der Bildungsstand, die Stimmung sowie die Beobachtungsgabe der Rater dürfte einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Qualität der erhobenen Daten aufweisen (Cummings, 1996).

Zwei der am häufigsten benutzten Skalen, die beide die Frequenz der Verhaltensstörungen messen, sind das COBRA (Swearer et al., 1988), sowie die BEHAVE-AD (Reisberg et al., 1987). Während das COBRA neben der Frequenz auch die subjektive Belastung des pflegenden Raters misst, liegt mit der BEHAVE-AD eine Skala vor, die primär behandelnden Ärzten und Pflegepersonal zur Verfügung steht. Für die BEHAVE-AD konnte in zwei unabhängigen Studien eine Reliabilität von $r > .95$ (Patterson et al., 1990; Sclan et al., 1996) dargestellt werden. Die Konstruktvalidität der Skala konnte anhand von longitudinalen Daten als befriedigend eingeschätzt werden (Reisberg et al., 1996). Auch für das COBRA konnte, obgleich primär von Laien benutzt, eine befriedigende Reliabilität ($r > .73$) gezeigt werden (Swearer und Drachman, 1996). Die Konstruktvalidität war hier als befriedigend zu bewerten, da insbesondere die einzelnen Subskalen, die sich etwa auf Umherwandern, motorische Unruhe, Aggressivität und Störung des Tag-Nacht-Rhythmus beziehen, mittlere bis hohe ($r > .54$) Korrelationen mit der Schwere und der Progression der Erkrankung zeigten (Swearer & Drachman, 1996).

Andere, ebenfalls häufig benutzte Skalen sind das neuropsychiatrische Inventar (NPI, Cummings et al., 1994) sowie die Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER; Brunner et al., 1990). Die NOSGER zeigt ebenfalls zufriedenstellende Gütekriterien. Die Trennschärfen aller 30 Items lagen über rit = .30, 15 Items wiesen eine Trennschärfe von rit > .60 auf. Insbesondere für Verhaltensstörungen weist diese Skala jedoch nur eine geringe Reliabilität ($r = .53$) auf (Brunner et al., 1990). Das NPI, dessen Guetkriterien hervorragend sind, beinhaltet jedoch nur drei Items, die circadiane Rhythmik erfassen (Cummings et al., 1994).

Gleichzeitig gibt es Bemühungen, die konkurrente Validität dieser Skalen anhand von Videobeobachtungen zu messen. Diese Studien sind jedoch aufwendig und praktisch nur schwer durchführbar, insbesondere wenn sie im Wohnumfeld der Patienten durchgeführt werden sollen. Eine bislang kaum verfolgte Alternative wurde von Cohen-Mansfield vorgeschlagen. Mittels eines aktometrischen Gerätes, das über Akzelerometer die Aktivität von Personen über die Zeit messen kann, untersuchte sie die Fragestellung, ob aktometrische Daten geeignet sind, das Ausmaß eines spezifischen motorischen Verhaltenssymptoms bei Demenzpatienten, hier des ziellosen Umherlaufens, abzubilden (Cohen-Mansfield et al., 1997). Mittels videogestützer Verfahren wurde die Schrittfrequenz und die Dauer des Verhaltens erfasst. Die aktometrischen Daten, die durch ein am rechten Fuß angebrachtes Gerät erhoben wurden, zeigten eine hohe ($r > .78$) Korrelation mit der Frequenz des Verhaltens. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass in Phasen der Ruhe die mittlere aktometrische Aktivität deutlich niedriger war als in Phasen des Umherwanderns. Eine weitere Analyse der Daten, etwa im Hinblick auf circadiane Rhythmik, Phasenverschiebungen und zeitreihenkritische Variablen erfolgte in der zitierten Studie jedoch nicht.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass die Messung mit Beobachtungsbögen bei Verhaltensstörungen bei Demenz drei zentrale Probleme aufweist. Erstens sind die Person des Raters, sein Training, seine aktuelle emotionale Verfassung und seine Belastung beim Umgang mit dem Indexpatienten von Bedeutung für die Validität der Ergebnisse (Cummings, 1996). So ist davon auszugehen, dass Beobachter, die den Patienten nicht kennen und an seiner Pflege nicht beteiligt sind, Ratings anderer Reliabilität vornehmen könnten als etwa pflegende nahe Angehörige (Zaudig, 1996).

Zum zweiten ist das Zeitfenster der Beobachtung bei den genannten Skalen uneinheitlich. Insbesondere zur Erfassung von Veränderungen über die Zeit, etwa als Maß der Progression der Erkrankung oder als Maß für Therapieerfolge bei pharmakotherapeutischen Interventionen, ist es jedoch erstrebenswert, valide Daten in einem möglichst engen Zeitfenster (am ehesten auf der Basis von Tagen) zu

erhalten. Gerade Skalen, die im ambulanten Bereich durch pflegende Angehörige anwendbar sind, erfüllen diese Kriterien oft nicht (Cummings, 1996).

Schließlich ist neben der Reliabilität auch die Validität der Messung ein Problem der Beobachtungsskalen. Psychopathologische Symptome des Erlebens wie etwa Wahn und Halluzinationen können durchaus einen anderen Interventionsbedarf begründen als etwa motorische Unruhe und Aggressivität. Während Wahnsymptome bei Demenzpatienten bisweilen als nicht belastend berichtet werden, scheinen Aggressivität und Unruhe Symptome zu sein, von deren erfolgreicher Behandlung häufig die Frage abhängt, ob ein Patient institutionalisiert wird oder nicht (Devenand, 1996). Eine Differenzierung dieser Symptome erscheint aus diesem Grund heuristisch sinnvoll und praktisch notwendig.

1.3 Verhaltensstörungen und circadiane Rhythmik

Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus sind bei Demenzen, hier insbesondere der Demenz vom Alzheimer-Typ, bereits untersucht worden. Es konnte gezeigt werden, dass diese spezifische Auffälligkeit bei Demenzen häufig ist und vor allem im späten Stadien der Erkrankung auftritt (Vitiello und Prinz, 1989). In Anlehnung an Ergebnisse aus der Schlafforschung konnte Edgar ein Modell entwickeln, das zwischen behavioralen und neurobiologischen Ansätzen vermittelt und Störungen der circadianen Rhythmik konzeptuell einordnet. Ein neurobiologischer Ansatz für den Mechanismus der circadianen Rhythmik postuliert, dass die neuronale Aktivität im Nucleus suprachiasmaticus (SCN) die Expression von Vasopressin und damit die Induktion eines internen Zeitgebers initiiert. Dieser interne Zeitgeber nun wird seinerseits extern, durch wahrnehmbare äußere Zeitgeber moduliert (Edgar, 1993).

Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die neuronale Aktivität des SCN in der Tat durch externe Zeitgeber moduliert wird. Die Exposition gegenüber Licht beispielsweise führt bei Nagetieren über die retinohypothalamischen Projektionsfasern zu einer erhöhten Aktivierung des SCN (Edgar, 1993). Die

Sekretion des Melatonin aus der Hypophyse (Arendt, 1995) und des Vasopressin durch vasoaktives Polypeptid exprimierende Neurone im SCN stellt hier den neurohormonellen Mechanismus dar, der der inneren Uhr des SCN zugrunde liegen soll (Swaab et al., 1995; Karlsbeek und Buijs, 1992).

Abbildung 1

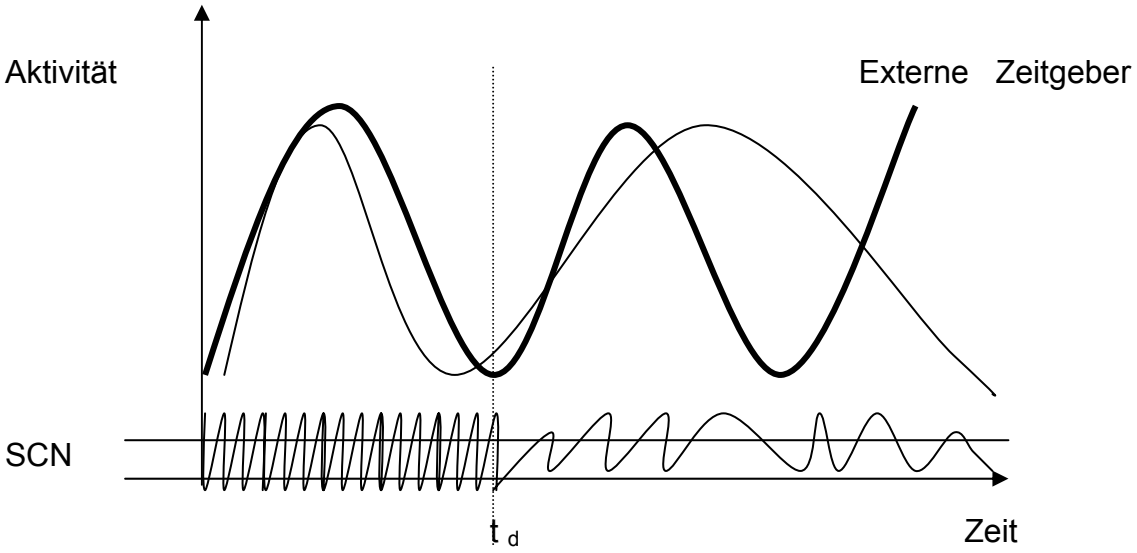

Abbildung 1. Phasenverschiebung der circadianen Rhythmik durch Störung der neuronalen Aktivität im SCN. Das zunächst synchrone Signal des SCN (untere Linie) führt in Anwesenheit eines phasischen externen Zeitgebers (fettgedruckte Linie) zu einer dem externen Zeitgeber synchronen Phase der circadianen Rhythmik (dünne Linie). Zum Zeitpunkt t_d auf der Zeitachse (vertikale gestrichelte Linie) kommt es zu einer Desynchronisierung der neuronalen Aktivität des SCN, und in der Folge trotz bestehender Phase des externen Zeitgebers zu einer Verschiebung der Phase der circadianen Rhythmik.

Ausgehend von der neurobiologischen Hypothese, dass zentrale Schrittmacherneurone im SCN circadiane Rhythmizität modulieren (Mirmiran et al., 1992, Czeisler et al., 1980), stellte Edgar die Theorie auf, dass externe Zeitgeber den

Rhythmus der neuronalen Aktivität im SCN zu einem circadianen Rhythmus synchronisieren. Zu den externen Zeitgebern zählen Tageslicht, motorische und kognitive Aktivität, hormonelle Einflüsse und sozial determinierte Zeitgeber wie etwa Mahlzeiten. Dies sind Faktoren, die zum Teil durch das Verhalten, zum Teil durch externe Manöver modifiziert werden können. Somit werden in Edgars Modell neurobiologische und behaviorale Ansätze verbunden.Wie in Abbildung 1 gezeigt, ist davon auszugehen, dass Störungen des neuronalen Zeitgebers im SCN trotz Stabilität des externen Zeitgebers zu einer Desynchronisierung des circadianen Rhythmus, und folglich zu einer Verschiebung der Phase der circadianen Rhythmizität führen.

Verschiedene Studien haben versucht, anhand des Modells circadianer Rhythmizität ein spezifisches Störungsmuster bei der Demenz vom Alzheimer-Typ nachzuweisen. Zum einen könnte bei älteren Menschen, und mehr noch bei Demenzpatienten, die Fähigkeit, Licht wahrzunehmen, sinken. Es ist bekannt, dass mit dem Alter die Sensitivität des visuellen Systems für Licht abnimmt (Justino et al., 2001).

Ein weiterer Faktor ist, dass bei der Demenz vom Alzheimer-Typ überzufällig häufig eine Degeneration des Nervus opticus und retinaler Ganglienzellen auftritt (Trick et al., 1989). Andererseits haben jedoch Interventionsstudien gezeigt, dass eine verstärkte Lichtexposition, wie etwa durch die aus der Behandlung der saisonalen Depression bekannte Lichttherapie, die circadiane Rhythmik bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ stabilisieren können (Van Someren et al., 1997). Das heisst, dass dieser externe Zeitgeber trotz der genannten Einschränkungen auch bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ seine Wirkung entfalten kann.

Ungeklärt ist die Frage, inwieweit die Funktion des externen Zeitgebers eine bewusste mentale Repräsentation von Ereignissen im zeitlichen Ablauf erfordert. Sollte dies der Fall sein, wären etwa Zeitgitterstörung oder schwere Gedächtnisstörungen unter Umständen per se potentielle Einflussfaktoren auf die circadiane Rhythmik. Auch wurde vermutet, dass Störungen in der motorischen Aktivität, wie etwa beim Phänomen des Sundownings, der abendlichen Zunahme

motorischer Aktivität, ihrerseits zu einer Störung des Tag-Nacht-Rhythmus führen können (Vitiello et al., 1992). In Anlehnung an Abbildung 1 wäre in diesem Falle eine Verschiebung des externen Zeitgebers anzunehmen, die wiederum zu einer Verschiebung der Phase der circadianen Rhythmik führen könnte. Alternativ wäre denkbar, dass Störungen des SCN zu einer verminderten Integration der Zeitgebersignale und somit zu einer Störung der circadianen Rhythmik mit motorischen Veränderungen führen könnten (Bertolucci et al., 2000).

Schließlich konnte gezeigt werden, das die Aktivität des SCN sowohl mit dem Alter als auch bei Demenz vom Alzheimer-Typ reduziert ist. In einer Postmortem-Studie an Personen, die über 80 Jahre alt geworden waren, konnten Swaab und Kollegen eine signifikante Reduktion der Vasopressin exprimierenden Neurone sowei eine deutliche Reduktion des Melatonin darstellen (Swaab et al., 1985). Bei der Demenz vom Alzheimer-Typ konnte inzwischen ein Rückgang dargestellt werden, der noch über das Maß des Rückgangs bei gesunden älteren Personen hinaus geht (Zhou et al., 1995).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Untersuchungen der circadianen Rhythmik und Motorik bei Demenzerkrankungen, und insbesondere vergleichende Untersuchungen der circadianen Rhythmik und Motorik zwischen unterschiedlichen Demenzerkrankungen selten sind (Harper et al., 2001). Nicht untersucht ist bislang die Frage, inwieweit bei schwerer Beeinträchtigung der Wahrnehmung externer Zeitgeber Phasenverschiebungen oder im Extremfall die Auflösung jeglichen Rhythmus zwischen Subgruppen, die dann wiederum als Indikatoren für Störungen des inneren Zeitgebers am SCN gelten können, auftreten. Auch der postulierte Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität und einer Verschiebung der circadianen Phase (Vitiello et al., 1992) ist bisher nicht eindeutig belegt. So ist unklar, ob eine Störung des SCN, oder eine verminderte Wahrnehmung externer Zeitgeber bei Demenzen mit einer Verschiebung der circadianen Rhythmik einhergehen, und ob additive Effekte dieser Einflussgrössen vorliegen.

2 Zielsetzung und Fragestellung

In bisherigen Untersuchungen zu Verhaltensstörungen bei schwerer, weit fortgeschrittener Demenz fehlen objektive, raterunabhängige Messmethoden zur Erfassung motorischer Aktivität. Obgleich in der Literatur bekannt ist, dass Verhaltensstörungen, insbesondere eine erhöhte motorische Aktivität, mit Störungen der circadianen Rhythmik einhergehen, ist unklar, ob es bei spezifischen Formen der Demenz unterschiedliche Muster dieses Zusammenhanges gibt. Bei Würdigung der dargestellten Befunde und theoretischen Formulierengen ergeben sich somit zwei zentrale Zielstellungen.

