

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

LVR – Klinikum Düsseldorf

Kliniken der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf

Direktor: Frau Prof. Dr. med. E.M. Meisenzahl-Lechner

Eine Untersuchung exekutiver Hirnfunktionen mit dem "Turm von London"-Test bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz im Vergleich zu depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Dissertation

zum Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Mike Zeiffer

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt

mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. N. Klöckner

Erstgutachter: Prof. Dr. med. T. Supprian

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. R. Seitz

Eine Untersuchung exekutiver Hirnfunktionen mit dem "Turm von London"-Test bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz im Vergleich zu depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen

Zusammenfassung

Diese Untersuchung wurde mit dem Ziel durchgeführt, Exekutivfunktionen bzw. das planerische Problemlösen unter Anwendung des ‚Turm-von-London‘-Tests bei Patienten mit einer Depression und Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ vergleichend zu charakterisieren.

Grundlage dieser Fragestellung ist zum einen die zunehmende Bedeutung dieser beiden Erkrankungen im Rahmen einer älter werdenden Gesellschaft. Zum anderen ist die selbstständige Alltagsbewältigung in hohem Maße von suffizienten Exekutivfunktionen abhängig. Des Weiteren sind die neuropsychologischen Defizitprofile der Depression und der Demenz vom Alzheimer-Typ vor allem in Bezug auf Exekutivfunktionen nur rudimentär untersucht und Gegenstand wissenschaftlicher Kontroversen. Zusätzlich besteht der Verdacht eines ätiopathologischen Zusammenhangs zwischen den neurokognitiven Störungen dieser Erkrankungen sowie einem differentialdiagnostischen Problem im Rahmen klinischer Untersuchungsverfahren.

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden insgesamt 103 Probanden mittels der ‚CERAD-Plus‘-Testbatterie, des ‚Turm-von-London‘-Tests sowie des ‚Becks-Depressions-Inventars‘ untersucht. In die endgültige Auswertung wurden die Ergebnisse von jeweils zwanzig Patienten in zwei Untersuchungsgruppen mit den ICD-10-Diagnosen ‚Demenz bei Alzheimer-Krankheit‘, ‚depressive Episode‘ und ‚rezidivierende depressive Störung‘ sowie von zwanzig gesunden Kontrollpersonen eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden statistisch analysiert und vergleichend betrachtet.

Es zeigten sich für die beiden Erkrankungen ähnliche Defizitprofile in Bezug auf exekutive Funktionsstörungen. Die Exekutivfunktionen waren sowohl bei den dementen Patienten als auch bei den depressiven Patienten in den Bereichen kognitiver Flexibilität, des Monitorings sowie des problemlösenden Denkens und der Inhibition erheblich eingeschränkt. Qualitativ und quantitativ wiesen Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ signifikant größere Defizite auf. Die Unterscheidung der beiden Gruppen war anhand exekutiver Dysfunktionen eindeutig möglich. Dabei erwies sich der ‚Turm-von-London‘-Test als geeignetes Testinstrument, um eine eindeutige Differenzierung zwischen depressiven und dementen Patienten anhand von Defiziten des planerischen Problemlösens und der Inhibition zu gewährleisten. Zudem konnten Limitationen des ‚Turm-von-London‘-Tests in Bezug auf schwere Störungen exekutiver Funktionen aufgezeigt werden.

Es bestätigte sich die Annahme, dass Exekutivfunktionen im Allgemeinen und das planerische Problemlösen sowie die Inhibition im Speziellen, getestet mittels ‚Turm-von-London‘-Test, einen besonderen Stellenwert in der neuropsychologischen Diagnostik der Depression sowie der Demenz vom Alzheimer-Typ besitzen. Zudem wurde deutlich, dass es sich bei diesen Störungen exekutiver Funktionsbereiche um neuropsychologische Defizite handelt, die in Routineverfahren wie dem ‚Mini-Mental-Status‘-Test oder der ‚CERAD-Plus‘-Testbatterie nicht suffizient abgebildet werden.

Evaluation of executive functions using the “Tower of London” test in patients with Alzheimer’s dementia, major depressive disorder and healthy control subjects

Summary

This study focused on executive functions and problem solving using the “Tower of London” (ToL) test in patients suffering from Alzheimer’s dementia (AD) compared to patients with major depression (MD) and healthy control subjects.

Both disorders, AD and MD have growing impact on a currently ageing population. Coping with everyday life in older age requires sufficient executive functions. While memory functions received much attention in research of AD as well as MD, less is known about the specific deficits of executive functions in these disorders.

Neuropsychological deficit profiles of AD and MD are still subject of scientific controversy. Moreover, there is a suspected etiopathological connection between these illnesses, as well as differential diagnostic problems in the context of clinical investigation procedures.

To address this issue, 60 subjects (divided in three subgroups: AD n=20, major depressive episode, / recurrent major depressive disorder n=20, healthy control subjects n=20) were examined using the "CERAD-Plus" neuropsychological battery and the ToL-test, as well as the “Beck Depression Inventory”.

Similar deficit profiles were observed for both diseases with regard to executive functions. Executive functions were significantly reduced in both, patients with dementia and with depression in tasks requiring cognitive flexibility, monitoring, problem-solving and inhibition. Patients with AD showed a significantly greater deficit. The distinction between the two groups could be clearly defined on the basis of executive dysfunctions. The ToL-test proved to be a suitable instrument for the detection of deficits in problem-solving, planning and inhibition. Limitations of the ToL-test could also be revealed, related to severe disorders of executive functions even in mild to moderate AD.

In conclusion, the ToL was able to identify deficits in problem-solving and inhibition especially in patients with AD, but also in patients with MD. It also became clear that executive functions are not properly addressed in the neuropsychological assessment using routine procedures such as the "Mini Mental Status Examination" or the "CERAD-Plus" battery.

Abkürzungen

BDI	Beck Depressions Inventar
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
f-MRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MMST	<i>Mini Mental Status Test</i>
SAS	<i>Supervisory Attentional System</i>
TLD	Turm von London Test
TMT A	<i>Trail Making Test</i> Teil A
TMT AB	<i>Trail Making Test</i> Teil A und B
TMT B	<i>Trail Making Test</i> Teil B
TVH	Turm von Hanoi
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

Abkürzungen

BDI	Beck Depressions Inventar
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
f-MRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
MMST	<i>Mini Mental Status Test</i>
SAS	<i>Supervisory Attentional System</i>
TLD	Turm von London Test
TMT A	<i>Trail Making Test</i> Teil A
TMT AB	<i>Trail Making Test</i> Teil A und B
TMT B	<i>Trail Making Test</i> Teil B
TVH	Turm von Hanoi
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

1. Einleitung

In Deutschland, wie auch in den anderen westlichen Industrienationen, haben die steigende Lebenserwartung und die rückläufigen Geburtenraten (demografische Alterung) in den vergangenen Jahrzehnten einen nachhaltigen Umbau der Altersstruktur bewirkt. Nach den eher konservativen Modellrechnungen der 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Statistisches Bundesamt Nov. 2006) wird sich die Relation zwischen Alt und Jung stark verändern. Während Ende 2005 bei einer Gesamtbevölkerung von 82 Millionen 19 % der Bevölkerung älter als 65 Jahre waren, wird dieser Prozentsatz bis zum Jahr 2050 voraussichtlich auf 30 % ansteigen, bei einer reduzierten Gesamtbevölkerung von 69 Millionen. Des Weiteren wird die Zahl der über 65-Jährigen bis zum Ende der 2030er Jahre etwa um 50 %, also von knapp 16 Millionen im Jahr 2005 auf ca. 24 Millionen steigen. Die Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland wird ab einem Alter von 80 Jahren von 4 Millionen bis auf voraussichtlich 10 Millionen bis zum Jahr 2050 ansteigen. Dann werden mehr als 40 % der über 65-Jährigen mindestens 80 Jahre alt sein. Neben den Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und den Neoplasien wird auch die Zahl an psychiatrisch erkrankten Menschen stark zunehmen (Qui et al. 2007).