2.1 Validität der Erfassung motorischer Aktivität

Zunächst ist es Ziel der vorliegenden Arbeit, die Validität der Erfassung motorischer Aktivität mittels eines aktometrischen Gerätes bei Patienten mit einer schweren, weit fortgeschrittenen Demenz anhand eines externen Kriteriums zu bestimmen. Hierzu eignen sich aus der Literatur bekannte Beobachtungsbögen, sofern die Reliabilität des Ratings und die Unabhängigkeit der Beobachter sichergestellt werden kann. Bei zufriedenstellender Validität läge somit eine technische Methode vor, die es erlauben würde, unabhängig von Beobachtern und unabhängig vom Ort der Messung (ambulant, in Pflegeheimen, oder im Krankenhaus) valide Messwerte zur Quantifizierung motorischer Unruhe bei Demenzpatienten zu erhalten. Diese Methode wäre somit sowohl für pharmakotherapeutische wie milieutherapeutische Ansätze zur Behandlung von Verhaltensstörungen auch bei schwerer, weit fortgeschrittener Demenz als Erfolgskriterium anwendbar.

2.2 Zusammenhang zwischen spezifischen neurobiologischen Charakteristika und Störungen der circadianen Rhythmik bei Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulärer Demenz

Ziel des zweiten Teils dieser Studie ist es weiterhin, durch den Vergleich von Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz den Einfluß struktureller Läsionen des SCN auf Schlafstörungen und Verhaltensstörungen bei Demenz zu untersuchen. Strukturelle Läsionen des SCN können in der Gruppe der Alzheimer-Demenz angenommen werden und sollten bei Patienten mit einer vaskulären Demenz, bei Abwesenheit hypothalamischer Läsionen, fehlen oder zumindest deutlich geringer ausgeprägt sein (Goudsmit et al., 1989). Durch die gezielte Untersuchung schwerst dementer Patienten sollte der Einfluß einer verminderten Wahrnehmung externer Zeitgeber experimentell kontrollierbar sein. Die Patienten sollten hinsichtlich der Schwere der Verhaltensstörungen, insbesondere der Aktivitätsstörungen, vergleichbar sein, um den Einfluß einer erhöhten motorischen Spontanaktivität auf Phasenverschiebungen in der circadianen Rhythmik kontrollieren zu können. Sollten sich unter diesen Bedingungen Unterschiede in der Phasenverschiebungen (oder im Extremfall die Auflösung jeglicher Rhythmik) darstellen lassen, wäre dies ein direkter Hinweis auf den Einfluß und die Funktion des SCN bei Verhaltensstörungen bei Demenz.

2.3 Fragestellungen

Somit ergeben sich drei Fragestellungen, die spezifisch geklärt werden sollen:

2.3.1 Validität der aktometrischen Messung

Besteht zwischen einer aktometrischen Messung und der von geschulten, unabhängigen Ratern mittels Beobachtungsbögen durchgeführten Messung von Verhaltensstörungen eine konvergente Validität für das Merkmal „erhöhte motorische Aktivität“ auch bei schwerer, weit fortgeschrittener Demenz?

2.3.2 Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik bei schwerer Demenz

Liegt bei Patienten mit schwerer, weit fortgeschrittener Demenz ein Zusammenhang zwischen motorischer Spontanaktivität und circadianer Rhythmik vor?

2.3.3 Differenzierung von Störungen der circadianen Rhythmik bei vaskulärer Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ

Kommt es bei schwer dementen Patienten zu einer Phasenverschiebung in oder Auflösung in der circadianen Rhythmik, die Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ von Patienten mit einer vaskulären Demenz unterscheidet?

3 Material und Methoden

3.1 Aktometrische Erfassung motorischer Aktivität

Zur Messung motorischer Aktivität liegen eine Reihe von Typen von Messgeräten vor, die auf dem physikalischen Prinzip des Verhaltens piezoelektrischer Kristalle basieren. Kommt es zu einer Beschleunigung der an einem Gegengewicht und einem Dehnungsdraht angebrachten Kristalle, so setzen diese einen elektrischen Impuls frei, der mittels eines Speichermoduls erfasst und aufgezeichnet werden kann.

Abbildung 2

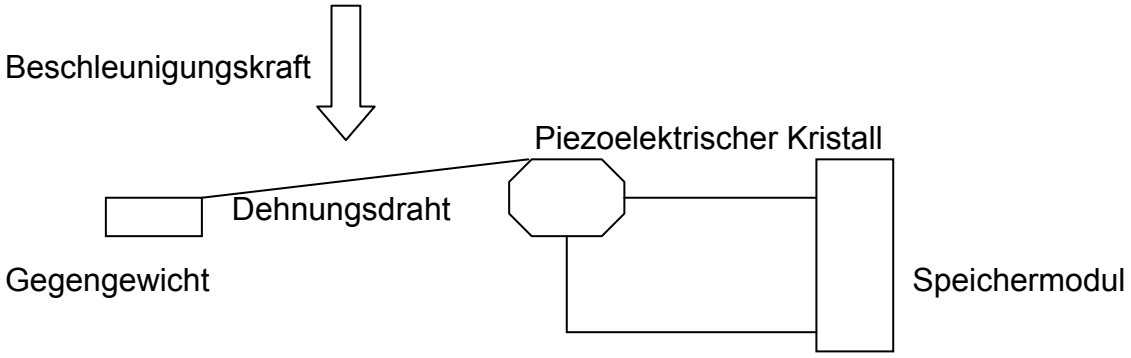

Abbildung 2. Physikalischer Aufbau eines aktometrischen Gerätes. Trifft eine Beschleunigung (Blockpfeil) auf den Dehnungsdraht mit definierter Elastizität, der an einem Gegengewicht befestigt ist, kommt es ab einer vordefinierten Schwelle der Beschleunigungskraft zu einer Entladung des piezoelektrischen Kristalls, die in einem Speichermodul zeitkritisch registriert wird.

Die Positionierung der Kristalle spielt dabei insofern eine Rolle, als die Ebenen, in der die Beschleunigung gemessen wird, durch die Anordnung der Kristalle definiert werden. Die feinmechanische Einstellung des Gegengewichts und des

Dehnungsdrahtes bestimmen die Schwelle, bei deren Überschreitung ein elektrischer Impuls vom piezoelektrischen Kristall freigesetzt wird. Abbildung 2 zeigt den Konstruktionsplan eines solchen aktometrischen Gerätes. Die so erhobenen Impulse werden in einem Speichermodul als unabhängige Ereignisse in Form binärer Informationen gespeichert. Diese Information wird über einen definierten Zeitraum als Summe der Ereignisse gespeichert, wobei das Zeitfenster im Speichermodul mittels eines externen Interface festgelegt werden kann.

Die so gespeicherten Daten werden nach Abschluss der Untersuchungsperiode über dieses externe Interface gelesen. Hierzu werden in der Regel Personal Computer mit entsprechender Software benutzt.

Das aktometrische Gerät kann sowohl am Hand- als auch am Fußgelenk getragen werden. Um eine globale Messung der Aktivität zu ermöglichen, wird in der Literatur häufig die Messung an der nichtdominanten Hand empfohlen, da hier die motorische Aktivität sowohl der unteren als auch der oberen Extremität in die Messung eingeht (beim Fußgelenk beschränkt sich die Messung auf die untere Extremität), andererseits aber die Fehlerrate angesichts dominanter Handbewegungen reduziert werden kann (Mirmiran et al., 1992). Eine weitere potentielle Fehlerquelle stellen externe Manipulationen am Gerät dar. Wird das Aktometer mittels eines konventionellen elastischen Verbandes befestigt, kann die externe Manipulation weitgehend ausgeschlossen werden.

Aus den aktometrischen Daten lassen sich zunächst einige Basisparameter der motorischen Aktivität ableiten. Die mittlere 24h-Aktivität ist der Mittelwert aller Messwerte eines Tages. Die mittlere Tagesaktivität (mTa) stellt den Mittelwert der Aktivitätswerte im Zeitraum von 06.00 bis 21.00 h innerhalb eines Tages dar. Die mittlere nächtliche Aktivität (mNa) entspricht dem Mittelwert der Aktivitätswerte im Zeitraum von 21.00h bis 06.00h. Weiterhin kann der mittlere Aktivitätswert der 5 Stunden mit geringster Aktivität (L5) und der 10 Stunden mit höchster Aktivität (M10) bestimmt werden (vergleiche Harper et al., 2001).

Neben diesen grundlegenden Maßen der Aktivität innerhalb eines Tages wurden

Maße der interdianen und der intradianen Stabilität vorgeschlagen. Diese Maße sind Indikatoren der Fragmentierung des circadianen Rhythmus innerhalb eines Tages beziehungsweise zwischen Tagen.

Die intradiane Variabilität ist ein Variabilitätskoeffizient innerhalb der Datenpunkte eines Tages, der sich aus der mittleren quadratischen Abweichung der Varianz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Stunden und der Gesamtvarianz eines Tages berechnet (Witting et al., 1990). Die intradiane Variabilität reflektiert so die Varianz zwischen Stunden, normalisiert an der Gesamtvarianz. Unabhängig von der Gesamtvariabilität der Aktivität wird ein Differenzwert gebildet, der Unterschiede in der Variabilität zwischen Stunden abbildet. Hohe Variabilitätsunterschiede zwischen Stunden bedeuten eine starke Schwankung des Aktivitätsniveaus innerhalb eines Tages. Die intradiane Variabilität ist somit ein Maß für die Fragmentierung des circadianen Rhythmus innerhalb eines Tages (van Someren et al., 1996):

$$IV = \frac{n\sum_{i=2}^{n}(x_i - x_{i-1})^2}{(n-1)\sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x})^2} \qquad (1).$$

Die interdiane Stabilität stellt den 24h Stunden-Wert des Chi-Quadrat Periodogramms, normalisiert für die Anzahl der Datenpunkte dar (Sokolove und Bushel, 1978). Die interdiane Stabilität ist somit ein zeitreihenanalytisches Maß, das die Stärke der Kopplung zwischen externen Zeitgebern und circadianer Rhythmik reflektiert (van Someren et al., 1996):

$$IS = \frac{n\sum_{h=1}^{p}\left(\bar{x}_h - \bar{x}\right)^2}{p\sum_{i=1}^{n}\left(x_i - \bar{x}\right)^2} \qquad (2).$$

Abbildung 3

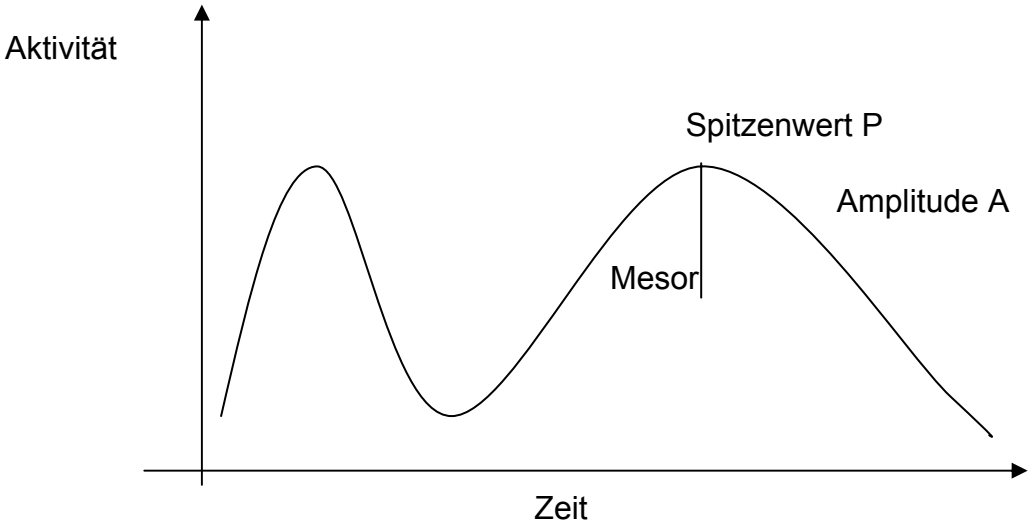

Abbildung 3. Maße der Phase der circadianen Rhythmik. Der Spitzenwert P stellt den Zeitpunkt des Maximalwertes der Phase dar. Der Mesor ist der Punkt, an dem die hier dargestellten idealisierten Sinuskurven ihren zentralen Wendepunkt haben. Die Amplitude entspricht der Aktivitätsdifferenz zwischen dem Mesor und dem Spitzenwert.

Um Indikatoren der Phasizität der Aktivität zu ermitteln, können Zeitreihenanalysen vorgenommen werden. Dieser Ansatz bezieht sich nicht auf Spitzenwerte oder Mittelwerte der Aktivität, sondern auf ihre Zyklizität. Beim Mond zum Beispiel liegt eine Zyklizität der Leuchtintensität von etwa 28 Tagen vor, die sich bei reiner Betrachtung des Mittelwertes, etwa über 100 Tage, entzöge. Mit der Zeitreihenanalyse lassen sich so Zeitpunkte und Aktivitätswerte bestimmen, die analog dem astronomischen Beispiel die Leuchtstärke beispielsweise bei Vollmond oder bei Neumond berücksichtigen. Diesen Parametern entsprechen in der motorischen Aktivität Parameter der Phasizität, spezifisch der Spitzenaktivität P (die Zeit, zu der die circadiane Phase ihren Spitzenwert erreicht), des Mesor M (der

Punkt, um den der Tagesrhythmus oszilliert) und der Amplitude V (der Distanz des Mesor von der Spitzenaktivität). Diese Parameter sind in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

Der Spitzenwert der Phase ist somit (vergleiche Abbildung 1) die kritische Variable, die eine Aussage über eine zeitliche Verschiebung der Phase, als einen Hinweis auf Störungen des SCN, gibt, während Mesor und Amplitude lediglich die Synchronizität der Phase beschreiben. Eine hohe Asynchronie der Phasen wäre dementsprechend konsistent mit einer hohen Fragmentierung des circadianen Rhythmus, wie sie etwa auch durch die intradiane Stabilität und die interdiane Variabilität gemessen werden.

Es liegen also aus der Forschung zu circadianen Rhythmen bei Demenz valide und empirisch gut fundierte Maßzahlen zur Bestimmung circadianer Rhythmik vor. Zur Frage des Zusammenhanges zwischen motorischer Aktivität (dem Aktivitätsniveau) und der circadianen Rhythmizität fehlen jedoch bisher bei schwerer Demenz jegliche Daten.

3.2 Erfassung motorischer Aktivität durch Beobachtungsbögen

Die in dieser Studie benutzten Skalen zur Erfassung motorischer Aktivität sollen hier kurz vorgestellt werden (Cummings, 1996). Sie wurden, gegenüber anderen gebräuchlichen Skalen (wie etwa der NOSGER und dem NPI) aus Gründen der Reliabilität, sowie der Anzahl der Items zur circadianen Rhythmik ausgewählt (vergleiche Abschnitt 1.2).