Eine Untersuchung über 70-jähriger Berliner aus dem Jahr 1996 mit mehr als 500 Teilnehmern konnte zeigen, dass bei 23,5 % der untersuchten Probanden nach DSM-III-R-Kriterien eine psychische Störung vorlag. Dabei waren die mit Abstand am häufigsten gestellten Diagnosen in dieser Untersuchung die Demenz mit ca. 15 % und mit ca. 10 % die Depression (Helmchen et al. 1996).

Die häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des höheren Lebensalters sind demnach Demenzen und Depressionen.

Derzeit (Altenbevölkerung von 2010) beläuft sich die Gesamtprävalenz von Demenzerkrankten in Deutschland für die über 65-jährige Bevölkerung nach einer Metaanalyse auf 6,5 % bis zu 8,3 % (Bickel 2012).

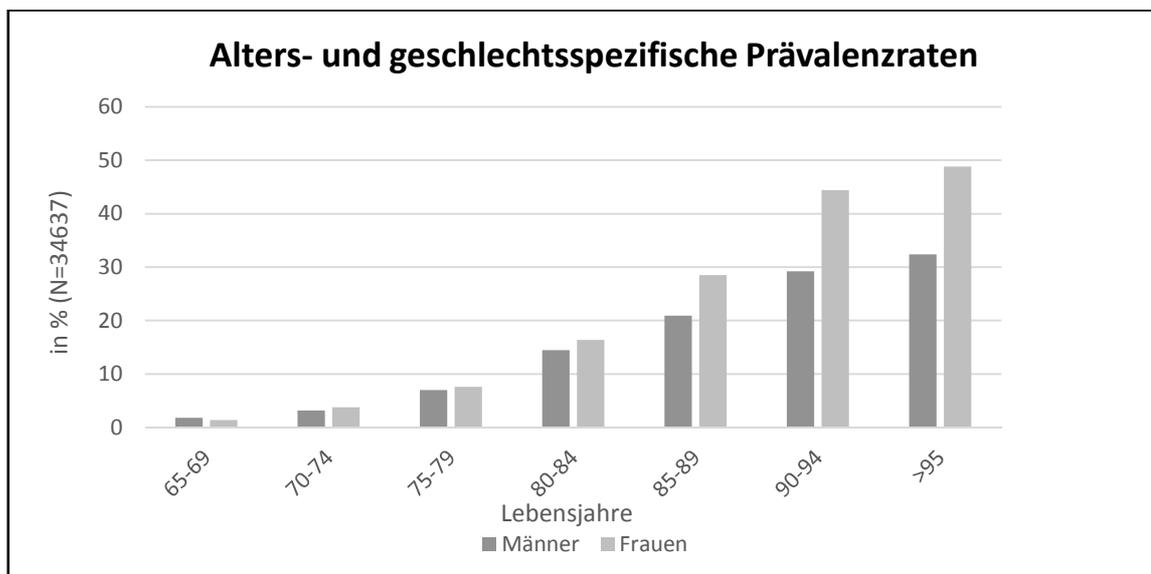


Abb. 1: Alters- und geschlechtsbezogene Prävalenzraten der Demenz vom Alzheimer-Typ nach Daten der European Collaboration on Dementia 2009.

Die Gesamtprävalenz von Demenzerkrankungen ist bei Frauen höher als bei Männern. Dies lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass Frauen aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung häufiger in der Hochrisikogruppe der Höchstbetagten vertreten sind.

Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Frauen, die an einer Demenz erkrankt sind, diese länger überleben und dies somit zu einer höheren Prävalenz führt (*Canadian Study of Health and Aging* 2000, Bickel 2012). Die Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden im altersadjustierten Erkrankungsrisiko ist jedoch nicht abschließend beantwortet und Gegenstand aktueller Diskussion.

Die Ergebnisse der bisherigen Studien zur Inzidenz von Demenzen sind nicht so eindeutig wie die Untersuchungen zur Prävalenz. Festhalten lässt sich aber, dass die Gesamtinzidenzrate für die deutsche Bevölkerung über 65 Jahre zwischen 1,4 % und 3,4 % liegt (Bickel 2012).

Die Inzidenzrate steigt exponentiell mit dem Alter: von 1 pro 1000 Personen im Alter von 60 bis 64 Jahren auf mehr als 70 bei den über 90-Jährigen (Fratiglioni et al. 2004).

Die globalen Statistiken zu Demenzen und deren Entwicklung verdeutlichen die Dimensionen dieses Problems.

Gegenwärtig wird die Zahl an Demenzerkrankten weltweit auf etwa 36 Millionen geschätzt (Wimo et al. 2003, Ferri et al. 2005). Eine Expertenkommission kalkuliert die globale Prävalenz bei über 60-Jährigen auf 3,9 % (Ferri et al. 2005). Die globale jährliche Inzidenzrate von Demenzerkrankungen wird auf ca. 7,5 pro 1000 Einwohner beziffert (Fratiglioni et al. 2004). Insgesamt erwarten aktuelle Prognosen bis 2050 einen rapiden Anstieg der Krankenzahl weltweit auf 115 Millionen (Bickel 2012). Diese Erwartung wird von einzelnen Untersuchungen aber nicht angenommen. So berichten Larson et al. (2013) zusammenfassend über verschiedene Studien, die einen Rückgang der Prävalenzraten als Folge eines höheren Bildungsniveaus und der Reduktion vaskulärer Risikofaktoren annehmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Deutschland derzeit ca. 1,5 Millionen Menschen an einer Demenz leiden und sich die Zahl bis 2050 auf über 3 Millionen erhöhen wird, bei jährlich 220.000 Neuerkrankungen (Bickel 2012).

Zur Verteilung und Häufigkeit depressiver Erkrankungen in Deutschland zeichnet die ‚Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland‘ (DEGS) ein detailliertes Bild der Prävalenz depressiver Erkrankungen. Dabei wurden von 2008 bis 2011 über 8000 Personen auf depressive Symptomatik bzw. diagnostizierte Depressionen untersucht. Demnach bestand bei mehr als 8 % der untersuchten Erwachsenen eine depressive Symptomatik, wobei Frauen mit mehr als 10 % signifikant häufiger betroffen waren (Busch et al. 2013).

Dieser geschlechtsspezifische Unterschied zeigt sich konsistent in nahezu allen Untersuchungen. Laut Bundesgesundheitsurvey (zitiert nach Wittchen et al. 2000) liegt die Punktprävalenz, also die Anzahl der als krank angetroffenen Personen, bezogen auf die letzten vier Wochen, bei ca. 5,6 % der Bevölkerung im Alter von 18- bis 65-Jahren.

Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Depression (alle Formen) zu erkranken, wird älteren Studien zufolge national wie international auf 16 % bis 20 % geschätzt (Ebmeier et al. 2006).

Neuere epidemiologische Untersuchungen beziffern die Lebenszeitprävalenz auf 12 % (Busch et al. 2013). Im höheren Lebensalter stellen Depressionen die häufigste psychische Störung dar, wobei eine hohe Komorbidität mit körperlichen Erkrankungen und Funktionseinschränkungen besteht (Zietemann et al. 2007). Nach Alter gestaffelt steigt die Lebenszeitprävalenz mit zunehmendem Alter und erreicht nach der DEGS1-Studie bei der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen ihr Maximum, wobei auch bei dieser Betrachtung Frauen fast doppelt so häufig (22,9 % gegen 11,6 %) an einer Depression erkranken wie Männer (Busch et al. 2013).

Bei Patienten im höheren Lebensalter ist besonders die komplexe Interaktion zwischen genetischer Disposition, frühkindlichen Erfahrungen, somatischen Erkrankungen und psychosozialen Faktoren für das Entstehen sowie den Verlauf depressiver Störungen von besonderer Relevanz (Lawson et al. 2003; Stoppe 2006; Zietemann et al. 2007).

Die gefährlichste Komplikation einer Depression sind Suizide.

Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes aus dem Jahr 2006 versterben 15 % der Patienten mit schweren depressiven Erkrankungen durch Suizid. Insgesamt gesehen lassen sich 40 % bis 70 % aller Suizide auf eine Depression zurückführen (Krug et al. 2002). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (2015) gab es in Deutschland im Jahr 2013 10.076 Suizide. Zusätzlich ist von einer Dunkelziffer auszugehen, da es keine exakte statistische Erfassung suizidaler Handlungen geben kann und sich hinter einzelnen Unfällen und unklaren Todesursachen der Todesursachenstatistik Suizide verbergen.

Die WHO (2008) schätzt, dass Depressionen für über 60 % der weltweit begangenen Suizide verantwortlich sind und im Jahr 2020 über alle Altersklassen und Geschlechter hinweg die zweithäufigste Ursache für eine Behinderung darstellen.

Statistisch betrachtet sinkt zwar die Anzahl von Suizidversuchen im Alter, die Zahl der vollzogenen Suizide steigt hingegen und ist weltweit in der Altersgruppe über 75 Jahre am höchsten (Stoppe 2006; Wilk et al. 2007).

Nach epidemiologischen Schätzungen zur Prävalenz der Major Depression in Europa wird die Zwölf-Monats-Prävalenz im europäischen Raum auf fast 7 % beziffert.

Älteren Daten der ‚Global Burden of Disease Study 2000‘ zufolge litten zum Erhebungszeitpunkt weltweit 3,2 % der Frauen und 1,9 % der Männer an einer unipolaren Depression.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass derzeit in Deutschland ca. 3 Millionen Menschen an einer therapiebedürftigen unipolaren Depression erkrankt sind und sich diese Zahl in Zukunft wahrscheinlich erhöhen wird (Wittchen et al. 2000).

Die oben dargestellten Befunde zeigen, wie häufig Demenzen und Depressionen sind und welch großen Anteil sie an der Morbidität und Mortalität vor allem älterer Bevölkerungsschichten haben.

Nach der aktuellen S3-Leitlinie ‚Demenzen‘ der DGPPN/DGN (2015) stellt die Demenz vom Alzheimer-Typ mit 50 % bis 70 % die häufigste Demenzform dar, gefolgt von 15 % bis 25 % vaskulärer Demenzen. Weitere 10 % bis 20 % gehen auf eine alleinige zerebrovaskuläre Erkrankung zurück. Die übrigen 10 % demenzieller Erkrankungen werden durch Krankheiten verursacht, wie der frontotemporalen Lobärdegeneration mit ihren Untergruppen sowie der Lewy-Körperchen-, Parkinson- sowie Huntingtongerkrankung und anderen seltenen Erkrankungen.

Zur Diagnosestellung einer Demenz fordert die internationale Klassifikation von Krankheiten (ICD-10) Störungen des Gedächtnisses sowie den Verlust erlernten Wissens. Des Weiteren ist eine Beeinträchtigung des Denkvermögens mit eingeschränkter Urteilsfähig-

keit, vermindertem Ideenfluss sowie verlangsamter Informationsverarbeitung erforderlich, um die Diagnose sicherstellen zu können. Diese Beeinträchtigungen müssen zudem eine alltagsrelevante Einschränkung der Lebensführung darstellen und über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten bestehen.

Die affektiven Störungen lassen sich in unipolare und bipolare Störungen sowie Zylothymien unterteilen. Bei dieser Einteilung stellt die unipolare Depression mit mehr als 60 % Anteil die größte Krankheitsentität dar.

Eine Depression gilt nach ICD-10-Kriterien dann als diagnostiziert, wenn jeweils zwei Haupt- und Zusatzsymptome über einen Zeitraum von mehr als zwei Wochen persistieren. Zu den Hauptsymptomen gehören eine gedrückte Grundstimmung und Interessensverlust sowie eine Verminderung des Antriebs. Als Zusatzsymptome sind verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, mangelndes Selbstwertgefühl, pessimistische Zukunftsperspektive, Suizidgedanken sowie Schlaf- und Appetitlosigkeit definiert.

Diese altersabhängigen Veränderungen kognitiver Leistungen betreffen verschiedene Teilbereiche in unterschiedlichem Ausmaß und scheinen nach dem siebzigsten Lebensjahr eine starke Dynamik zu entwickeln. In einem Übersichtsartikel fassen Kessler und Kalbe (2000) altersabhängige, testpsychologisch messbare Defizite zusammen. Sie berichten über reduzierte Fähigkeiten in den Bereichen der fluiden Intelligenz, der Aufmerksamkeit, der Flexibilität, der Wortflüssigkeit, des sensorischen und sekundären Gedächtnisses, der visuospatialen Fähigkeiten sowie beim problemlösenden Denken. Lockwood et al. (2002) fanden ebenfalls altersabhängige signifikant verminderte Exekutivfunktionen mit reduzierter Planungsfähigkeit, vermindertem Arbeitsgedächtnis, verlangsamter Initiation und reduzierter kognitiver Flexibilität sowie Inhibition.

Die Abgrenzung subjektiv kognitiver Defizite älterer Patienten von einer milden Demenz bzw. einer Depression gestaltet sich daher häufig als schwierig.

In dieser Gemengelage entstand im Rahmen der wissenschaftlichen Entwicklung zwecks klinischer Abgrenzung der sich zum Teil breit überschneidenden neuropsychologischen Defizite bei Depressionen und Demenzen der Begriff der ‚(depressiven) Pseudodemenz‘ (Madden et al. 1952). Dieser Begriff entstand im Rahmen klinischer Beobachtungen und bezog sich, im Gegensatz zur Demenz, auf die sich unter Therapie zurückbildenden kognitiven Defizite depressiver Patienten. Zudem wurde davon ausgegangen, dass der Depression ebenfalls im Gegensatz zur Demenz keine neurobiologische Pathologie zugrunde liegt. Dies konnten Ferrier et al. (1999) jedoch widerlegen, die in einer Querschnittsstudie nachwiesen, dass residuale neuropsychologische Defizite auch nach durchlaufener Erkrankung bei euthymer Stimmung nachweisbar blieben. Auch Verlaufsstudien zeigten zwar eine Besserung neuropsychologischer Defizite unter Therapie, aber keine vollständige Rekonvaleszenz (Reppermund 2007). Das Leistungsniveau gesunder Patienten wurde nach depressiver Episode in neuropsychologischen Testungen nicht erreicht (Beblo et al. 1999).