Die Caretaker Obstreperous Behavior Rating Assessment (COBRA, Drachman 1996) Skala besteht aus insgesamt 24 Items, die der oder dem nächsten Angehörigen zur Bewertung der Frequenz und Intensität von Verhaltensstörungen des Demenzpatienten in den letzten 3 Monaten vorgelegt wird. Die Skalierung der Frequenz ist fünfstufig von 0 („Ist in den letzten drei Monaten nicht aufgetreten“) bis 4 („Tritt täglich auf“). Die Skalierung der Intensität ist ebenfalls fünfstufig von 0 („Kein Risiko“) bis 4 („Schwer“). Die Bewertung erfolgt anhand standardisierter Fragen

durch den oder die nächste(n) Angehörige(n). Erfasst werden acht Items zu aggressivem Verhalten, neun Items zur Bewertung psychotischer Symptome, sieben Items zur Erfassung motorischer Aktivität, sowie sechs sogenannte vegetative Items, die Schlaf, Ess- und Sexualverhalten abbilden. Hinzu kommen zwei globale Items, bei der die oder der nächste Angehörige gebeten wird, das belastendste Verhaltenssymptom zu benennen und in seiner Frequenz und Intensität einzustufen.[1]

Die BEHAVE-AD erfasst in 26 Items die Frequenz von Verhaltensstörungen bei Demenz. Sie umfasst zwölf Items zu psychotischen Phänomenen, sieben Items zu motorischer Aktivität, ein Item zum Tag/Nacht Rhythmus, sowie fünf Items zu Affektivität und Angst. Die Verhaltensstörungen werden insgesamt vierstufig erfasst. Die Skala reicht von 0 („nicht vorhanden“) bis 3. Die Stufen 1, 2 und 3 sind dabei für

---

[1] Zur Validität und Reliabilität der Skala vergleiche Abschnitt 1.2.

jedes Item spezifisch kodiert. So entspricht etwa bei dem Item „Agitiertheit“ die Stufe 3 der Beobachtung „Vorhanden, mit emotionaler und physischer Komponente“. Hinzu kommt eine globales Item, das die Intensität der Verhaltensstörungen insgesamt auf einer vierstufigen Skala von 0 („Weder störend für das Personal noch gefährdend für den Patienten“) bis 4 („Schwer störend und gefährlich für den Patienten“) abbilden lässt. [2]

Wie bereits angesprochen, fehlt in der Literatur eine differentielle Analyse des Erlebens und Verhaltens von schweren Verhaltensstörungen bei Demenz. Aus diesem Grund wurde hier folgende Vorgehensweise verfolgt.

---

[2] Zur Validität und Reliabilität der Skala vergleiche Abschnitt 1.2.

Die erhobenen Daten wurden zunächst als Summenwerte für jede einzelne Skala und, im Falle der BEHAVE-AD, jedes einzelnen Tages, zusammengefasst. Dabei wurde für die COBRA Skala ein globaler Intensitätswert gebildet, der den Mittelwert aller Items darstellt, um Vergleichbarkeit mit der BEHAVE-AD Skala zu gewährleisten. Die Frequenz der Verhaltensstörungen wurde für beide Skalen als Summenwert für spezifische Gruppen von Verhaltensstörungen zusammengefasst. Zum einen wurde die Frequenz der psychotischen Phänomene, zum anderen die Frequenz der Items, die die motorische Aktivität abbilden, zusammengefasst. Dieser Ansatz soll eine differentielle Analyse von motorischen und nichtmotorischen Phänomenen von Verhaltensstörungen bei Demenz ermöglichen.

So wurde für beide Skalen ein psychopathologischer Summenwert gebildet, der Wahnphänomene, Halluzinationen und affektive Symptome einschließt. Für die BEHAVE-AD wurden die Subskalen „Wahn und Paranoides Erleben“, „Halluzinationen“, „Affektive Störungen“, sowie „Ängste und Phobien“ zusammengefasst. Für die COBRA Skala wurden die Subskala „Erleben und Persönlichkeit“ verwandt. Der Summenwert motorischer Verhaltensstörungen wurde für die BEHAVE-AD aus den Subskalen „Aktivitätsstörungen“ und „Aggressivität“, für die COBRA Skala aus den Subskalen „Aggressiv“ und „Mechanisch und Motorisch“ gebildet.

3.3 Patienten

Für diese Studie wurden Patienten untersucht, die mit einer schweren Demenz (MMSE unter 12) wegen erheblicher Verhaltensstörungen in eine Gerontopsychiatrische Klinik eingewiesen worden waren. 11 Patienten mit schwerer Demenz wurden in der Studie im Zeitraum vom 5. Juli 1998 bis zum 9. November 1999 untersucht. Bei allen Patienten wurde die Zustimmung eines Betreuers nach dem Betreuungsgesetz schriftlich dokumentiert. Die Zustimmung der Patienten war aufgrund der Schwere der kognitiven Störung nicht eindeutig zu erfassen. Deshalb wurden nur solche Patienten untersucht, die beim Tragen des aktometrischen

Gerätes kein erhöhte motorische Unruhe zeigten, sowie im Zeitraum der Studie nicht versuchten, das Gerät zu entfernen. 1 Patient wurde aus diesem Grund vom Untersuchungsprotokoll ausgeschlossen. Die Studie wurde der Ethikkommission der Humboldt Universität zu Berlin im Rahmen eines erweiterten Projektes vorgelegt; ethische Bedenken wurden nicht erhoben.

Weitere Einschlusskriterien waren entweder die Diagnose einer vaskulären Demenz oder einer Demenz vom Alzheimer-Typ. Erkrankungen des Zentralnervensystems, die primär motorische Symptome zeigen, wie etwa der Mb. Parkinson, der Normaldruckhydrozephalus oder der Mb. Huntington, wurden ausgeschlossen. Das Vorliegen eines Delirs führte ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie.

10 Patienten (Alter M = 80.20 Jahre; SD = 6.3 Jahre), fünf männlich und fünf weiblich, durchliefen das gesamte Studienprotokoll. Die klinische Diagnose erfolgte nach NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) und NINCDS-AIREN (Roman et al., 1994) Forschungskriterien. 5 Patienten (drei männlich, zwei weiblich) trugen die Diagnose Demenz vom Alzheimer Typ, und fünf Patienten (zwei männlich, drei weiblich) die Diagnose vaskuläre Demenz.

3.4 Messgeräte

In dieser Studie wurde die motorische Aktivität mittels einem Actiwatch® AW1 Aktometer erfasst (Mini Mitter, Inc., USA). Dieses Gerät ist vergleichsweise kompakt (27 x 26 x 9 mm) und leicht (16 g). Beschleunigungen werden von diesem Gerät mit einer Abtastrate von 32hz erfasst. Der piezoelektrische Kristall ist auf eine Schwellenbeschleunigung von 0.01g kalibriert. Das Speichermodul des Geräts besitzt eine Kapazität von 8 kb. Der Betrieb erfolgt mittels einer 1.5 V Knopfzelle. Eine Abbildung des benutzten Aktometers zeigt Abbildung 4. Das benutzte Zeitfenster betrug 1 Minute, die voreingestellte Messdauer drei Tage. Nach Ablauf der Messung wurden die erhobenen Daten aus dem Aktometer mittels des handelsüblichen Interface (Mini Mitter, Inc., USA) transferiert und mit MatLab® aufbereitet.

Im Datenaufbereitungsprogramm MatLab® wurden die so erhobenen Daten als Vektoren über die Zeit dargestellt. Jeder Datenpunkt entspricht dabei der Summe der Beschleunigungen über der Schwelle von 0.01 g, die innerhalb des voreingestellten Zeitfensters von einer Minute gemessen wurden. Die Rohdaten stellen somit ein Maß für die Häufigkeit motorischer Aktivität oberhalb einer bestimmten Intensität innerhalb einer Minute dar. Diese Häufigkeit wird als Aktivitätswert A bezeichnet. Pro Tag wurden somit 1440 Datenpunkte erfasst, und die einzelnen Messwerte wurden von 1 bis 1440 indiziert. Aus diesen Daten wurden verschiedene Variablen der Aktivität (mittlere Tagesaktivität, mTa; mittlere Nachtaktivität, mNa; L5, M10; IS; IV)[3] mittels SPSS für Macintosh (SPSS 6.1, SPSS, Inc., Chicago, USA) berechnet. Die

[3] Zur Berechnung dieser Werte siehe Abschnitt 3.1.

Zeitreihenanalyse wurde mit dem Programm Cosinor (University of Southern California at San Diego, USA) durchgeführt.

Abbildung 4

Abbildung 4. Das in dieser Studie benutzte aktometrische Gerät wurde bei allen Studienteilnehmern am nichtdominanten Handgelenk wie eine Armbanduhr getragen.

3.5 Beobachtungsbögen

Die Erfassung der motorischen Aktivität mittels Beobachtungsbögen wurde zum einen durch trainierte Rater, zum anderen durch Befragung der oder des nächsten Angehörigen durchgeführt.

Der oder die nächste Angehörige wurde durch den behandelnden Arzt mittels der Caretaker Obstreperous Behavior Rating Assessment (COBRA, Drachman 1996) Skala befragt.

Durch das Klinikpersonal wurde ein zweites Instrument, die BEHAVE-AD Skala (Reisberg et al., 1987), zur Beobachtung von Verhaltensstörungen eingesetzt. Am Morgen eines jeden Messtages wurden in einer Konsensuskonferenz, an der das

Pflegepersonal des Nachtdienstes, des Tagdienstes und der behandelnde Arzt teilnahmen, die Bewertung der einzelnen Items vorgenommen.

3.6 Untersuchungsablauf

Nach Aufnahme wurden alle Patienten mit einer Verhaltensstörung für die Studienteilnahme gescreent. Kam eine Studienteilnahme in Frage, wurde der gesetzliche Betreuer oder die Betreuerin kontaktiert und die Zustimmung zu dieser Studie schriftlich dokumentiert. Gleichzeitig wurde die COBRA Skala erhoben. Die Medikamente, Laborwerte, CT Befunde, der MMSE und die Diagnose wurde erhoben und dokumentiert. Am nichtdominanten Arm wurde ein Aktometer angebracht und mittels konventionellem Verband fixiert.

Das aktometrische Gerät wurde jeweils für drei volle Tage appliziert. In diesem Zeitraum wurde einmal täglich die BEHAVE-AD Skala erhoben. Veränderungen der Medikamente, des psychopathologischen Status, sowie schwere Verhaltensstörungen wurden kontinuierlich dokumentiert.

3.7 Datenanalyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst für jeden an dieser Studie beteiligten Patienten deskriptiv aufbereitet. Querschnittliche Unterschiede zwischen Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz wurden für den ersten Meßtag mittels t-Tests analysiert.

Die erhobenen aktometrischen Daten wurden dann im Hinblick auf ihre Test-Retest Reliabilität über drei Tage hin korrelativ untersucht. Die Test-Retest Reliabilität für die mittels Beobachtungsbögen erhobenen Daten wurde ebenfalls korrelativ über alle Patienten hinweg untersucht. Um die interne Konsistenz der Skalen und Subskalen zu bestimmen, wurde für die verschiedenen Subskalen und den Gesamtwert Cronbachs' α Wert bestimmt.

Weiterhin wurden Spearman Rangkorrelationen berechnet, um die externe Validität der aktometrischen Daten bezogen auf die Beobachtungsbögen zu bestimmen. Um für den Einfluss der Schwere der Demenz, des Alters, sowie von Geschlechtsunterschieden auf die externe Validität zu kontrollieren, wurden Partialkorrelationen berechnet.

Für die Verlaufsdaten über drei Tage wurden zunächst Stabilitätsindizes über die Zeit berechnet. Für die Analyse von Gruppenunterschieden hinsichtlich der Maße der Aktivität und der circadianen Rhythmik wurden Messwiederholungs-varianzanalysen gerechnet, bei denen die wiederholte Messung über drei Tage als Messwiederholungsfaktor eingesetzt wurde.

Zur Beantwortung der Frage nach Gruppenunterschieden bezüglich der circadianen Rhythmik wurden t-Tests berechnet. Zusätzlich wurde für das mittlere Aktivitätsniveau kontrolliert.

Der Zusammenhang zwischen mittlerem Aktivitätsniveau und circadianer Phase wurde korrelativ mit Regressionsanalysen berechnet. Interaktionsanalysen wurden durchgeführt, um Unterschiede in diesem Zusammenhang zwischen Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz darzustellen.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Ergebnisse

In Tabelle 1 finden sich die deskriptiven Daten für die in dieser Studie untersuchten Patienten. Deutlich wird, dass es sich um eine Stichprobe hohen Alters mit niedrigem kognitiven Status und hohen Beobachtungswerten in der motorischen Unruhe handelt.

Dies wird auch in den aktometrisch gemessenen Aktivitätsmustern für jeden einzelnen Patienten für den jeweils ersten Tag nach Aufnahme deutlich, die in Abbildung 5 dargestellt sind.

Hier zeigen sich in erster Linie eine Störung des Tag-Nacht-Rhythmus (dargestellt an der hohen motorischen Aktivität in den Nachtstunden) sowie hohe Aktivitätsspitzen und lang andauernde Aktivitätsphasen, die für repetitive motorische Verhaltensstörungen charakteristisch sein können.

Hinsichtlich der Fragestellung, ob sich Patienten in Parametern der circadianen Rhythmik unabhängig vom kognitiven Status und der Schwere der motorischen Verhaltensstörung unterscheiden, interessiert deskriptiv in erster Linie, ob für die genannten Merkmale Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz vorlagen.

In Tabelle 2 finden sich die Mittelwerte für das Alter, die behavioralen und aktometrischen Daten, sowie den kognitiven Status für beide Gruppen.

Tabelle 1

Patient	Alter	MMSE	B-AD(mot)	B-AD(sum)	CB (mot)	CB(sum)	Diag
AH	92	01	10	19	16	62	AD
AB	78	10	09	13	08	18	AD
VG	78	00	07	17	09	45	VD
VF	87	05	05	11	10	41	VD
AM	76	04	12	24	20	52	AD
VK	76	03	04	11	11	40	VD
VT	85	08	11	16	14	42	VD
AP	72	00	07	13	18	42	AD
VL	83	00	09	15	14	46	VD
AS	75	01	14	24	12	64	AD

Tabelle 1. Individuelle Daten zu Alter, Kognition, und motorischen Verhaltensstörungen bei den untersuchten Patienten am Aufnahmetag. B-AD steht für BEHAVE-AD, CB für COBRA, mot für motorisch, psy für psychopathologisch, sum für Summenwert. VD bezeichnet die Diagnose vaskuläre Demenz, AD die Diagnose Demenz vom Alzheimer-Typ.

Abbildung 5

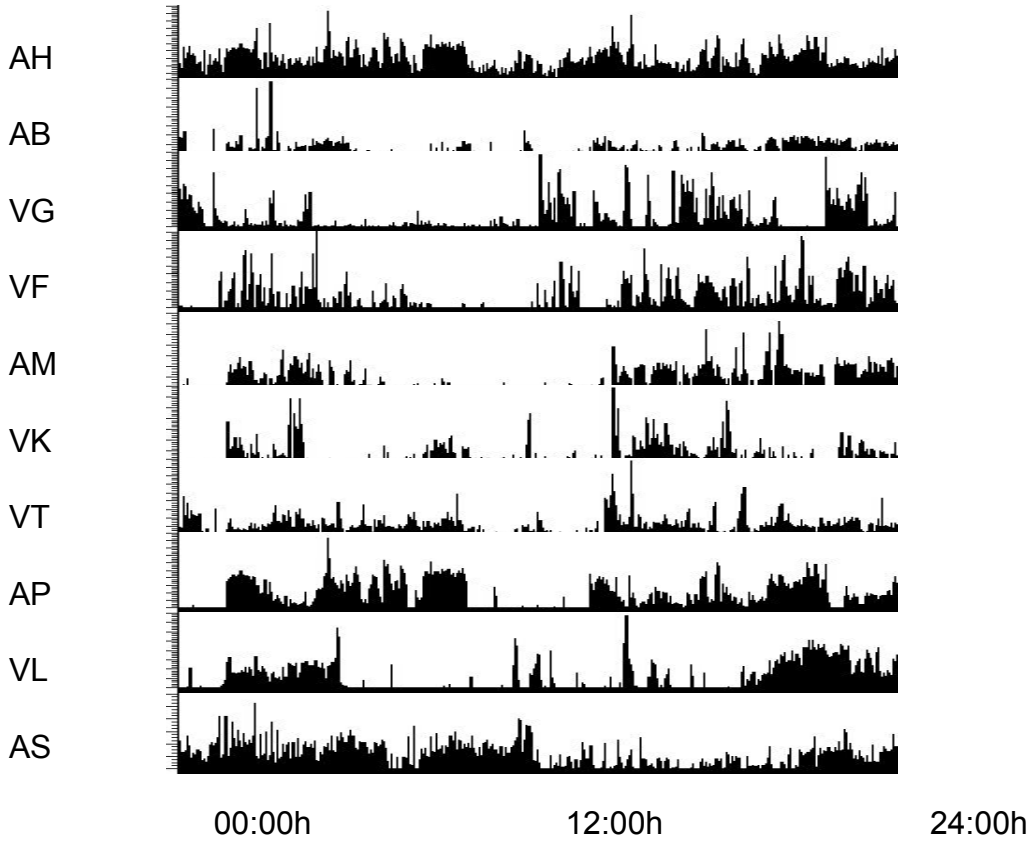

Abbildung 5. Rohdaten der Aktivitätsprofile (Impulse/min) bei den untersuchten Patienten am ersten Messtag.