Aufgrund dieser Befunde wurde der Begriff der ‚(depressiven) Pseudodemenz‘ in der aktuellen Literatur zu diesem Thema aufgegeben.

Trotz der oben dargestellten wissenschaftlichen Differenzierung besteht eine tiefergehende, noch unzureichend untersuchte Wechselwirkung und ein möglicher nosologischer Zusammenhang zwischen Depression und Demenz.

Bereits Alois Alzheimer beschrieb 1898, dass es im Vorfeld einer demenziellen Entwicklung gehäuft zu einer ‚eigentümlichen Melancholie‘ kommen könne (zitiert nach Alexopoulos 2006). Heute ist evident, dass bis zu 40 % der an einer Demenz erkrankten Patienten ebenfalls eine klinisch relevante Depression aufweisen (Castilla-Puentes und Habeych

2010). Zudem ist das relative Risiko, an einer Demenz zu erkranken, bei depressiven Patienten bis zu dreifach erhöht (Green et al. 2003) und jedes Rezidiv kann zu einer Steigerung des Demenzrisikos führen (Kessing und Anderson 2004). Nach Rapp et al. (2008) zeigen demente Patienten mit komorbider Depression einen signifikant schneller fortschreitenden Verlauf und stärker ausgeprägte kognitive Defizite. Die Verbindung zwischen Depression und Demenz scheint über oben aufgeführte epidemiologische und neuropsychologische Befunde hinauszugehen. So untermauert die Übersichtsarbeit von Rapp et al. (2011) die Vermutung, dass es auch neurobiologische Zusammenhänge zwischen diesen beiden Krankheitsentitäten gibt. Sie konnten zeigen, dass eine depressive Episode im Rahmen einer beginnenden Alzheimerdemenz mit deutlich vermehrten Amyloidplaques und Neurofibrillenbündeln im Hippocampus einhergeht. Dies unterstützt die Hypothese, dass altersassoziierte und mit der klinischen Manifestation einer Demenz zeitlich verbundene depressive Syndrome einem gemeinsamen neuropathologischen Prozess mit ähnlichen neuropsychologischen Defiziten entsprechen (Rapp et al. 2011).

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Differentialdiagnose dieser beiden Erkrankungen für klinisch tätige Ärzte oft schwierig ist und für die Patienten und deren Angehörige eine folgenschwere Problematik darstellt. Zumal es für Depressionen effektive pharmakologische Behandlungskonzepte gibt, die auch kognitive Defizite zumindest verbessern (Woodruff-Pak et al. 1997).

Das diagnostische Problem der Differenzierung der kognitiven Einschränkungen älterer depressiver Patienten in Bezug auf eine sich eventuell parallel oder sekundär entwickelnde Demenz und umgekehrt besteht weiterhin. Ihre wissenschaftliche Präzisierung in Hinblick auf ein neuropsychologisches Defizitprofil ist essentiell für die Entwicklung geeigneter Therapiestrategien.

Dass es vor allem exekutive Dysfunktionen sind, die eine deutliche Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens älterer depressiver Patienten verursachen, stellten Lockwood et al. 2000 fest. Auch Beblo (2002) wies auf die besondere Relevanz der Untersuchung exekutiver Dysfunktionen älterer depressiver Patienten in Bezug auf ein zielgerichtetes neuropsychologisches Therapiekonzept, eine adäquate Verlaufskontrolle, eine optimale Reintegration in den Alltag und eine qualitativ bessere Abgrenzung zu einer eventuell bestehenden Demenz hin. Kreutzer et al. (1999) stellten heraus, dass für die Rehabilitation demenzieller Erkrankungen die Exekutivfunktionen, vor allem in Bezug auf eine berufliche und allgemein soziale Wiedereingliederung bzw. den Erhalt der Selbstständigkeit im Alltag, eine entscheidende Rolle spielen.

Somit sollte bei beiden Erkrankungen und im Besonderen bei älteren Patienten die therapeutische Optimierung, vor allem der exekutiven Dysfunktionen, im Mittelpunkt stehen. Patienten mit dysexekutivem Syndrom weisen allerdings überaus heterogene kognitive Beeinträchtigungen auf und sind auf eine zielgerichtete, individuelle Therapiestrategie angewiesen. Dies bedarf einer exakten und differenzierten Evaluierung exekutiver Störungen mit ausgewählten Testinstrumenten.

In den folgenden Abschnitten werden die Exekutivfunktionen im Allgemeinen dargestellt, gefolgt von Erläuterungen der subsumierten Komponenten sowie zu ihrer Funktionsweise.

Anschließend wird auf den derzeitigen Wissensstand neuropsychologischer Defizitprofile bei depressiven und dementen Patienten Bezug genommen.

1.1 Exekutivfunktionen

Der Terminus ‚Exekutivfunktionen‘ ist ein aus dem Englischen entstammender Begriff, der regelhaft mit ‚Ausführungs- oder Steuerungsfunktion‘ übersetzt wird (Müller 2008). Er ist in der Literatur nicht einheitlich definiert und unzureichend operationalisiert.

Nach Tranel et al. (1994) war es der Verhaltensmediziner Franz Joseph Gall, der ab 1835 in seinen Veröffentlichungen eine zentrale übergeordnete Steuereinheit menschlichen Verhaltens beschrieb. Sie wurde zur Grundlage für die Entwicklung des Begriffs der zentralen Exekutive in neuropsychologischen Theorien zur Verhaltensbildung. Aus ihr entwickelte sich im Laufe weiterer wissenschaftlicher Fortschritte der komplexe Begriff der Exekutivfunktionen.

Für die wissenschaftliche Entwicklung des Begriffs der Exekutivfunktionen ist der Artikel von Eslinger (1996) bezeichnend, der noch im ausgehenden zwanzigsten Jahrhundert mehr als dreißig verschiedene Definitionen erstellte. Einen neueren Ansatz zur Operationalisierung verfolgt die Definition von Lezak (2004). Er definiert Exekutivfunktionen durch Subsumierung verschiedener neuropsychologischer Teilleistungen.

Demnach stellen die Exekutivfunktionen eine Metaleistung dar, die viele andere Prozesse und Funktionen voraussetzt wie z. B. Arbeitsgedächtnis oder Aufmerksamkeit. Funktionierende Exekutivfunktionen sind selber wieder die Voraussetzung für andere praktische und mentale Prozesse. Das Konstrukt ‚Exekutivfunktionen‘ erfuhr in der jüngeren Vergangenheit einen enormen Bedeutungsschub, unter anderem, weil Miyake et al. (2000), aber auch Stuss und Alexander (2007) aufzeigten, dass eine erfolgreiche Rehabilitation und selbstständige Lebensführung nach Hirnerkrankungen in großem Ausmaß von intakten Exekutivfunktionen abhängen.

Neuere Beschreibungen enthalten zumeist ein zentrales psychologisches Konstrukt, das verschiedene unabhängige Prozesse orchestriert. Diese Komponenten können selektiv gestört sein und zu heterogen kognitiven sowie psychosozialen Störungen führen.

Allerdings verwenden bis heute viele Autoren unterschiedliche Konzepte zu exekutiven Funktionen und subsumieren heterogene kognitive Teilleistungen höherer Ordnung. Eine allgemein akzeptierte, übergreifende Definition existiert bislang nicht.

Dazu stellte Logan (2000) fest (Zitat Seite 211): *„Executive processing is an enigma. Everyone agrees it is an essential ingredient in explaining the relations between mind, behavior, and brain, but it is as hard to grasp as a trout in a stream.“*

Alle Konzepte zu Exekutivfunktionen gründen darauf, dass exekutive Leistungen einem Individuum ermöglichen, planmäßig, zielgerichtet und effektiv zu handeln.

Exekutivfunktionen sind von Bedeutung, wenn Handlungsprozesse oder Informationen selektiert, koordiniert und sequenziert werden müssen, um komplexe Verhaltensweisen zu generieren und flexibel an Veränderungen anzupassen. Zudem wird ihnen eine Kontrollfunktion über gewählte Handlungsstrategien zugeschrieben. Sie überwachen und überprüfen die gewählte Verhaltensweise kontinuierlich auf ihre Zweckmäßigkeit und steuern bei Fehlern dagegen (Mattes von Cramon 2006). So definierte Elliott (2003) Exekutivfunktionen als (Zitat Seite 49) *„complex cognitive processing requiring the co-ordination of several sub processes to achieve a particular goal“*.

Exekutivfunktionen beinhalten die Fähigkeit, inadäquate bzw. nicht zielführende Reaktionen und Handlungen zu unterdrücken und nicht handlungsrelevante Informationen auszublenden.

Zu der außerordentlichen Komplexität exekutiver Funktionen und ihren funktionellen Interaktionen schrieb Lezak (2004) (Zitat Seite 611): „*The most complex of behaviors, executive functions are intrinsic to the ability to respond in an adaptive manner to novel situations and are also the basis of many cognitive, emotional and social skills*“.

Das Konzept der Exekutivfunktionen umfasst mentale Funktionen höherer Ordnung, wie Antizipation, Planung, Entscheidungsfindung, Handlungsinitiierung, Sequenzierung, Monitoring, Inhibition, Koordinierung von Informationen und Prozessen sowie kognitive Flexibilität (Kessler & Kalbe 2000; Mattes von Cramon & von Cramon 2000). Häufig werden zudem ‚einfache‘ Prozesse wie Inhibition oder Flexibilität von komplexeren wie Konzeptbildung und Problemlösung unterschieden. Von all diesen Komponenten sind funktionierende Exekutivfunktionen abhängig und diese umgekehrt wiederum bedingt.

Exekutivfunktionen setzen das aktive Aufrechterhalten und gleichzeitige Manipulieren, Variieren und Strukturieren relevanter Informationen voraus, sodass viele Autoren das Arbeitsgedächtnis als bedeutende Komponente zu den Exekutivfunktionen hinzuzählen (Lezak 2004). Die genannten Teilleistungen stehen miteinander in funktioneller Verbindung und sind die Grundlage abstrakten problemlösenden Denkens, der Entwicklung von Lösungsstrategien und vorausschauender Handlungsplanung.

Die meisten Beschreibungen des problemlösenden Denkens beinhalten, dass ausgehend von einem Ausgangszustand ein gewünschter Zielzustand hergestellt werden soll. Dabei ist der Lösungsweg nicht ohne weiteres zu erkennen.

Damit der Zielzustand erreicht werden kann, müssen Lösungshindernisse überwunden werden. Dabei handelt es sich um einen zielgerichteten Prozess, der viele Teilschritte enthält. Diese Teilschritte umfassen unter anderem das Erkennen des eigentlichen Problems, die Erstellung geeigneter Lösungsstrategien, die Entscheidung für einen möglichst optimalen Lösungsweg mit hierarchischer und sequentieller Organisation, die konsequente Ausführung des gewählten Vorgehens, die Berücksichtigung sowohl interner als auch externer Rückmeldungen und die Modifikation des Lösungsweges bei neu auftauchenden Hindernissen oder Fehlschlägen (Lüer et al. 1992; von Cramon & Mattes von Cramon 1993; Goel et al. 1997).

Grundsätzlich können beim Konzept des problemlösenden Denkens offene und geschlossene Probleme voneinander unterschieden werden.

Bei offenen Problemen sind weder das Ziel noch der Lösungsweg eindeutig festgelegt. Die Lösung offener Probleme setzt einen flexiblen, originellen Planungsprozess voraus, das sog. divergente Denken. Beim divergenten Denken wird die Produktion möglichst vieler verschiedener Lösungsmöglichkeiten angestrebt.

Geschlossene Probleme legen Ausgangszustand und Zielzustand eindeutig fest. Der gewünschte Zustand kann nur über eine bestimmte Lösungsstrategie erreicht werden. Die Lösung dieser geschlossenen Probleme setzt ein unbeeinträchtigtes schlussfolgerndes Denken, das sog. konvergente Denken, voraus.

Während sich divergente Denkprozesse eher durch heuristische Vorgehensweisen auszeichnen, sind konvergente Denkprozesse vor allem durch eine algorithmische Vorgehensweise charakterisiert.

Wie aber Exekutivfunktionen auf funktioneller Ebene strukturiert, organisiert und kontrolliert werden, um im Ergebnis zu den verschiedenen problemlösenden Denkprozessen zu führen, ist bislang nicht eindeutig geklärt und Gegenstand konzeptioneller Ansätze. Somit ist eine einheitliche und umfassende Definition exekutiver Funktionen schwierig.

Einige Autoren sind dazu übergegangen, dieses definitorische Problem durch die Beschreibung der subsumierten Komponenten und ablaufenden Prozesse zu umgehen. So beschreiben z. B. Gazzaley und D'Esposito (2007) Exekutivfunktionen wie folgt (Zitat Seite 68): „*This label (executive function) encompasses a diverse collection of processes, including divided and sustained attention, working memory, flexibility of thoughts, set shifting, motor sequencing, planning and the regulation of goal directed behavior.*“

Neuropsychologisch stellen Exekutivfunktionen einen metakognitiven Prozess dar, der die flexible Koordinierung mehrerer kognitiver Domänen mittels Regulations- und Kontrollmechanismen steuert, um ein definiertes Ziel zu erreichen bzw. die Zielerarbeitung zu ermöglichen. Sie werden nach Baddeley und Wilson (1988) dann zur *Top-down-Regulierung* domänenspezifischer Funktionen benötigt, wenn Handlungsrouninen unzureichend sind und von diesen abgewichen werden muss, um ein Ziel zu erreichen. In diesem Sinne definierten auch Gioia et al. (2000) Exekutivfunktionen folgendermaßen (Zitat Seite 235): „*Executive functions are a collection of processes that are responsible for guiding, directing, and managing cognitive, emotional and behavioural functions, particularly during active, novel problem solving.*“

Trotz dieser konzeptionellen Schwierigkeiten sind Exekutivfunktionen bzw. ihre Komponenten im Rahmen heutiger Vorstellungen neuropsychologisch evaluierbar.