Tabelle 2

Variable	Alzheimer-Demenz	Vaskuläre Demenz
Alter	82.6 (6.6)	77.8 (5.6)
MMSE	4.0 (4.6)	2.4 (2.3)
B-AD (mot)	11.8 (3.4)	8.4 (3.1)
B-AD (psy)	6.8 (2.6)	8.2 (2.7)
B-AD (sum)	18.6 (4.3)	16.6 (3.6)
CB (mot)	11.8 (2.5)	8.0 (2.4)
CB (psy)	1.4 (1.3)	1.8 (1.8)
CB (sum)	12.2 (3.6)	9.8 (4.1)
MA	128.1 (65.0)	64.0 (34.7)
L5	14.2 (14.2)	9.1 (14.9)
M10	142.3 (72.8)	73.0 (47.5)

Tabelle 2. Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen (in Parenthese) zu Alter, Kognition, und Maßen von Verhaltensstörungen bei den untersuchten Patienten am Aufnahmetag. B-AD steht für BEHAVE-AD, CB für COBRA, mot für motorisch, psy für psychopathologisch, sum für Summenwert. MA bezeichnet die mittlere Gesamtaktivität, L5 die Aktivität in den am wenigsten aktiven 5 Stunden, und M10 die Aktivität in den 10 aktivsten Stunden.

4.1.1 Unterschiede zwischen Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz hinsichtlich Alter und kognitivem Status

Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihres Alters ($t(8) = 0.68$, $p = .51$). Obgleich numerisch ein Unterschied zwischen den MMSE Werten in den beiden Patientengruppen bestand, war dieser nicht statistisch bedeutsam ($t(8) = 1.66$, $p = .16$). In beiden Gruppen fanden sich sehr niedrige Werte, die für einen insgesamt sehr niedrigen kognitiven Status (schwere Demenz) sprechen.

4.1.2 Unterschiede zwischen Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz in der Schwere der motorischen Verhaltensstörungen

Schwere der Verhaltensstörung. Für die erhobenen Beobachtungswerte der Verhaltensstörungen fanden sich in den Summenwerten keine Unterschiede. Dies gilt sowohl für den Summenwert der BEHAVE-AD ($t(8) = 0.80$, $p = .45$), ihre Subskalen motorisch ($t(8) = 1.66$, $p = .14$) und psychopathologisch ($t(8) = 0.84$, $p = .43$), wie auch für die COBRA ($t(8) = 0.48$, $p = .64$), und ihre Subskala psychopathologisch ($t(8) = 0.40$, $p = .70$). Für die Subskala motorisch ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($t(8) = 2.43$, $p < .05$) in Richtung höherer motorischer Aktivität bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ. Für beide Instrumente wurden hier Häufigkeitsratings verglichen.

Aktivitätsniveau. In der aktometrisch gemessenen mittleren Gesamtaktivität, sowie in den Variablen M10 (Aktivität in den 10 aktivsten Stunden) und L5 (Aktivität in den 5 am wenigsten aktiven Stunden) fanden sich ebenfalls keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. Die Kennwerte waren für die M10 ($t(8) = 1.95$, $p = .10$), für die L5 ($t(8) = 0.56$, $p = .56$), und für die mittleren Gesamtaktivität ($t(8) = 1.78$, $p = .12$) statistisch nicht signifikant. Es sei jedoch angemerkt, dass bei niedriger Gruppenstärke in dieser Untersuchung die Signifikanzniveaus der M10 und der mittleren Gesamtaktivität als marginale Trends gewertet werden können.

Zusammenfassung. Im mittleren Aktivitätsniveau, aktometrisch erhoben in den Variablen M10 (Aktivität in den 10 aktivsten Stunden), und der mittleren Gesamtaktivität, sowie in der motorischen Unruhe, mittels Fremdrating durch nahe Angehörige erhoben, ergaben sich statistische Kennwerte, die darauf hinweisen, dass in der Gruppe der Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ zumindest numerisch ein höheres Aktivitätsniveau vorlag. Bei der Beantwortung der Frage, ob bei dieser Gruppe ein spezifisches Muster der circadianen Rhythmik vorliegt, wird somit für die Schwere der motorischen Unruhe zu kontrollieren sein.

4.2 Reliabilität der behavioralen Messung von Verhaltensstörungen

Die Test-Retest Reliabilität für die Skalen (erhoben zwischen Tag 2 und Tag 3) war insgesamt zufriedenstellend. Für den Summenwert der BEHAVE-AD Skala, sowie für den motorischen und den psychopathologischen Subscore war sie hoch (BEHAVE-AD (sum): $r_{tt} = .87$, $p < .001$; BEHAVE-AD (psy): $r_{tt} = .83$, $p < .001$; BEHAVE-AD (beh): $r_{tt} = .84$, $p < .001$). Angesichts der vergleichsweise niedrigen Variabilität in den Gruppen kann davon ausgegangen werden, dass die Test-Retest Reliabilität hier als ein guter Schätzwert der Reliabilität gelten kann.

Die interne Konsistenz, die sowohl für die BEHAVE-AD, als auch für die COBRA-Skala berechnet werden konnte, war moderat für die BEHAVE-AD Skala und ihre Subscores (BEHAVE-AD (sum): $\alpha = .67$; BEHAVE-AD (psy): $\alpha = .61$; BEHAVE-AD (beh): $\alpha = .70$), aber hoch für die COBRA Skala und die entsprechenden Subscores (COBRA (sum): $\alpha = .74$; COBRA(psy): $\alpha = .67$; COBRA (beh): $\alpha = .84$).

4.3 Reliabilität der aktometrischen Messung von Verhaltensstörungen

Die Test-Retest Reliabilität für sowohl die Rohwerte ($r_{tt} = .89$, $p < .001$) als auch die Mittelwerte der aktometrischen Aktivität war hoch ($r_{tt} = .88$, $p < .001$). Angesichts einer hohen Variabilität der Daten (vergleiche Tabelle 2) könnte dieser Wert jedoch

statistisch überschätzt sein.

Tabelle 3

	B-AD(mot)	B-AD(psy)	B-AD(sum)	CB (mot)	CB (psy)	CB(sum)
MA	.93***	-.41*	.76**	.96***	.03	.68*
L5	.50**	-.58**	.28	.61**	-.16	.06
M10	.72***	-.25	.59**	.96***	.03	.31
IV	-.17	-.09	-.12	.07	-.11	.01

Tabelle 3. Korrelation zwischen aktometrischen Daten und Ratings in den Beobachtungsbögen über alle Tage hinweg. B-AD steht für BEHAVE-AD, CB für COBRA, mot für motorisch, psy für psychopathologisch, sum für Summenwert. MA bezeichnet die mittlere Gesamtaktivität, L5 die Aktivität in den am wenigsten aktiven 5 Stunden, und M10 die Aktivität in den 10 aktivsten Stunden. IV bezeichnet die intradiane Variabilität der Aktivität. *** $p > .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$.

4.4 Validität der aktometrischen Messung

Zur Bestimmung der externen Validität der aktometrischen Messung wurden Korrelationen zwischen den benutzten Skalen sowie ihren Subscores, und Parametern der motorischen Aktivität berechnet. Die zugehörige Korrelationsmatritze findet sich in Tabelle 3.

Die höchsten Korrelationen fand sich zwischen mittlerer aktometrischer Aktivität und motorischen Subscores sowie zwischen M10 und motorischen Subscores. Mittlere Korrelationen fanden sich zwischen Subscores und der L5. Die Korrelation zwischen

aktometrischer Aktivität und psychopathologischen Subscores war insgesamt schwach. Keine statistisch bedeutsamen Assoziationen fanden sich zwischen Werten der intradianen Variabilität und den Beobachtungsskalen. Die intradiane Variabilität bildete sich also in diesen Skalen nicht ab.

4.4.1 Abhängigkeit der Validität der Messung von kognitivem Status und Alter

Es fanden sich signifikante positive Korrelationen zwischen mittlerer aktometrischer Aktivität und Alter ($r = .42$, $p < 0.01$), sowie zwischen mittlerer aktometrischer Aktivität und kognitivem Status, gemessen mittels der MMSE ($r = -.58$, $p < 0.001$). Wir berechneten daraufhin Partialkorrelationen, um für Alter und kognitiven Status zu kontrollieren. Es ergaben sich nun niedrigere Korrelationen zwischen aktometrischer Aktivität und den Verhaltensratings, die jedoch weiterhin statistisch bedeutsam waren. Interessanterweise nahmen gleichzeitig die Korrelationen mit der intradianen Variabilität (IV) numerisch zu, was mit in der Literatur berichteten Befunden zur Fragmentierung des intradianen Rhythmus mit zunehmendem Alter in Verbindung gebracht werden kann (vgl. Vitiello und Prinz, 1989). Die Partialkorrelationen finden sich in Tabelle 4.

4.4.2 Erste Diskussion der Validität der Messung

Die Ergebnisse dieses ersten Teils der Studie zeigen eine hohe Reliabilität und interne Konsistenz sowohl für Verhaltensratings, als auch für aktometrische Daten. Erstmals konnte aber gezeigt werden, dass zwischen den Beobachtungsratings und der mittleren aktometrischen Aktivität ein enger Zusammenhang besteht. Methodenkritisch ist anzumerken, dass angesichts der geringen Anzahl von Patienten in der Stichprobe und der hohen Variabilität, insbesondere in den Maßen der aktometrischen Aktivität, die Assoziation zwischen aktometrischen Daten und Beobachtungsratings überschätzt sein könnte. Angesichts der hohen Stabilität dieser

Assoziation gegenüber konfundierenden Variablen, wie am Beispiel des Alters und des MMSE gezeigt, ist jedoch davon auszugehen, dass hier grundsätzlich eine bedeutsame statistische Assoziation vorliegt.

Tabelle 4

	B-AD(mot)	B-AD(psy)	B-AD(sum)	CB (mot)	CB (psy)	CB(sum)
MA	.92***	-.39*	.64*	.92**	-.13	.20
L5	.88**	-.43	.58*	.61**	-.12	-.27
M10	.85**	-.43	.59*	.78*	.01	.24
IV	.47	-.01	.45	.26	-.31	-.32

Tabelle 4. Partialkorrelationen (kontrolliert für Alter und MMSE) zwischen aktometrischen Daten und Ratings in den Beobachtungsbögen über alle Tage hinweg. B-AD steht für BEHAVE-AD, CB für COBRA, mot für motorisch, psy für psychopathologisch, sum für Summenwert. MA bezeichnet die mittlere Gesamtaktivität, L5 die Aktivität in den am wenigsten aktiven 5 Stunden, und M10 die Aktivität in den 10 aktivsten Stunden. IV bezeichnet die intradiane Variabilität der Aktivität. *** $p > .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$.

Diese starke Assoziation belegt die externe Validität der aktometrischen Messung in bezug auf das Merkmal „motorische Verhaltensstörung bei Demenz“. Es ergab sich jedoch keine gesonderte Validität für einzelne Symptome, wie etwa dem ruhelosen Umherwandern. Diese Abwesenheit von Spezifität muss jedoch als vorläufig interpretiert werden, da in der vorliegenden kleinen Stichprobe die Bandbreite spezifischer motorischer Symptome zu schmal gewesen sein mag. In einer Studie

zum Symptom des ruhelosen Umherwanderns hatten Cohen-Mansfield und Mitarbeiter - im Gegensatz zu den hier vorgelegten Ergebnissen - hohe Assoziationen zwischen aktometrischer Aktivität und Parametern der videogestützten Beobachtung der Patienten gefunden(Cohen-Mansfield et al., 1987).

Angesichts der guten Tolerabilität des aktometrischen Gerätes liegt somit eine objektive, reliable und valide Methode zur Erfassung motorischer Verhaltensstörungen bei Demenz vor. Einschränkend sollte jedoch erwähnt werden, dass sich diese Validität lediglich auf die Häufigkeit der Verhaltensstörung erstreckt. Zu den Maßen der Schwere der Verhaltensstörung, wie sie etwa in der COBRA gemessen werden, fanden sich keine signifikanten Assoziationen. Es könnte aber sein, dass die subjektive Bewertung der Schwere einer Verhaltensstörung, zumal von einem nahen Angehörigen, wenig reliabel war.

Die hohe Korrelation zwischen aktometrisch erfasster mittlerer Aktivität und den motorischen Ratings könnte bedeuten, dass Ratingskalen primär solche Verhaltensstörungen valide abbilden, die mit einer hohen motorischen Aktivität einhergehen. Die hohe Korrelation mit der Variable M 10 (die Aktivität in den 10 aktivsten Stunden) im Vergleich zur Korrelation zur Variable L5 (die Aktivität in den am wenigsten aktiven 5 Stunden) weist darauf hin, dass die motorischen Ratings „bewegungssensibel“ sein könnten, das heisst, dass nur solche Verhaltensstörungen abgebildet werden, die mit einem gewissen Maß an motorischer Unruhe einhergehen. Diese Annahme kann jedoch mit den vorliegenden Daten nicht belegt werden.

Angesichts differentieller Zielsymptome in der Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz sei jedoch darauf hingewiesen, dass die aktometrische Messung der motorischen Unruhe insbesondere dann als Therapiemonitoring geeignet sein dürfte, wenn es sich um ein Zielsymptom handelt, das primär motorisch ist oder sekundär motorische Veränderungen zur Folge hat, wie beispielsweise die gehemmte Depression oder das manische Syndrom.

4.5 Verlaufsergebnisse

Um die Frage nach differentiellen Veränderungen der circadianen Rhythmik bei Demenz vom Alzheimer-Typ und bei vaskulärer Demenz zu untersuchen, wurden zunächst Verlaufsdaten untersucht. Dabei sollen hier exemplarisch der motorische Subscore der BEHAVE-AD, die Aktivität in den am wenigsten aktiven 5 Stunden (L5) und die Aktivität in den 10 aktivsten Stunden (M10) dargestellt werden.

4.5.1 Stabilität der Verlaufsmessung

Zur Prüfung der Reliabilität der Messung werden zunächst die Stabilität der BEHAVE-AD (Subscore motorisch), der M 10 und der L5 über die drei Messtage dargestellt (Tabelle 5).

Tabelle 5

Variable	Tag 2	Tag3
BEHAVE-AD(mot)	.88**	.79**
M10	.62*	.92***
L5	.58*	.69*

Tabelle 5. Stabilität der aktometrischen Daten und Ratings in den Beobachtungsbögen über drei Tage. B-AD steht für BEHAVE-AD, mot für motorisch. M10 bezeichnet die Aktivität in den 10 aktivsten Stunden, L5 die Aktivität in den am wenigsten aktiven 5 Stunden. *** $p > .001$; ** $p < .01$; * $p < .05$.

Dabei waren die Stabilität für die BEHAVE-AD (Subscore motorisch) und die M 10 hoch, während die L5 nur mittelgradige Stabilitätsindizes aufwies. Dies könnte eventuell die Anpassung an die neue Umgebung, insbesondere eventuell veränderte Schlafzeiten reflektieren, die sich so über drei Tagen abbilden könnte. Insgesamt sind die berichteten Stabilitäten jedoch, insbesondere angesichts der kleinen Stichprobe, zufriedenstellend.

4.5.2 Verlaufsanalysen

Zur Analyse gruppendifferentieller Verläufe wurden Innersubjekteffekt-Varianzanalysen mit Messwiederholungen im Rahmen eines gemischten Modells gerechnet. Diese Methode erlaubt auch bei kleinen Fallzahlen eine Abschätzung der Power, wie es angesichts der wenigen Patienten in dieser Studie notwendig scheint. Die Verlaufsdaten für die drei Gruppen in BEHAVE-AD, M10 und L 5 sind in Abbildung 6 dargestellt.

Zur Analyse der Daten der BEHAVE-AD, Subscore motorisch, wurde eine 2 (Demenz vom Alzheimer-Typ versus vaskuläre Demenz) mal 3 (Messzeitpunkte (Tage)) Varianzanalyse gerechnet. Das Datenmuster war konsistent mit Homogenitätsannahmen (Box's M = 7.99, p = .59). Weder der Haupteffekt für Gruppe (p = .37) noch der Messwiederholungseffekt (p = .69), noch die Interaktion zwischen beiden (p = .79) war signifikant. Trotz insgesamt niedriger geschätzter Power (P = .141) kann angesichts der hohen Prüfwerte zur Ablehnung der Nullhypothese davon ausgegangen werden, dass hier keine signifikanten Unterschiede vorlagen. Somit unterschieden sich die beiden Gruppen im Verlauf nicht in den Ratings der motorischen Verhaltensstörung.

Abbildung 6

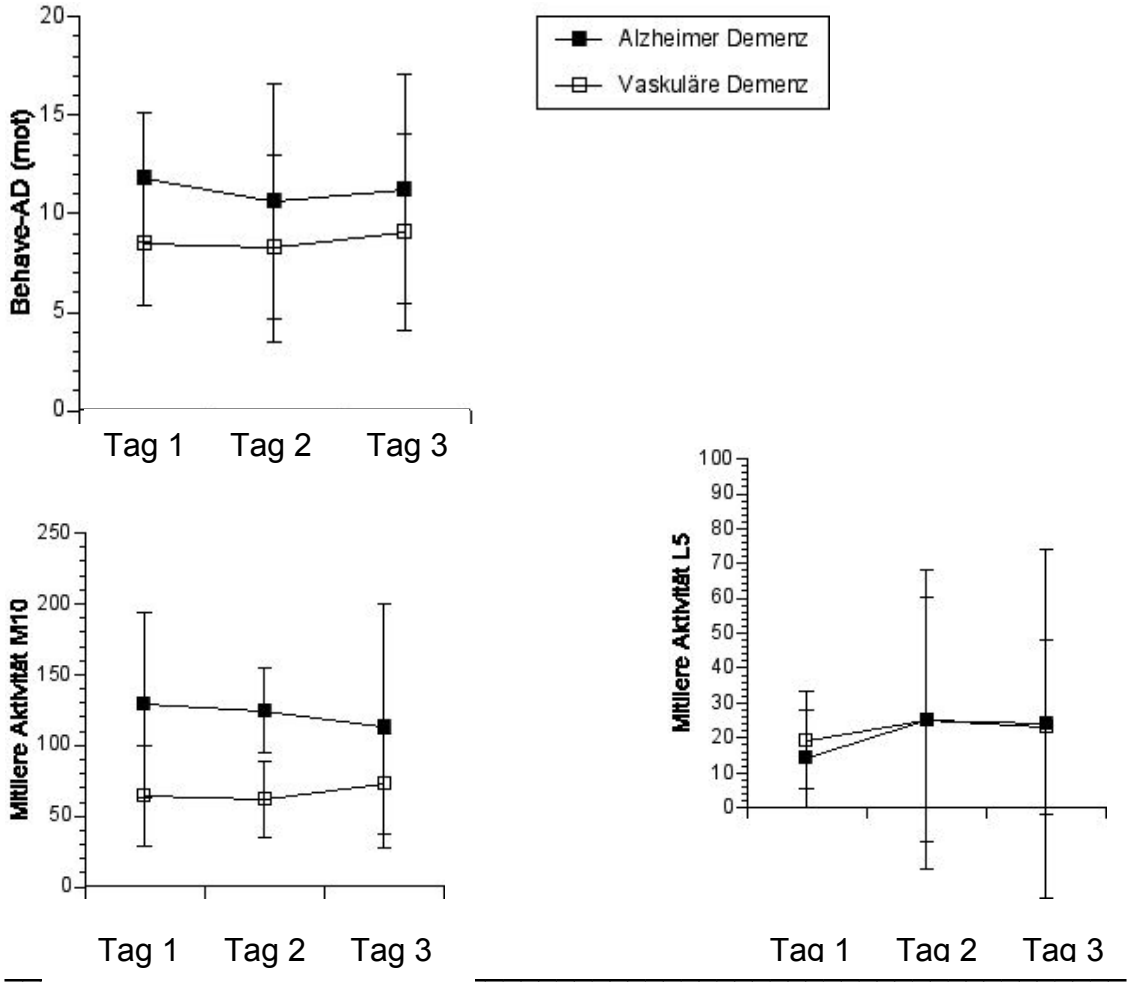

Abbildung 6. Verlauf der aktometrischen Daten (Impulse/min) und Ratings in den Beobachtungsbögen über drei Tage als Funktion der Demenzdiagnose. BEHAVE-AD (mot) steht für die motorische Subskala. M10 bezeichnet die Aktivität in den 10 aktivsten Stunden, L5 die Aktivität in den am wenigsten aktiven 5 Stunden.

Das analoge Datenmuster für die M10 (die mittlere Aktivität in den 10 aktivsten Stunden) entsprach ebenfalls Homogenitätsannahmen (Box's M = 19.19, p = .09). Weder der Haupteffekt für Gruppe (p = .21) noch der Messwiederholungseffekt (p =

.31), noch die Interaktion zwischen beiden (p = .40) waren signifikant. Bei insgesamt niedriger geschätzter Power (P = .23) kann angesichts der niedrigen Prüfwerte zur Ablehnung der Nullhypothese nicht sicher davon ausgegangen werden, dass hier keine signifikanten Unterschiede vorlagen. Somit ist für weitere Analysen für die M10 zu kontrollieren.

Das analoge Datenmuster für die L5 (die mittlere Aktivität in den 5 am wenigsten aktiven Stunden) entsprach ebenfalls Homogenitätsannahmen (Box's M = 21.28, p = .06). Weder der Haupteffekt für Gruppe (p = .39) noch der Messwiederholungseffekt (p = .28), noch die Interaktion zwischen beiden (p = .46) waren signifikant. Bei insgesamt niedriger geschätzter Power (P = .26) kann angesichts der mittleren Prüfwerte zur Ablehnung der Nullhypothese davon ausgegangen werden, dass hier keine signifikanten Unterschiede vorlagen.

4.6 Circadiane Rhythmizität

Zentrales Ziel dieser Studie war es, durch den Vergleich von Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz den Einfluß struktureller Läsionen des SCN auf Schlafstörungen und Verhaltensstörungen bei Demenz zu untersuchen. Strukturelle Läsionen des SCN können in der Gruppe der Alzheimer-Demenz angenommen werden und sollten bei Patienten mit einer vaskulären Demenz, in Abwesenheit hypothalamischer Läsionen, fehlen. Durch die Auswahl schwer dementer Patienten sollte der Einfluß einer verminderten Wahrnehmung externer Zeitgeber experimentell kontrollierbar sein. Die Patienten sollten für die Schwere der Verhaltensstörungen, insbesondere der Aktivitätsstörungen, vergleichbar sein, um den Einfluß einer erhöhten motorischen Aktivität auf Phasenverschiebungen in der circadianen Rhythmik kontrollieren zu können. Sollten sich unter diesen Bedingungen Unterschiede in der Phasenverschiebung des circadianen Rhythmus darstellen lassen, wäre dies ein direkter Hinweis auf den Einfluß und die Funktion des SCN bei Verhaltensstörungen bei Demenz.

Angesichts der im deskriptiven Teil dargestellten marginalen Unterschiede zwischen dem mittleren Aktivitätsniveau bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit vaskulärer Demenz werden im folgenden zentrale Variablen der circadianen Rhythmik, die intradiane Variabilität (IV), die interdiane Stabilität (IS) sowie Maße der circadianen Phase, der Mesor, die Amplitude und die Akrophase (vgl. Abschnitt 3.1) zunächst auf ihre Unterschiede in beiden Gruppen hin, und dann jeweils auf ihre Unterschiede nach Kontrolle des Aktivitätsniveaus analysiert. Die statistische Kontrolle des Aktivitätsniveaus erfolgt dabei zunächst durch eine Normalisierung der circadianen Parameter an der mittleren Aktivität in den 10 aktivsten Stunden, der M10:

$$\text{Circa}' = \text{Circa} / \text{M10} \qquad (3).$$

4.6.1 Unterschiede in Rohwerten der circadianen Rhythmizität zwischen Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz

Aktivitätsrhythmen. Sowohl für die interdiane Stabilität als auch für die intradiane Variabilität ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Kennwerte unterschieden sich für die intradiane Variabilität ($t(8) = 1.00$, $p = .35$) und für die interdiane Stabilität ($t(8) = 1.39$, $p = .21$) statistisch nicht signifikant. Die interdiane Variabilität und die intradiane Stabilität sind in Abbildung 7 dargestellt.

Abbildung 7

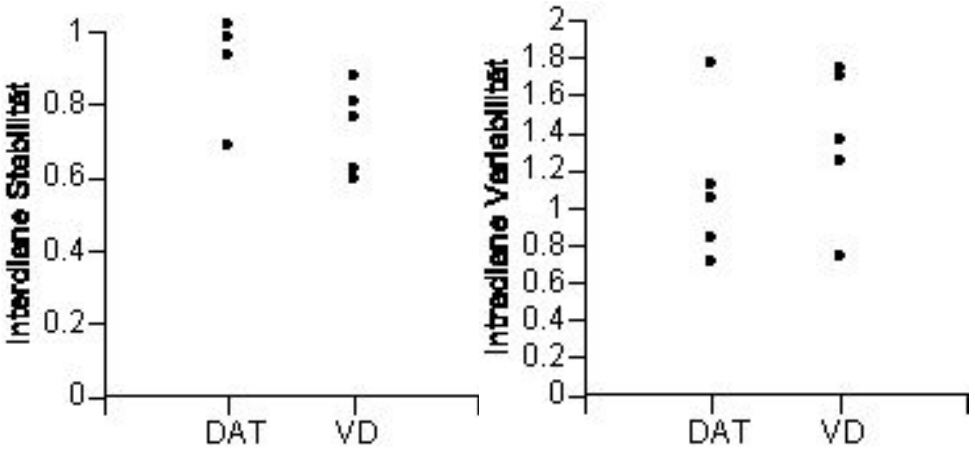

Abbildung 7. Interdiane Stabilität (links) und intradiane Variabilität (rechts) bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) und Patienten mit vaskulärer Demenz (VD). Individuelle Datenpunkte.

Circadiane Phase. Für den Mesor, also den Wendepunkt der circadianen Rhythmik, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($t(8) = 1.18$, $p = .28$). Sowohl für die Amplitude wie auch die Akrophase, also für Maße der Verschiebung der circadianen Rhythmik, ergaben sich jedoch signifikante Unterschiede Die statistischen Kennwerte waren für Amplitude ($t(8) = 2.44$, $p < .05$), und für die Akrophase ($t(8) = 2.34$, $p < .05$). Die Amplitude und die Akrophase ist in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8

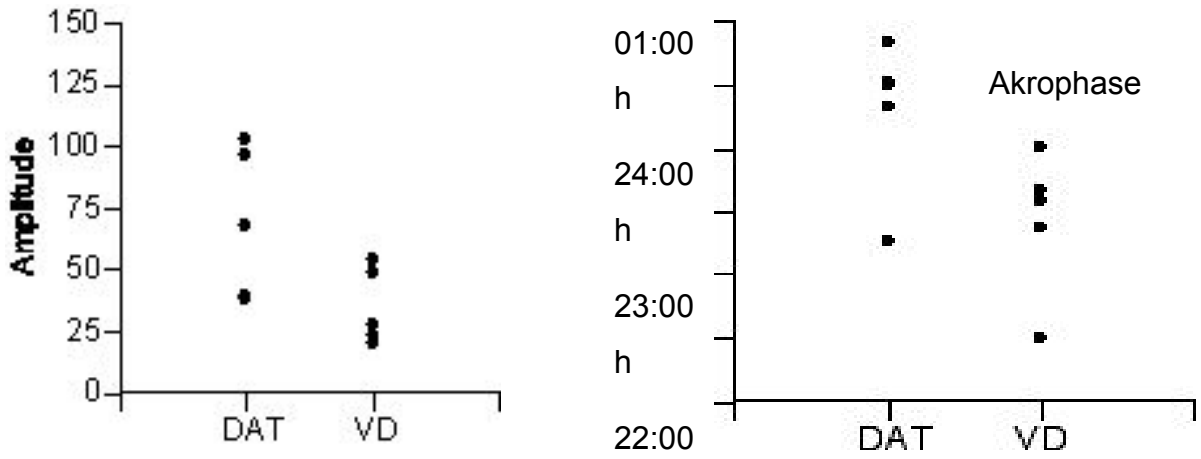

Abbildung 8. Amplitude (Impulse/min; links) und Akrophase der circadianen Rhythmik (Uhrzeit; rechts) bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) und Patienten mit vaskulärer Demenz (VD). Individuelle Datenpunkte.

4.6.2 Unterschiede in der circadianen Rhythmizität zwischen Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz unter Kontrolle des Aktivitätsniveaus

Aktivitätsrhythmen. Unter Kontrolle der mittleren Aktivität in den 10 aktivsten Stunden (M10) analog Gleichung 3 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede für die intradiane Variabilität ($t(8) = 1.92$, $p = .12$) oder für die interdiane Stabilität ($t(8) = 1.98$, $p = .11$).

Circadiane Phase. Unter Kontrolle der mittleren Aktivität in den 10 aktivsten Stunden (M10) analog Gleichung 3 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für den Mesor ($t(8) = 1.39$, $p = .22$). Der vormals signifikante Unterschied für die Amplitude verschwand völlig ($t(8) = 0.27$, $p = .98$). Der Unterschied für die Akrophase blieb jedoch stabil ($t(8) = 2.68$, $p < .05$). Somit war in der Tat unabhängig von der mittleren Aktivität eine zeitliche Verschiebung der Phase der circadianen Rhythmik festzustellen. Dabei zeigte sich numerisch, dass die Akrophase bei den Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ zeitlich nach hinten verschoben war.

4.7 Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik

Der Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität, spezifisch die mittlere Aktivität in den 10 aktivsten Stunden, und circadianer Rhythmik, spezifisch die Akrophase, ist in Abbildung 9 dargestellt.

Regressionsanalysen wurden zur Bestimmung der spezifischen Varianzaufklärung in der Akrophase durch (1) die motorische Aktivität, dargestellt durch die mittlere Aktivität in den 10 aktivsten Stunden (M10), (2) durch die Diagnose vaskuläre Demenz versus Demenz vom Alzheimer-Typ durchgeführt, sowie (3) durch die Interaktion von (1) und (2). Das lineare Modell folgte dabei der Gleichung:

$$\text{Akrophase} = \beta_1 * \text{Konstante} + \beta_2 * \text{M10} + \beta_3 * \text{Diagnose} + \beta_4 * (\text{M10} * \text{Diagnose})$$

(4).

Die Regressionsanalysen wurde dabei schrittweise inkrementell durchgeführt. Die mittlere Aktivität führte dabei zu einem schwachen Modellfit ($\underline{R}^2$ = .30). Das Hinzufügen der Demenzdiagnose in das Modell führte jedoch zu einer marginal signifikanten Verbesserung des Modellfits ($\underline{R}^2$ = .49; $\Delta\underline{R}^2$ = 0.19; $\underline{F}$ change (2, 7)= 3.59, p = .09). Durch das weitere Hinzufügen des Interaktionsterms aus motorischer Aktivität und Diagnose kam es zu erneut zu einer marginal signifikanten Verbesserung des Modellfit. Das Modell klärte nun insgesamt mehr als zwei Drittel (68%) der Varianz in der Akrophase auf ($\underline{R}^2$ = .68; $\Delta\underline{R}^2$ = 0.19; $\underline{F}$ change (2, 7)= 3.57, p = .09).