Die verbreitetsten neuropsychologischen Testinstrumente zur Erfassung exekutiver Funktionen sind der *Wisconsin-Card-Sorting-Test* (WCST), der *Trail-Making-Test* (TMT), der Turm-von-Hanoi-Test (TVH) und der Turm-von-London-Test (TLD) sowie der sog. Stroop-Test und semantische sowie lexikalische Wortflüssigkeitsaufgaben (Lezak 2004). Diese Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und es muss auf einschlägige Übersichtsarbeiten verwiesen werden, die aufgrund oben dargestellter Schwierigkeiten bei der Operationalisierung exekutiver Funktionen eine Vielzahl von Testinstrumenten benennen.

Der WCST erfasst die Generierung von Lösungsstrategien, deren flexible Antizipation und Inhibition anhand einer Sortieraufgabe erfolgen muss (Grant & Berg 1948; Nelson 1976).

Beim TMT müssen zunächst nur Zahlen und dann Zahlen und Buchstaben aufsteigend bzw. alphabetisch miteinander verbunden werden, wodurch kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Flexibilität und geteilte bzw. wechselnde Aufmerksamkeit getestet werden (Reitan 1958).

Zur Untersuchung des konvergenten Denkens werden Aufgaben aus der Psychologie, vor allem der Intelligenzforschung, entliehen. Dazu zählen Transformationsaufgaben, die als ‚klassische‘ Methode zur Überprüfung von exekutiven Funktionen gelten, wie der TVH und der TLD (Simon 1975; Shallice 1982; Kessler & Kalbe 2000). Dabei muss anhand verschiedener Vorgaben eine Lösungsstrategie entwickelt und umgesetzt werden, wodurch neben dem konvergenten Denken auch die Inhibition geprüft wird (Tucha & Lange 2004).

Für die standardisierte Erfassung des divergenten Denkens werden häufig Wortflüssigkeitsaufgaben verwendet, z. B. der Regensburger Wortflüssigkeitstest (Aschenberger et al. 2000).

Bei diesen Verfahren werden über die Koordinierung des regelkonformen Abrufens von Wörtern aus dem semantischen oder formallexikalischen Gedächtnis hohe Anforderungen an die kognitive Flexibilität und das divergente Denken gestellt. Der Stroop-Test ist ein Farbe-Wort-Interferenztest und lässt Rückschlüsse auf eingeschränkte Inhibition, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis zu (Stroop 1935).

Bei den genannten Testinstrumenten erbringen jüngere Probanden in verschiedenen Untersuchungen bessere Leistungen als ältere Probanden (Brennan et al. 1997; Fristoe et al. 1997; Levine et al. 1995; Wang 1987). Diese Befunde stehen im Einklang mit der Annahme, dass Exekutivfunktionen mit steigendem Alter abnehmen.

Altersbeeinträchtigungen in all diesen Bereichen können sich in verstärkt routinemäßigem Handeln, Widerwillen gegen Veränderungen, reduzierter kognitiver Flexibilität und mangelnder Initiative und Aktivität äußern (Grigsby 1995). Dieses Verhalten könnte dazu beitragen, Beeinträchtigungen zu kompensieren und zu verschleiern.

Weitere Befunde weisen darauf hin, dass bei bestimmten Störungen verschiedene Teilleistungen der Exekutivfunktionen in unterschiedlichem Ausmaß gestört sind und sich somit ein heterogenes Störungsmuster zeigt (Stuss 2006). Dies hat im englischsprachigen Raum zur Entwicklung von Testbatterien geführt, die speziell auf die verschiedenen Teilbereiche der Exekutivfunktionen abzielen, um ein differenziertes Defizitprofil zu erstellen, wie z. B. die *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB). Diese untersucht durch mehrere Untertests verschiedene Komponenten exekutiver Funktionen in ihrer Qualität, wie z. B. das Arbeitsgedächtnis oder das planerische Denken, und ist somit in der Lage, ein ganzheitlicheres Bild exekutiver Störungsmuster abzubilden (Robbins et al. 1994).

Diese Herangehensweise entspricht dem derzeitigen Multikomponenten-Model der Exekutivfunktionen, das durch Müller (2007) mit einem Regenschirm verglichen wurde. Er subsumierte verschiedene neuropsychologische Konzepte unter der Überschrift ‚Exekutivfunktion‘ und bezeichnete exekutive Funktionen als einen ‚Regenschirmbegriff‘.

Da Störungen der Exekutivfunktionen häufig nach substanziellen Schädigungen des präfrontalen Kortex beobachtet wurden, wurde die Verarbeitung dieser Leistungen mit diesem in Verbindung gebracht (Karnath 1991). Dies war auch bei einer der ersten Fallbeschreibungen zu exekutiven Fehlfunktionen aus dem Jahr 1848 gegeben. In ihr wird von einem Vorarbeiter der Eisenbahn namens Phineas Gage berichtet, der durch einen Arbeitsunfall eine massive Schädelverletzung erlitt, die große Teile seines Frontallappens verletzte. Infolge dieser Schädigung, die er überlebte, zeigte Gage Symptome exekutiver Dysfunktion (nach Macmillan 2000).

Im Zuge wissenschaftlicher Bemühungen, die die Funktionsweise des Frontallappens bzw. des präfrontalen Kortex zu verstehen versuchten, etablierte sich der Begriff der Exekutivfunktion im Rahmen neuropsychologischer Funktionsuntersuchungen zum präfrontalen Kortex (Barkley 2012).

Ein Großteil frontaler Funktionen ist Teil des Konzepts von problemlösendem Denken und kann durch die oben genannten Instrumente erfasst und untersucht werden. Gesunde Probanden zeigten während der Durchführung von Tests zum problemlösenden Denken vor allem im präfrontalen Kortex eine erhöhte neuronale Aktivität (Dagher et al. 1999; Lateron et al. 2000; Dagher et al. 2001). Durch technische Verbesserung der neuronalen Bildgebung konnten verschiedene funktionelle neuroanatomische Systeme identifiziert werden, die exekutive Funktionen darzustellen scheinen.

Dabei handelt es sich im Wesentlichen um drei frontal-subkortikale Hauptschaltkreise, bei denen in neuropsychologischen Testinstrumenten zu Exekutivfunktionen erhöhte neuronale Aktivität gemessen wurde.

1. Der dorsolaterale frontale Kortex, der in den dorsolateralen Nucleus caudatus projiziert und Exekutivfunktionen von Planung und Problemlösung über das Arbeitsgedächtnis bis hin zur kognitiven Flexibilität repräsentieren soll (Stuss 2006; Müller & Münte 2009).
2. Der ventromediale Schaltkreis, der vom anterioren Gyrus cingulus zum Nucleus accumbens zieht, soll die Überwachung der Informationsverarbeitung sowie die Motivationsbildung darstellen.
3. Der orbitofrontale Kortex, der in den ventromedialen Nucleus caudatus projiziert und für Inhibition und soziale Bewertung verantwortlich zu sein scheint (Müller & Münte 2009; Müller et al. 2011).