Abbildung 9

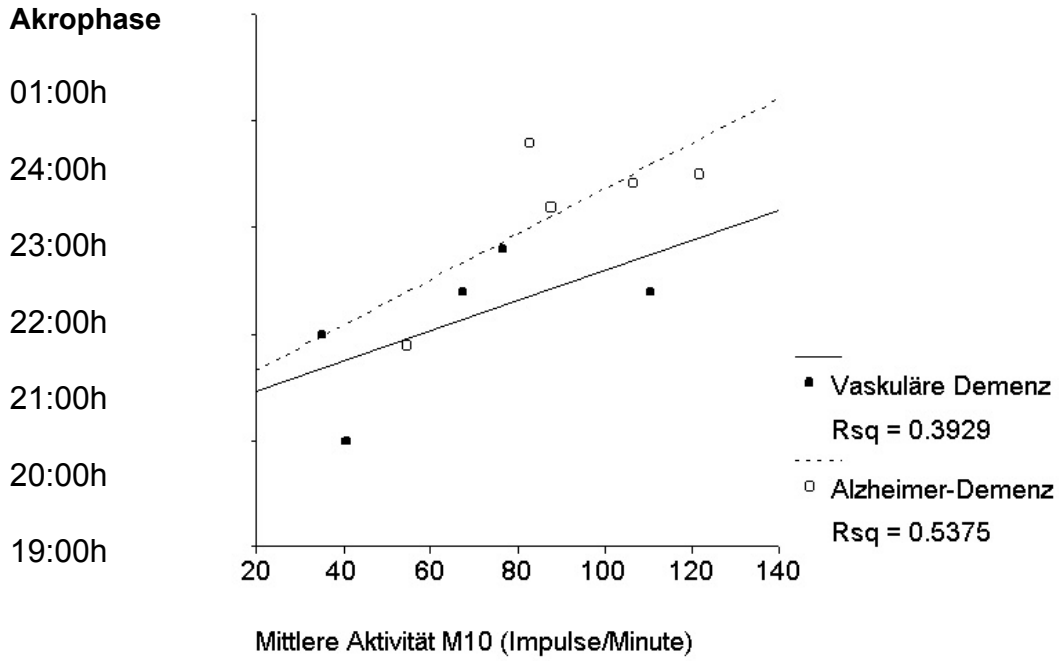

Abbildung 9. Akrophase der circadianen Rhythmik als Funktion der mittleren Aktivität M10 bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (leere Kreise) und Patienten mit vaskulärer Demenz (gefüllte Kreise). Individuelle Datenpunkte. Regressionsgeraden für jede Gruppe.

Wie in Abbildung 9 dargestellt, kam es also bei erhöhter motorischer Aktivität insgesamt zu einer Verschiebung der Akrophase, die jedoch ausgeprägter war, wenn es sich um Patienten handelte, die an einer Demenz vom Alzheimer-Typ litten.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es zunächst, die Reliabilität und externe Validität der aktometrischen Erfassung von Verhaltensstörungen bei schwerer Demenz anhand standardisierter Beobachtungsskalen zu prüfen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Frage untersucht, ob aktometrisch erfasste Indikatoren der circadianen Rhythmik zwischen Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz Unterschiede zeigen. Insbesondere wurde geprüft, ob es bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ im Vergleich zu Patienten mit einer vaskulären Demenz unabhängig vom Grundniveau der motorischen Aktivität zu einer Phasenverschiebung in der circadianen Rhythmik motorischer Aktivität kommt. Befunde aus der Literatur legen nahe, dass eine solche Phasenverschiebung spezifisch mit Störungen im suprachiasmatischen Nukleus in Verbindung gebracht werden könnte (Edgar, 1992).

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse dieser Studie zusammengefasst.

5.1.1 Validität der aktometrischen Erfassung motorischer Verhaltensstörungen

Die im Ergebnisteil beschriebenen Analysen zeigten, dass die aktometrische Erfassung motorischer Aktivität auch bei Patienten mit schwerer Demenz hoch reliabel ist. Zu den konkurrent erhobenen standardisierten Beobachtungsbögen fanden sich starke Assoziationen. Es ist jedoch qualifizierend zu bemerken, dass die Korrelation zwischen aktometrischen Daten motorischer Aktivität und der Beobachtungsskala BEHAVE-AD, die durch professionelles Personal erhoben wurden, numerisch höher war als die Korrelation zwischen aktometrischen Daten motorischer Aktivität und der Beobachtungsskala COBRA, die durch den Bericht

pflegender Angehöriger erhoben wurden. Zudem wurden hohe Korrelationen exklusiv zwischen aktometrischen Daten motorischer Aktivität und den Subskalen der Beobachtungsbögen gefunden, die spezifisch motorische Verhaltensstörungen abbilden. Bei den Subskalen psychopathologischer Veränderung zeigte sich dieses Muster hingegen nicht. Darüber hinaus war es nicht möglich, Korrelationen zwischen einzelnen Items motorischer Aktivität und aktometrischen Messwerten zu finden.

5.1.2 Unterschiede in motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik zwischen Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulärer Demenz

Im zweiten Teil der Arbeit wurden für Maße der mittleren motorischen Aktivität keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz gefunden. Für den Kennwert M10, ein Maß der mittleren Aktivität in den 10 aktivsten Stunden, zeigte sich jedoch ein statistisch bedeutsamer Trend, der andeutete, dass die Aktivität bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer Typ tendenziell höher lag als bei Patienten mit vaskulärer Demenz.

Für Maße der circadianen Rhythmik ergab sich ein anderes Befundmuster. Obgleich für Maße der Variabilität der motorischen Aktivität an einzelnen Tagen und über drei Tage keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden, zeigten sich für Maße der Rhythmizität Unterschiede zwischen Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit einer vaskulären Demenz. So war bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ die Amplitude der circadianen Rhythmik stärker ausgeprägt und die Phase der circadianen Rhythmik zeitlich nach hinten verschoben. Spezifisch lag die Akrophase der circadianen Rhythmik bei den in dieser Studie untersuchten schwer dementen Patienten mit der Diagnose Alzheimer-Demenz etwa 2 Stunden später als für Patienten mit der Diagnose einer vaskulären Demenz. Dieser Befund deckt sich mit neueren Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Harper und Kollegen, die Verschiebungen der circadianen Phase in die späteren Abenstunden bei Patienten

mit Demenz vom Alzheimer-Typ zeigen konnten (Harper et al., 2001). Dieser Effekt war im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit frontotemporaler Demenz stärker ausgeprägt (Harper et al., 2001). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die circadiane Phase bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ, die am sogenannten „Sundowning“ Syndrom leiden, zeitlich noch weiter nach hinten verschoben ist (Volicer et al., 2001), und diese Verschiebungen mit dem Schweregrad der Demenz noch zunehmen (Harper et al., 2004).

5.1.3 Zusammenhang zwischen motorischen Verhaltensstörungen und circadianer Rhythmik

Schließlich wurde der Frage nachgegangen, ob eine erhöhte motorische Aktivität auch zu einer Verzögerung der Phase der circadianen Rhythmik bei Demenz geführt haben könnte. Die Literatur über den Einfluss behavioraler Zeitgeber auf circadiane Rhythmik legt dies nahe (Vitiello et al., 1992). Regressionsanalytisch konnte gezeigt werden, dass sowohl bei Patienten mit vaskulärer Demenz, als auch bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ die Phasenverschiebung um so stärker ausgeprägt war, je höher die mittlere motorische Aktivität war. Bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ war dieser Zusammenhang jedoch im Trend stärker ausgeprägt, statistisch durch eine marginal signifikante Interaktion qualifiziert.

5.2 Limitierungen der erhobenen Befunde

5.2.1 Validität der aktometrischen Erfassung motorischer Verhaltensstörungen

Die Validität der aktometrischen Daten wurde bereits im Ergebnisteil vorläufig diskutiert (siehe Abschnitt 4.4.2). Einschränkend sei hier nochmals darauf hingewiesen, dass angesichts der kleinen Stichprobe und der hohen Variabilität in

den aktometrischen Daten die konkurrente Validität mit den Beobachtungsratings überschätzt sein könnte. Grundsätzlich kann wohl davon ausgegangen werden, dass eine starke korrelative Assoziation zwischen aktometrischen Maßen motorischer Aktivität und den motorischen Subskalen der Beobachtungsbögen vorliegt. Die vorhandenen Daten legen darüber hinaus nahe, dass in den Beobachtungsbögen insbesondere die Symptome abgebildet werden, die mit einer erhöhten motorischen Aktivität einhergehen.

Es fand sich jedoch keine spezifische Assoziation zwischen einzelnen Symptomen, wie etwa der kognitiven Abulie, zu den aktometrischen Daten. Hier mag die mangelnde Variabilität der Frequenz verschiedener motorischer Symptome in der kleinen Stichprobe bewirkt haben, dass Assoziationen nicht gefunden werden konnten. Zukünftig wären Studien an Patienten mit spezifischen motorischen Verhaltensstörungen dringend notwendig.

5.2.2 Unterschiede in motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik zwischen Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulärer Demenz

Die differentiellen Befunde zur motorischen Aktivität zwischen vaskulärer Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ unterliegen angesichts der kleinen Stichprobe dem statistischen Problem der Power, also der Wahrscheinlichkeit, dass angesichts kleiner Fallzahl die Nullhypothese akzeptiert wird, obgleich bei größerer Fallzahl Unterschiede statistisch bedeutsam sein könnten.

Anhand der Beurteilung der geschätzten Power und des Signifikanzniveaus konnte jedoch gezeigt werden, dass die Unterschiede in der motorischen Aktivität für alle Werte außer der M10 (der mittleren motorischen Aktivität in den 10 aktivsten Stunden) statistisch nicht bedeutsam waren. Für die M10 fand sich jedoch ein marginaler Trend (die M10 war bei Alzheimer-Demenz tendenziell höher), der beispielsweise durch stärker ausgeprägte Aktivitätsspitzen in der motorischen

Aktivität bedingt sein könnte. Abbildung 5 (vergleiche Abschnitt 4.1.) stützt diese These. Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ sind dort durchgehend mit dem Vornamensinitial A gekennzeichnet. Die visuelle Analyse zeigt, dass hier, häufiger und stärker ausgeprägt, Spitzen in der motorischen Aktivität aufzutreten scheinen als bei Patienten mit vaskulärer Demenz (Vornamensinitial V).

Die individuell dargestellten Daten zur circadianen Rhythmik (Abbildungen 7 und 8) ergeben ebenfalls ein klares Befundmuster. Während Maße der Stabilität und Variabilität zwischen Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ und Patienten mit vaskulärer Demenz praktisch vollständig überlappen, kommt es bei Maßen der circadianen Phase bei Alzheimer-Demenz zu einer deutlichen Verschiebung, die auch im für kleine Fallzahlen wenig anfälligen t-Test statistisch bedeutsam sind.

5.2.3 Zusammenhang zwischen motorischen Verhaltensstörungen und circadianer Rhythmik

Für den Zusammenhang zwischen motorischen Verhaltensstörungen und circadianer Rhythmik gelten grundsätzlich ebenfalls Probleme der statistischen Power.

Wie in Abbildung 9 (vergleiche Abschnitt 4.7) gezeigt, kommt es jedoch auch bei Darstellung der individuellen Daten zu einem klaren Befundmuster. So erklärt die Varianzanalyse über diese Daten 68% der Varianz in der Akrophase der circadianen Rhythmik motorischer Aktivität. Angesichts der kleinen Fallzahl sind die hier berichteten marginalen Trends statistisch bedeutsam - so kann davon ausgegangen werden, dass angesichts niedriger Power bei kleiner Fallzahl ein Signifikanzniveau von .10 bereits statistisch bedeutsam ist (Bortz und Lienert, 1998), sofern eine gerichtete Hypothese vorliegt. Die im ersten Teil dieser Arbeit beschriebenen Befunde aus der Literatur lassen eine solche Hypothese zu (der Einfluss spezifischer Läsionen im suprachiasmatischen Nukleus bei Demenz vom Alzheimer-Typ führt zu einer Phasenverschiebung über den Einfluss der motorischen Aktivität hinaus).

Der in dieser Arbeit berichtete statistische Trend ist auch deshalb von besonderer

Bedeutung, da aus der Natur der untersuchten Daten und der vorliegenden Stichprobe abgeleitet werden kann, dass in der vorliegenden Arbeit konservativ getestet wurde. Sowohl die intraindividuelle wie auch die interindividuelle Variabilität von Aktometerdaten ist groß. Bei längeren Untersuchungszeiträumen (Kunz et al., 2004, Kunz et al., 1999) kann diese Fehlerquelle durch Mittelungen über eine Reihen von Tagesmessungen reduziert werden. Der Vergleich von interindividuellen Absolutdaten aus einem 3-Tageszeitraum – wie er hier vorliegt – ist für Zufälligkeiten sehr anfällig. Dass trotz dieses großen Unschärfefaktors ein hypothesengerichteter Trend vorliegt, lässt eine starke Effektgrösse vermuten. Die kleine Fallzahl (5 Patienten je Gruppe) unterstützt diese Aussage.

Ein weiteres Phänomen, das deutlichen Befunden im Sinne der Hypothese entgegenwirkt, ist, dass die Patienten unter einem vermutlich circadian äußerst strukturierten Setting einer vollstationären gerontopsychiatrischen Station untersucht wurden. Die Regelmäßigkeit der sozialen Kontakte zu angemessenen Tageszeitpunkten, das regelmäßige Angebot von Nahrungsmitteln und Beschäftigungsmöglichkeiten, und etwa die einkehrende nächtliche Ruhe sind bei der Behandlung von circadianen Verhaltensstörungen wirksam und wirkten dem vorliegenden Befund entgegen.

Trotz kleiner Fallzahl lassen also die erhobenen Befundmuster die Schlussfolgerung zu, dass der Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität und circadianer Phase bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ spezifisch verändert ist. So kommt es bei gleichem Niveau motorischer Aktivität zu einer verstärkten Phasenverschiebung im Vergleich zur vaskulären Demenz.

5.3 Interpretation der Befunde

5.3.1 Klinische Bedeutung der aktometrischen Erfassung von motorischen Verhaltensstörungen

Mit der aktometrischen Erfassung von motorischen Verhaltensstörungen liegt eine Methode vor, die geeignet ist, motorische Verhaltensstörungen unabhängig vom Beobachter quantitativ zu erheben. Diese Methode wurde in der vorliegenden Arbeit erstmals auch für schwere, weit fortgeschrittene Demenzen validiert.

Motorische Verhaltensstörungen bei schwerer Demenz sind nicht nur ein häufiger Grund für die Institutionalisierung von Patienten, sie sind sowohl in Pflegeheimen als auch in der häuslichen Pflege auch das Phänomen, das einschneidende Probleme für die Patienten ebenso wie die Pflegepersonen aufwirft und die Lebensqualität aller Beteiligten nachhaltig mindert (Devenand et al., 1997). Angesichts der wachsenden Zahl der Altenbevölkerung und der damit einhergehenden Zunahme altersassoziierter Erkrankungen wie den Demenzen (Bickel und Cooper, 1994), liegt hiermit also ein volkswirtschaftlich, versorgungsmedizinisch und individuell bedeutsames Problem vor.

Für die Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz stehen eine Reihe von Therapieverfahren zur Verfügung. Neben pharmakotherapeutischen Ansätzen werden auch verhaltens- und milieutherapeutische Interventionen vorgeschlagen (vergleiche Kurz, 1998). Werden solche Studien durchgeführt, liegen mit den standardisierten Beobachtungsbögen Verfahren vor, die den Therapieerfolg abzubilden auch bei schwerer, weit fortgeschrittener Demenz in der Lage wären.

Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, liegen hier jedoch einige Probleme vor. Das Problem mangelnder gesonderter Spezifität im Hinblick auf einzelne Symptome aus der Gruppe der Verhaltensstörungen scheint auch für die aktometrische Erfassung motorischer Aktivität zu gelten, obgleich hier weiterführende Untersuchungen notwendig sind. Problemen der Skalenreliabilität jedoch kann mit der aktometrischen

Erfassung von motorischen Verhaltensstörungen begegnet werden. Die berichteten Unterschiede zwischen professionell Pflegenden, pflegenden Angehörigen, sowie nicht primär pflegenden Ratern (Cummings, 1996) sind für diese beobachterunabhängige Methode nicht zu erwarten. Der Bildungsstand, die Stimmung sowie die Beobachtungsgabe der Rater (Cummings, 1996) können so als Fehlerquelle ausgeschlossen werden.

Angesichts der guten Tolerabilität des aktometrischen Gerätes liegt somit eine objektive, reliable, und valide Methode zur Erfassung motorischer Verhaltensstörungen bei Demenz vor. Konzeptionell einschränkend sollte jedoch erwähnt werden, dass sich diese Validität lediglich auf die Häufigkeit der Verhaltensstörung erstreckt.

Darüber hinaus bietet die aktometrische Messung den entscheidenden Vorteil, dass Daten kontinuierlich über 24 Stunden am Tag erhoben werden können. Verhaltensweisen, die dem Beobachter üblicherweise entgehen, finden somit Eingang in die Messung. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, durch standardisierte Auswertungsverfahren neben Maßen der motorischen Aktivität Aussagen über Störungen der circadianen Rhythmik treffen zu können, die auch therapeutisch differentielle Bedeutung haben könnten, wie im nächsten Abschnitt dargestellt.

5.3.2 Neurobiologische Bedeutung des Zusammenhangs zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik

Die Ergebnisse dieser Studie legen einen Zusammenhang zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik nahe, der zwischen Demenz vom Alzheimer-Typ und vaskulärer Demenz differenziert.

Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass die Aktivität des SCN bei Demenz vom Alzheimer-Typ reduziert ist. In einer Postmortem-Studie an Personen, die über 80 Jahre alt geworden waren, konnten Swaab und Kollegen eine signifikante Reduktion der Vasopressin exprimierenden Neurone sowie eine Reduktion des hypophysealen

Melatonins darstellen (Swaab et al., 1985, Zhou et al., 1995). Nach dem neurobiologisch behavioralen Modell von Edgar macht dieser Befund plausibel, dass es zu einer Verschiebung der circadianen Phase kommt, wie sie in dieser Arbeit bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ gezeigt werden konnte. Dieser Befund deckt sich mit neueren Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Harper und Kollegen, die Verschiebungen der circadianen Phase in die späteren Abenstunden bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ zeigen konnten (Harper et al., 2001). Dieser Effekt war im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit frontotemporaler Demenz stärker ausgeprägt (Harper et al., 2001). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die circadiane Phase bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ, die am sogenannten „Sundowning“ Syndrom leiden, zeitlich noch weiter nach hinten verschoben ist (Volicer et al., 2001), und diese Verschiebungen mit dem Schweregrad der Demenz noch zunehmen (Harper et al., 2004).

Die neuronale Aktivität des suprachiasmatischen Nukleus (SCN) wird aber zusätzlich durch behaviorale Zeitgeber moduliert. Nach dem Modell von Edgar (Edgar, 1992) führen behaviorale Zeitgeber, wie etwa die motorische Aktivität, zu einer Synchronisierung des Rhythmus der neuronalen Aktivität im SCN mit dem Ergebnis der Ausbildung eines circadianen Rhythmus. Es wurde vermutet, dass Störungen in der motorischen Aktivität, wie etwa beim Phänomen des Sundownings, der abendlichen Zunahme motorischer Aktivität, zu einer Verschiebung der circadianen Phase führen können (Vitiello et al., 1992, Volicer et al., 2001). Diese Arbeit zeigt, dass es sowohl bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ als auch bei Patienten mit vaskulärer Demenz einen solchen Zusammenhang gibt. Allerdings ist sein Ausprägungsgrad für die Gruppen recht unterschiedlich mit einer deutlich stärkeren Interdependenz bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ.

Dieses Befundmuster lässt die Schlussfolgerung zu, dass es durch neurobiologische Störungen im SCN bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ zu einer Zunahme des behavioralen Zusammenhangs zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik kommt. Diese Studie liefert somit Anhaltspunkte, dass auch bei weit

fortgeschrittener Demenz das neurobiologische Modell von Edgar (Edgar, 1992) zutreffen könnte. Degenerative Veränderungen des SCN, einhergehend mit reduzierter Vasopressin und Melatoninsekretion, wie sie bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ vorliegen, könnten somit zu einer qualitativen Verstärkung des von Edgar postulierten Zusammenhanges zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik führen. Bei eingeschränkter Funktionalität des SCN und der Hypophyse würde somit motorische Unruhe zu einer unkontrollierten Phasenverschiebung der circadianen Rhythmik führen.

Dies legt umgekehrt den Schluss nahe, dass eine Störung der circadianen Rhythmik durch verstärkte motorische Unruhe auch bei schwerster Demenz noch therapeutischen Interventionen zugänglich sein könnte, wenn sowohl die psychomotorische Unruhe als auch die der circadianen Rhythmusstörung behandelt wuerden . Sowohl die Substitution von Melatonin (Kunz et al., 2004, Kunz et al., 1999, Singer et al., 2003), als auch die experimentelle Therapie mit Vasopressinanaloga stellen hier pharmakotherapeutische Interventionsmöglichkeiten dar. Andererseits könnten aber auch behaviorale Interventionen selbst bei fortgeschrittener Degeneration des SCN noch wirksam sein, wie beispielsweise Untersuchungen am Tiermodell (Bertolucci et al., 2003, Menet et al., 2000) nahelegen. Obgleich diese (korrelative) Studie keine abschliessende Interpretation zur Kausalrichtung dieses Zusammenhanges zulässt, lassen sich aus ihr dennoch wichtige klinische Hypothesen ableiten.

5.3.3 Klinische Bedeutung des Zusammenhangs zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik

Aus klinisch-therapeutischer Sicht ergeben sich somit zwei zentrale Ansatzpunkte für die Behandlung motorischer Verhaltensstörungen bei Demenz.

Bei Patienten mit schwerer Demenz ist - unabhängig von der Demenzursache - angesichts des gezeigten behavioralen Zusammenhanges zwischen motorischer

Aktivität und circadianer Rhythmik ein Zielsymptom die motorische Aktivität der Patienten selbst. Für dieses Zielsymptom liegen sowohl pharmakotherapeutische wie milieu- und verhaltenstherapeutische Ansätze vor, die entsprechend eingesetzt und validiert werden sollten. Dazu könnte die aktometrische Erfassung von Verhaltensstörungen auch bei schwere, weit fortgeschrittener Demenz ein geeignetes Therapieerfolgskriterium liefern.

Eine Störung der Vasopressinsekretion im suprachiasmatischen Nukleus und der hypophysealen Melatoninsekretion (Kunz, 1999) bei Alzheimer-Demenz erfordert jedoch zusätzliche therapeutische Ansätze. Angesichts der hier dargestellten Befunde kann vermutet werden, dass eine alleinige (etwa medikamentöse) Beeinflussung der motorischen Aktivität bei Demenzen vom Alzheimer-Typ im Vergleich zu anderen Demenzformen geringeren therapeutischen Erfolg haben dürfte. Eine Bright-Light-Exposition führt dagegen über die retinohypothalamischen Projektionsfasern zu einer erhöhten Aktivierung des SCN bei Primaten (Edgar, 1993). Eine erste Studie, bei der Lichttherapie bei Patienten mit Alzheimer-Demenz erfolgreich angewandt wurde, um die Tag-Nacht-Rhythmizität zu normalisieren, liegt vor (Mishima et al., 1999). Die dort gezeigten, wenn auch eingeschränkten, Therapieerfolge korrespondieren mit Studien am Tiermodell, die gezeigt haben, dass auch bei Läsion des SCN eine Rhythmisierung der circadianen Motorik über externe Zeitgeber möglich ist (Menet et al., 2003). Plazebo-kontrollierte Studien zur Behandlung von Schlafstörungen und Störungen der circadianen Rhythmik bei Alzheimer-Demenz leiegen jetz ebenfalls vor. Während Kunz und Kollegen (Kunz et al., 1999, 2004) signifikante Therapieeffekte darstellen konnten, ergab eine multizentrische Studie von Singer und Kollegen (2003) keinen signifikanten Therapieerfolg über Plazbo. Neben Melatonin könnten aber auch experimentell-pharmakologische Studien mit dem Ziel, die Vasopressinsekretion im SCN zu erhöhen, für Störungen der circadianen Rhythmik bei der Demenz vom Alzheimer-Typ weitere wichtige therapeutische Optionen liefern.

5.4 Fazit und Ausblick

In dieser Arbeit konnte zunächst gezeigt werden, dass die aktometrische Erfassung von motorischen Verhaltensstörungen auch bei schwerer, weit fortgeschrittener Demenz ein valides und hoch reliables Instrument darstellt. Weiterhin konnten Analysen zeigen, dass es zwischen motorischer Aktivität und Störungen der circadianen Rhythmik bei schwerer Demenz einen Zusammenhang gibt, der bei Demenz vom Alzheimer-Typ, am ehesten durch eine Störung der Vasopressinsekretion im suprachiasmatischen Nukleus, stärker ausgeprägt ist als bei vaskulärer Demenz.

Weiterführende Studien sind nötig, die den Einfluss neurobiologischer und behavioraler Faktoren auf die circadiane Rhythmik bei schwerer Demenz untersuchen. Studien, die beispielsweise die Körperkerntemperatur, die Vasopressin- oder die Kortisolsekretion über den Tagesverlauf untersuchen und mit Verhaltensmaßen korrelieren, fehlen hier noch. Wünschenswert wäre es zudem, die hier erhobenen Befunde im Rahmen einer größer angelegten Studie zu replizieren und so die gefundenen Zusammenhänge weiter zu validieren. Aus klinischer Sicht sollten Studien betrieben werden, die es erlauben, sowohl den Effekt von Interventionen auf das motorische Verhalten, als auch auf die circadiane Rhythmik zu untersuchen und die je differentiellen Einflüsse zu beschreiben. Für solche Studien liegt mit der Möglichkeit der aktometrischen Erfassung von Verhaltensstörungen nun auch bei schwerer, weit fortgeschrittener Demenz ein praktikables und valides Instrument vor.

6 Zusammenfassung

Zu den Verhaltensstörungen bei Demenz zählen psychomotorische Unruhe und Agitiertheit, aber auch spezifische motorische Phänomene, wie etwa repetitive Handlungen im Sinne einer motorischen Abulie (das wiederholte Umherräumen von Gegenständen), und das ziellose, andauernde Umherlaufen (im Englischen als "Wandering" bezeichnet). Diese Phänomene sind deshalb von zentraler klinischer Bedeutung, weil sie persistieren und häufig der primäre Anlass für eine Institutionalisierung des Patienten sind.

Zur Beurteilung solcher Phänomene liegt eine Anzahl standardisierter Beobachtungsbögen vor. Problematisch sind diese Skalen im Hinblick auf ihre Reliabilität bei der Anwendung durch Angehörige und Pflegende. Wir schlagen daher die aktometrische Darstellung von motorischer Aktivität, wie sie etwa aus der Schlafforschung bekannt ist, vor. In dieser Dissertation wurde zunächst die Reliabilität und konkurrente Validität der Messung von motorischer Unruhe bei Demenz mittels eines aktometrischen Gerätes untersucht.

Dazu wurden 10 Patienten mit schwerer Demenz (Mittleres Alter 80.2 Jahre, SD = 6.3; MMSE im Mittel 3.2 Punkte, SD = 3.6) untersucht. 5 Patienten (3 männlich, 2 weiblich) litten an einer Demenz vom Alzheimer Typ, und fünf Patienten (2 männlich, 3 weiblich) an einer vaskulären Demenz. Die motorische Aktivität wurde mittels eines Aktometers kontinuierlich über drei Tage erfasst. In diesem Zeitraum wurde einmal täglich ein Beobachtungsbogen zu Verhaltensstörungen bei Demenz erhoben.

Die Ergebnisse zeigen, dass die aktometrische Messung von Verhaltensstörungen eine valide und reliable Methode auch bei schwerer, weit fortgeschrittener Demenz darstellt. Angesichts der guten Tolerabilität des aktometrischen Gerätes liegt somit eine objektive, reliable, und valide Methode zur Erfassung motorischer Verhaltensstörungen bei Demenz vor. Darüber hinaus bietet die aktometrische Messung den entscheidenden Vorteil, dass Daten kontinuierlich über 24 Stunden am

Tag erhoben werden können. So besteht die Möglichkeit, neben Maßen der motorischen Aktivität auch Aussagen über Störungen der circadianen Rhythmik zu treffen, die neurobiologisch und klinisch-therapeutisch differentielle Bedeutung haben könnten.

Studien zur circadianen motorischen Aktivität haben gezeigt, dass motorische Verhaltensweisen eng mit Störungen der Tag-Nacht-Rhythmizität bei Demenz verknüpft sind. Die circadiane Rhythmik wird in diesem Zusammenhang als Resultat der Interaktion zwischen circadianen Schrittmachermodulen im suprachiasmatischen Nukleus und externen Modulatoren der Rhythmizität gesehen. Von der Demenz vom Alzheimer-Typ ist bekannt, dass es im Verlauf zu einer strukturellen Schädigung des suprachiasmatischen Nukleus kommt, während dies bei der vaskulären Demenz nicht der Fall ist.

Im zweiten Teils dieser Arbeit wurden Unterschiede der circadianen Rhythmik zwischen vaskulärer Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass es bei beiden Patientengruppen in Abhängigkeit von der motorischen Aktivität zu einer charakteristischen Phasenverschiebung der circadianen Rhythmik kommt. Dieser Zusammenhang ist jedoch bei Alzheimer-Demenz, bei der von einer neurobiologischen Störung des suprachiasmatischen Nukleus ausgegangen werden kann, tedenziell stärker ausgeprägt. Diese Studie liefert somit Anhaltspunkte, dass auch bei weit fortgeschrittener Demenz das neurobiologische Modell von Edgar (Edgar, 1992) zutreffen könnte. Degenerative Veränderungen des SCN, wie sie bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ vorliegen, könnten somit zu einer qualitativen Verstärkung des von Edgar postulierten Zusammenhanges zwischen motorischer Aktivität und circadianer Rhythmik führen. Dies legt den Schluss nahe, dass die Zunahme motorischer Aktivität bei zunehmender Störung der circadianen Rhythmik durch den SCN auch bei schwerster Demenz noch therapeutischen Interventionen zugänglich sein könnten. Sowohl die Substitution von Melatonin (Kunz et al., 2004, Kunz et al., 1999, Singer et al., 2003), als auch die experimentelle Therapie mit Vasopressinanaloga stellen hier

pharmakotherapeutische Interventionsmöglichkeiten dar. Andererseits könnten aber auch behaviorale Interventionen selbst bei fortgeschrittener Degeneration des SCN noch wirksam sein, wie beispielsweise Untersuchungen am Tiermodell (Bertolucci et al., 2003, Menet et al., 2000) nahelegen.