Da der frontale Kortex aber zusätzlich multiple kortikale und subkortikale Verbindungen sowie Verbindungen zum Stammhirn besitzt, die ebenfalls in deutlichem Zusammenhang mit Exekutivfunktionen stehen, muss eher von einer integrativen Gesamtleistung eines ‚exekutiven Netzwerkes‘ ausgegangen werden (Kopp et al. 2008; Müller & Münte 2009). Dies wiederum widerspricht einer synonymen Verwendung der Begriffe. Die Metaanalyse von Alvarez und Emory (2006) unterstützt diese Annahme, da sie keine spezifische Verbindung zwischen Exekutivfunktionen und einzelnen Frontallappenaktivitäten sowie -läsionen nachweisen konnte. Matthes von Cramon (2006) geht davon aus, dass auch viele weitere neuronale Bereiche involviert sind und dass das sog. ‚dysexekutive Syndrom‘ häufig erst nach einer diffusen Schädigung des Gehirns auftritt.

Ein weiterer Begriff im Zusammenhang mit Exekutivfunktionen ist das oben bereits erwähnte ‚dysexekutive Syndrom‘, das 1988 von Baddeley eingeführt wurde, um ein gemeinsames klinisches Muster exekutiver Fehlfunktionen zu beschreiben (Baddeley & Wilson 1988). Dieses Syndrom wurde in der Literatur lange synonym zu dem ‚Frontallhirnsyndrom‘ verwendet. Diese Terminologie wurde aber aufgrund der vielfältigen funktionellen Symptome und der oben beschriebenen uneinheitlichen neuroanatomischen Lokalisationen und Vernetzungen verlassen. Baddeley beschrieb das dysexekutive Syndrom zudem in Anlehnung an sein Modell zum Arbeitsgedächtnis (*Model of Working Memory*). Er war der Meinung, dass die klinischen Symptome ihre Grundlage in Fehlfunktionen der ‚zentralen Exekutive‘ hatten, die aber nicht mit dem heutigen, differenzierten Konzept von Exekutivfunktionen übereinstimmt. In seinem aktuellen Verständnis beschreibt das dysexekutive Syndrom als Oberbegriff klinische Symptome gestörter Exekutivfunktionen und sollte in der klinischen Praxis aufgrund der vielfältigen Verteilungen und Ausprägungen exekutiver Funktionseinbußen spezifiziert werden.

Symptome des dysexekutiven Syndroms sind inadäquate Reaktionen auf neue, unerwartete Situationen, stereotypes Verhalten, eingeschränkte Antizipation und Monitoring, verminderte Planungsfähigkeit und mangelnde Flexibilität. Die Fähigkeit, mehrere Tätigkeiten zu koordinieren und Instruktionen zu folgen sowie diese Beeinträchtigungen zu erkennen, ist ebenfalls eingeschränkt. Beim dysexekutivem Syndrom werden in den einzelnen Bereichen Positiv- von Negativsymptomen unterschieden. Die Positivsymptomatik ist durch ein ‚Zuviel‘ an Verhalten und die Negativsymptomatik durch ein ‚Zuwenig‘ bzw. ein Fehlverhalten charakterisiert. So weisen Patienten mit Antizipationsproblematik entweder Positivsymptome, wie überhöhte Erwartungen und unangepasstes Verhalten, oder als Negativsymptome mangelnde Antizipation von Konsequenzen sowie eine Anagnosie auf. Im Bereich der Planungsfähigkeiten können sich Störungen als erhöhte Ablenkbarkeit, Stereotypien und Impulsivität oder unzureichende Organisation sowie Unaufmerksamkeit zeigen. Positivsymptome eines dysexekutiven Syndroms in den Domänen der Ausführung und des Monitorings werden durch Perseverationen, Intrusionen, au-

tomatisches Verhalten sowie Konfabulation und fehlende emotionale Kontrolle bestimmt. Im Gegensatz dazu können sich Negativsymptome dieser Domänen als Abulie, Antriebsminderung, Konzeptverlust sowie Schwierigkeiten in der Aufgabenüberwachung und der Utilitarisierung von Feedback zeigen.

Diese Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen sind in vielen Fällen weniger offensichtlich als z. B. Gedächtnisstörungen. Sie führen jedoch häufig zu ausgeprägten Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben. Oftmalig machen sich zunächst Verhaltensauffälligkeiten und Persönlichkeitsveränderungen bemerkbar. Insgesamt haben exekutive Funktionsstörungen weitreichende Auswirkungen und sind daher für den Rehabilitationserfolg nach Hirnschädigungen, vor allem für die Selbstständigkeit im Alltag und die berufliche Reintegration, von besonderer Bedeutung (Kreutzer et al. 1999).

Die Bedeutung dieser Beeinträchtigungen wird durch die Aufnahme in die Diagnosekriterien des ICD-10 und des DSM-IV für verschiedene neurologische und psychiatrische Erkrankungen wie z. B. der Alzheimerdemenz unterstrichen. Dabei differenziert das DSM-IV exekutive Funktionen als die Fähigkeit zu abstraktem Denkvermögen, zur Planung, Initiierung, Sequenzierung, Überwachung und Inhibierung komplexen Verhaltens. Exekutive Funktionsstörungen sind neben dem bereits oben erwähnten Schädel-Hirn-Trauma und der Alzheimerdemenz bei nahezu allen hirnorganischen Störungen die kortikalen oder subkortikalen Strukturen des ‚exekutiven Netzwerkes‘ betreffend nachzuweisen. Sie sind als Symptome nicht an eine einzelne Ätiologie gebunden.

Bei extrapyramidalen Störungen, wie z. B. dem Morbus Parkinson oder Chorea Huntington, können ebenso wie bei entzündlichen Erkrankungen, wie z. B. der Multiplen Sklerose oder Meningoenzephalitiden, exekutive Defizite in verschiedenen Qualitäten festgestellt werden. Gleiches gilt für zerebrovaskuläre Schädigungen.

Auch bei psychiatrischen Erkrankungen, die im neuroanatomischen Sinne kein Schädigungskorrelat besitzen, sind Störungen exekutiver Funktionen häufig. Als Beispiele können hier die Gruppen der Depressionen und der Schizophrenien sowie Zwangsstörungen genannt werden.

Die Funktion des präfrontalen Kortex bzw. exekutive Funktionen sind besonders empfindlich gegenüber äußeren Stressoren und zeigen infolgedessen überproportionale Beeinträchtigungen. Dies belegen verschiedene Studien, die nachweisen konnten, dass es im Rahmen von Stress, Trauer, Einsamkeit sowie unzureichendem Schlaf und körperlicher Inaktivität zu signifikant geringerer Aktivität im präfrontalen Kortex sowie schlechteren Ergebnissen exekutiver Testinstrumente kam (Liston et al. 2009; Hirt et al. 2008; Tun et al. 2012; Barnes et al. 2012; Chaddock et al. 2011).

Exekutive Funktionseinschränkungen sind demnach häufig und spielen für die Erlangung und den Erhalt der Selbstständigkeit im Alltag sowie bei der beruflichen Rehabilitation eine zentrale Rolle (Wehmann et al. 1995; Kreutzer et al. 1999). So zeigten Wehmann et al. bereits 1995, dass eine Vielzahl neuropsychologischer Defizite nach zerebraler Schädigung persistiert und sowohl die Wiedereingliederung in den Beruf als auch die Alltagsbewältigung stark behindert.

Nach Kursave und Pössl (2002) haben Patienten mit exekutiven Dysfunktionen besonders niedrige Wiedereingliederungsraten.