Angesichts der hier dargestellten Befunde kann aber vermutet werden, dass eine alleinige Behandlung von Störungen der motorischen Aktivität bei Demenz vom Alzheimer-Typ im Vergleich zu denen bei anderen Demenzformen geringeren therapeutischen Erfolg im Hinblick auf die Normalisierung der circadianen Rhythmik haben dürfte. Verfahren, die die Aktivität des suprachiasmatischen Nukleus beeinflussen, wie beispielsweise die Lichttherapie, Melatonin, oder auch experimentell-pharmakologische Studien mit dem Ziel, die Vasopressinsekretion im SCN zu erhöhen, könnten hier weitere therapeutische Optionen liefern.

7 Glossar

Akrophase	Der Punkt innerhalb von 24h, an dem die circadiane Aktivität ihr Maximum erreicht.
Amplitude	Die Differenz im Aktivitätsniveau vom Mesor zur Akrophase.
BEHAVE-AD	*Behavioral pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale.* Für Klinikpersonal entwickelte Beobachtungsskala von Verhaltensstörungen bei Demenz.
BPSSD	*Behavioral and Psychological Signs and Symptoms in Dementia.* Verhaltensstörungen bei Demenz.
COBRA	*Caretaker Obsteperous Behavior Rating Assessment.* Für Angehörige entwickelte Beobachtungsskala von Verhaltensstörungen bei Demenz.
IS	*Interdiane Stabilität.* Stabilität der Impulswerte motorischer Aktivität zwischen Tagen
IV	*Intradiane Variabilität.* Variabilitätskoeffizient der Impulswerte motorischer Aktivität innerhalb eines Tages
L5	*Least 5.* Mittlere Aktivität in den 5 Stunden eines Tages mit im Mittel niedrigster Aktivität.
Mesor	Der Punkt innerhalb von 24h, um den die circadiane motorische Aktivität oszilliert.
M10	*Maximum 10.* Mittlere Aktivität in den 10 Stunden eines Tages mit im Mittel höchster Aktivität.
MA	*Mittlere Aktivität.* (Innerhalb eines Tages.)
MTA	*Mittlere Tagesaktivität.* (von 6.00h bis 21:00h.)

MNA	*Mittlere Nachtaktivität*. (von 21:00h bis 6:00h.)
SCN	*Nucleus suprachiasmaticus*.

8 Literaturverzeichnis

Alzheimer A (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Zeitschrift für Psychiatrie und psychiatrisch-gerichtliche Medizin, 64*, 146-148.

American Psychiatric Association (1998). *DSM-IV.* Washington: American Psychiatric Press.

Arendt J (1995). *Melatonin and the mammalian pineal gland.* London: Chapman and Hall.

Bertolucci C, Sovrano VA, Magnone MC, Foa A (2000). Role of suprachiasmatic nuclei in circadian and light-entrained behavioral rhythms of lizards. Am J Physiol, 279(6), R2121-2131.

Bickel, H. (2002): Deskriptive Epidemiologie. In: Beyreuther,K., Einhäupl, K.M., Förstl, H., Kurz, A. Demenzen – Grundlagen und Klinik (S. 22-28). Suttgart: Thieme.

Bortz J, Lienert GA (1998). Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung. Berlin: Springer.

Braak H, Braak E (1992). Cortical morphological changes in dementia. In K. S. Kostovic (Ed.), *Neurodevelopment, aging and cognition* (pp. 215-226). Boston, MA, USA: Birkhaeuser.

Brunner C, Spiegel R (1990). Eine Validierungsstudie mit der NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients), einem neuen Beurteilungsinstrument für die Psychogeriatrie. *Zeitschrift für Klinische Psychologie, 19,* 211-229.

Burns A, Jacoby R, Levy R (1990). Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease: I. Disorders of thought content. *British Journal of Psychiatry, 157*, 72-76.

Cohen-Mansfield J (1986). Agitated behaviors in the elderly: II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. *Journal of the American Geriatrics Society, 34*(10), 722-727.

Cohen-Mansfield J, Werner P, Culpepper WJ, Wolfson M, Bickel E (1997). Assessment of ambulatory behavior in nursing home residents who pace or wander: a comparison of four commercially available devices. *Dementia, 8,* 359-365.

Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology, 44,* 2308-2314.

Cummings JL (1996). Theories behind existing scales for rating behavior in dementia. *International Psychogeriatrics, 8,* 293-300.

Czeisler CA, Weitzman E, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knaur RS (1980). Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science, 210,* 1264-1267.

Devenand DP (1997). Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics, 52,* 537-539.

Drachman DA (1996). Caretaker Obstreperous Behavior Rating Scale. *International Psychogeriatrics 8(3),* 321-324.

Edgar DM, Dement WC, Fuller CA (1993). Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *Journal of Neuroscience, 13,* 1065-1079.

Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius, N (1996). Behavioral and psychological signs and symptoms in dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics, 8,* 497-500.

Finkel SI, Woodson C. (1997). History and physical examination of elderly patients with dementia. *International Psychogeriatrics,* 9 Suppl 1:71-5.

Förstl H (1990). Capgras' delusion: an example of coalescent psychodynamic and organic factors. *Comprehensive Psychiatry, 31(5),* 447-449.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): „Mini-mental-state“: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatry Research, 12,* 189-198.

Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR (1977). Mood disorder as a specific complication of stroke. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. *40,* 1018-20.

Folstein MF (1998). *Neurobiology of primary dementia*. Washington, DC, USA: Appleton & Lange

Gerstmann J (1958). Psychological and phenomenological aspects of disorders of the body image. *Journal of Nervous & Mental Disease, 126*, 499-512.

Gutzmann H, Kühl KP (1992). Argumente für eine differenzierte Erfassung psychopathologischer Syndrome bei Demenzen. In: Lungershausen,E. (Hrsg.) Demenz: Herausforderung für Forschung, Medizin und Gesellschaft (S. 182-188). Berlin: Springer.

Goudsmit E, Filers E, Swaab DF (1989). Changes in vasopressin neurons and fibers in aging and Alzheimer's disease: reversibility in the rat. *Progress in Clinical Biological Research, 317,* 1193-1208.

Harper DG, Stopa EG, McKee A, et al. (2004). Dementia severity and Lewy bodies affect circadian rhthms in Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging, 25,* 771-781.

Harper DG, Stopa EG, McKee A, et al. (2001). Differential circadian rhythm disturbances in men with Alzheimer disease and frontotemporal degeneration. *Archives of General Psychiatry* , 58, 353-360.

Hodges J R (1994). Exploring disorders of semantic memory. In L. S. Cermak (Ed.), *Neuropsychological explorations of memory and cognition: Essays in honor of Nelson Butters. Critical issues in neuropsychology* (pp. 77-94). New York, NY, USA: Plenum Press.

Justino L, Kergoat M, Bergman H, Chertkow H, Robillard A, Kergoat H. Neuroretinal function is normal in early dementia of the Alzheimer type (2001). *Neurobiology of Aging, 22(4),* 691-695.

Kalsbeek A, Buijs RM, van Heerikhuize JJ, Arts M, van der Woude TP (1992). Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Research, 580,* 62-67.

Kertesz A. Polk M. Black SE. Howell J (1992). Anatomical asymmetries and functional laterality. *Brain, 115 ,* 589-605.

Kunz D, Mahlberg R, Muller C, Tilmann A, Bes F (2004). Melatonin in patients with reduced sleep duration; two randomized controlled trials. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89,* 128-134.

Kunz D, Bes F (1999). Melatonin as therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open labelled pilot study on the possible influence of melatonin on sleep regulation. *Movement Disorders, 14,* 507-511.

Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, et al. (1999). A new concept for melatonin deficit: on pineal calcifiation and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology, 21,* 765-772.

Kurz A (1996). „BPSSD“: Verhaltensstörungen bei Demenz. *Nervenarzt, 3,* 269-273.

Lishman A (1978). *Organic Psychiatry*. London: Blackwell.

McHugh PR, Slavney PR (1998). *The perspectives of psychiatry (2nd ed.)*. Baltimore, MD, US: The Johns Hopkins University Press.

McKhann G, Drachman D, Folstein MF, KatzmanR, Price D, Stadlan EM (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services task force on Alzheimer’s disease. *Neurology, 34,* 939-944.

Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology, 46(1),* 130-135.

Menet JS, Vuillez P, Saboureau M, Pevet, P (2003). Inhibition of hibernation is not affected by intergeniculate leaflets lesion in hamsters. *Am J Physiol, 285(3),* R 690-700.

Mirmiran M, Overdijk J, Witting W, Klop, A, Swaab DF (1988). A simple method for recording and analyzing circadian rhythms in man. *Journal of Neuroscience Methods, 25,* 209-214.

Mirimiran M, Swaab DF, Kok JH, Hofman MA, Witting W, Van Gool WA (1992). Circadian rhythms and the suprachiasmatic nucleus in the perinatal development, aging and Alzheimer's disease. In Swaab DF, Hofman MA, Mirmiran M, Ravid R, VanLeeuwen FW (eds), *Progress in Brain research,* vol 93. Amsterdam: Elsevier, 151-163.

Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M (1999). Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biological Psychiatry, 45(4),* 417-421.

Patterson MB, Schnell, AH, Martin, RJ, Mendez, MF, Smyth, KA (1990). Assessment of behavioral and and affective syndromes in Alzheimers disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 3,* 21-20.

Rapp MA, Gutzmann H (2000). Invasions of personal space in demented and non-demented elderly people. *International Psychogeriatrics,* 12, 345-352.

Reisberg B, Borenstein J, Salob, SP, Ferris, SH (1986). Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *Journal of Clinical Psychology, 48,* 9-15.

Richards SS, Hendrie HC (1999). Diagnosis, management, and treatment of Alzheimer disease: a guide for the internist. *Archives of Internal Medicine, 159,* 789-798.

Robinson DJ, Merskey H, Blume WT, Fry R, et al. (1994). Electroencephalography as an aid in the exclusion of Alzheimer's disease. *Archives of Neurology, 51*(3), 280-284.

Roman CG, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. (1994). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology, 43,* 250-260.

Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S (1992). Bright light treatment of behavioral and sleep disturbanes in patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry, 149,* 1028-1032.

Sclan SG, Saillon A, Franssen E, Hugonot-Diener L, Saillon A (1996). The Behavioral athology in Alzheimers Disease Assessment Scale (BEHAVE-AD): Reliability and analysis of category symptom scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 11,* 819-830.

Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. (2003). A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Azlheimer's disease. *Sleep, 26,* 893-901.

Sjoegren H (1952). Clinical analysis of Morbus Alzheimer and Morbus Pick. *Acta Psychiatrica et Neurologica, 82,* 69-118.

Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, et al. (1990). Daily variation in the concentration of melatonin and 5-hydroxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Research, 528,* 170-174.

Snowdon DA (1997). Aging and Alzheimer's disease: Lessons from the Nun Study. *Gerontologist, 37*(2), 150-156.

Sokolove PG, Bushell WN (1987). The chi square periodogram: its utility for analysis of circadian rhythms. *Journal of Theoretical Biology, 72(1),* 131-60.

Stoppe G, Staedt J (1993). Early diagnostic differentiation between primary degenerative dementia and primary depressive syndromes in the elderly: A contribution to pseudodementia discussion. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 61*(5), 172-182.

Swaab DF, Fliers E, Partiman TS (1985). The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to age, sex and senile dementia. *Brain Research , 342,* 37-44.

Swaab DF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Kramer HP, Ravid R, van de Nes JA (1992). Tau and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer’s disease. *Brain Research, 590,* 239-249.

Swearer JM, Drachman DA, ODonnel BF, Mitchell, AL (1988). Trobllesome and disruptive behaviors in dementia: Relationship to diagnosis and disease severity. *Journal of the American Geriatrics Society, 36,* 784-790.

Swearer JM, Drachman DA(1996). Prediciting aberrant behavior in Alzheimers disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology, 9,* 162-170.

Trick GL, Barris MC, Bickler-Bluth M (1989). Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology, 26(2),* 226-31.

Van Someren EJW, Hagebeuk EEO, Lijzenga C, et al. (1996). Circadian rest-activity rhythm disturbances in Alzheimer's disease*. Biological Psychiatry, 40,* 259-270.

Van Someren EJW, Kessler A, Mirimiran M, Swaab DF (1997). Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbance in demented patients. *Biological Psychiatry, 41,* 955-963.

Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE, Frommlet MS, Ries RK (1990). Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology , 45(4),* M131-8.

Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A (2001). Sunbdowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry, 158:5,* 704-711.

World Health Organisation (1995). *ICD-10.* Bern: Hans Huber.

Witting W, Kwa ICH, Eikelboom P, Mirimiran M, Swaab DF (1990). Alterations in the circadian rest-activity rhtythm in aging and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry, 27,* 563-572.

Zaudig M (1996). Behavioral disturbances of dementia in DSM-IV and ICD 10: Fact or fiction? *International Psychogeriatrics, 8,* 285-289.

Zubenko GS (1996). Clinicopathologic and neurochemical correlates of major depression and psychosis in primary dementia. *International Psychogeriatrics 8(3),* 219-223.

Lebenslauf

Michael Armin Rapp, geboren 18. April 1970 in Bardenberg.

Ausbildung

2003	Dr. phil. im Fach Psychologie, Freie Universität, Berlin
2001	B.A. in Soziologie (Nebenfach Psychologie) FernUniversität Hagen
1997	Ärztliche Prüfung, Humboldt Universität, Berlin
1989	Abitur

Beruf

Seit 2002	Assistenzarzt im Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA
1999 bis 2002	Vorbereitung einer Dissertation im Fach Psychologie im Rahmen des DFG Graduiertenkollegs "Psychiatrie und Psychologie des Alters" bei Prof. P. B. Baltes, Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Berlin.
1997-1999	AiP und Assistenzarzt am Klinikum Hellersdorf, Klinik für Gerontopsychiatrie.

Publikationen (ohne Kongreßvorträge und Poster)

Rapp, M.A., Dahlman, K., Sano, M., Grossman, H.T., Haroutunian, V., Gorman, J. M. (2004). Neuropsychological Differences between Late-Onset and Recurrent Geriatric Major Depression. *American Journal of Psychiatry, in press.*

Rapp, M. A., & Reischies, F. M. (2004). Attention and executive function predict dementia in healthy elderly persons. *American Journal of Geriatric Psychiatry, in press*.

Davidson, K., Rieckmann, N., & Rapp, M. A. (2004). Classification of depression in behavioral medicine. *Psychological Medicine, in press.*

Krampe, R. Th., Rapp, M. A., Bondar, A., Baltes, P. B. (2003). Kognition und Sensomotorik als Beispiel adaptiver Intelligenz . *Nervenarzt, 74(3),* 211-218.

Rapp, M. A., Rieckmann, N., Gutzmann, H., & Folstein, M. F. (2002). Mikro-Mental test: Ein Kurzverfahren zum Demenzscreening. *Nervenarzt, 73(9),* 839-844.

Gutzmann, H., Kühl, K.-P., Hadler, D., & Rapp, M. A. (2002). The safety and efficacy of Idebenone versus Tacrine in patients with dementia of Alzheimer's type: A controlled, randomized, double blind, parallel group study. *Pharmacopsychiatry*; 35, 12-18.

Rapp, M. A., & Gutzmann, H. (2000). Invasions of personal space in demented and non-demented elderly people. *International Psychogeriatrics,* 12, 345-352.

Rapp, M. A., & Gutzmann, H. (2000). Plastizitätspotentiale bei Demenzkranken. In J. Denzin (Ed.), *Psychische Potentiale im Alter* . Berlin: Freie Universität.

Rapp, M. A. (1999). Benzodiazepinabhangigkeit im Alter. In J. Denzin (Ed.), *Sucht und Alter* (pp. 39-52). Berlin: Freie Universität.

John, V., Rapp, M. A., & Pies, R. (1998). Aggression, agitation, and mania with olanzapine. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*, 43, 1054.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die hiermit vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

New York, den 10.8.2004

Michael Armin Rapp