Andererseits konnte auch gezeigt werden, dass durch körperliches und kognitives Training sowie durch psychosoziale Betreuung Exekutivfunktionen verbessert werden können (Voss et al. 2011).

Es wird somit deutlich, dass Störungen exekutiver Funktionen bei zerebraler Erkrankung einer Evaluation, gezielten Rehabilitation und einer Remissionskontrolle bedürfen.

1.2. Komponenten exekutiver Funktionen

Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei Exekutivfunktionen um ein äußerst heterogenes Konzept, in dessen wissenschaftlichen Entstehungsprozess sich die Definition sowie später die Anzahl und Art der subsumierten Komponenten stets veränderten. Unterschiedliche Autoren operationalisierten und differenzierten exekutive Teilleistungen immer wieder neu. Die kognitiven Teilleistungen exekutiver Funktionen stehen zudem in enger funktioneller Beziehung zu emotionalen und motivationalen Regulationsprozessen (Drechsler, 2007).

Eine Übersicht der sich in Verwendung befindlichen Definitionen und Konzepte bietet das Buch von Barkley (2012).

Im Jahr 1986 beschreiben Norman und Shallice im Rahmen ihres SAS-Modells handlungssteuernde Aspekte der Aufmerksamkeit wie Flexibilität, Inhibition, Aufmerksamkeitswechsel und Monitoring. Diese können als erste Differenzierung exekutiver Funktionen interpretiert werden. Lezak (2004) zählte das Planen und Überwachen von Handlungen sowie die Impulskontrolle zu den Exekutivfunktionen.

Matthes-von Cramon und von Cramon (2000) nahmen fünf Komponenten exekutiver Funktionen an, die denen Smith und Jonides (1999) gleichen: Aufmerksamkeit und Inhibition, Ablauforganisation, Planung, Monitoring und Arbeitsgedächtnis. Als Ergebnis einer differenzierten Pfadanalyse unterscheiden Miyake et al. (2000) drei Komponenten exekutiver Funktionen: Flexibilität (Shifting), Monitoring (Updating) und Inhibition. Sie konnten aus den Testergebnissen der Teilkomponenten Rückschlüsse auf die Bearbeitung einer komplexen exekutiven Problemstellung ziehen. Damit waren sie in der Lage, eine differenzierte Operationalisierung einzelner Komponenten exekutiver Funktionen vorzunehmen. Ihre Ergebnisse konnten durch andere Untersuchungen bestätigt werden.

Als Resultat verschiedener f-MRT-Untersuchungen zu neuronaler Aktivität unterteilten auch Seiferth et al. (2007) exekutive Komponenten anhand neuroanatomischer Funktionsbereiche in kognitive Flexibilität, Planen und Entscheiden, Inhibition, Monitoring und Arbeitsgedächtnis.

Collins und Koechlin (2012) nahmen eine Hierarchisierung genannter Komponenten vor. Demnach stellen Inhibition, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität die grundlegenden Bestandteile exekutiver Funktionen dar. Auf diesen Teilleistungen bauen exekutive Funktionen ‚höherer Ordnung‘ wie Planen, Problemlösen und Argumentation auf (Collins & Koechlin 2012).

Nach Müller et al. (2004) sollten auch aus Gründen einer gezielten Rehabilitation das Arbeitsgedächtnis und die Inhibition sowie die kognitive Flexibilität und das planerisch-problemlösende Denken unterschieden werden. Dies ergibt sich daraus, dass viele Patienten in diesen Bereichen Funktionsdefizite aufweisen und gezielten Therapiestrategien bedürfen.

Die beispielhaft dargestellten Untersuchungen machen deutlich, dass fünf Komponenten exekutiver Funktionen eine zentrale Stellung einnehmen und in nahezu allen neueren Definitionen und Konzepten zu finden sind. Dazu zählen demnach das Arbeitsgedächtnis mit der grundlegenden Fähigkeit zur kurzfristigen Informationsspeicherung und Manipulation, die kognitive Flexibilität zur situationsabhängigen Erfassung und Verarbeitung von Informationen sowie die Inhibition zwecks Unterdrückung nicht zielführenden Verhaltens. Abschließend ist die Komponente des planerischen Problemlösens zu nennen, also die strukturierte Generierung und Auswahl von organisierten Handlungsalternativen

zwecks zielorientierten Verhaltens, sowie das Monitoring, eine kognitive Kontrollinstanz, die in der Lage ist, das Verhalten zu überwachen, zu reflektieren und zielgerichtet anzupassen.

Auch die aktuelle (Stand 01.10.2008) S3-Leitlinie ‚Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen‘ der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft (AWMF) unterstreicht die Bedeutung genannter Komponenten und sieht entsprechende Testinstrumente als ‚notwendig‘ und ‚unverzichtbar‘ zur Diagnostik exekutiver Funktionsstörungen an.

Die oben genannten Komponenten werden im Folgenden genauer dargestellt. Es muss aber deutlich gemacht werden, dass diese Komponenten keine separaten Prozesse sind, sondern synergistische Leistungen höherer Ordnung.

1.2.1 Arbeitsgedächtnis

Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses geht auf ein ursprünglich von Baddeley und Hitch (1974) entwickeltes Konzept zurück und ist im Wesentlichen noch heute gültig.

In ihrer Übersichtsarbeit definierten Jonides et al. (2005) das Arbeitsgedächtnis wie folgt (Zitat Seite 2): *„working memory is a system that can store a small amount of information briefly, keeping that information quickly accessible and available for transformation by rule and strategies, while updating it frequently.“*

Baddeley und Hitch entwickelten ein hierarchisches Konzept, bei dem eine ‚zentrale exekutive‘ Aufmerksamkeitsressource adäquat der ‚phonologische Schleife‘ (*„phonological loop“*) oder dem ‚visuell-räumlichen Skizzenblock‘ (*„visuospatial sketchpad“*) zugeordnet wird, um Informationen verbaler oder visuell-räumlicher Modalität zielgerichtet aufrechtzuerhalten und zu manipulieren.

Im Gegensatz zum Kurzzeitgedächtnis werden Informationen nicht nur kurzzeitig gespeichert, sondern können auch manipuliert und assoziiert werden. Die ‚zentrale Exekutive‘ steuert und kontrolliert dabei zielgerichtet die Aufmerksamkeit durch Fokussierung, Teilung und den Wechsel der Aufmerksamkeit bei Bedarf.

Der ‚visuell-räumliche Skizzenblock‘ wurde von Smith und Jonides (1999) anhand bildgebender Verfahren in eine Komponente für Objektmerkmale und eine für räumliche Anordnung weiter differenziert. Auch die ‚phonologische Schleife‘ wurde in einen phonologischen Speicher und eine artikulatorische Wiederholung unterteilt.

Baddeley et al. (2001) erweiterten ihr Konzept um eine zusätzliche Komponente, den ‚episodischen Speicher‘ (*„episodic buffer“*), der ebenfalls der ‚zentrale Exekutive‘ untergeordnet ist. Diese Komponente dient als temporärer Speicher für raumzeitliche Informationen und ist in der Lage, im Sinne einer integrativen Schnittstelle, Informationen aus verschiedenen Quellen und verschiedenen Modalitäten zu decodieren, zusammenzuführen und zu verarbeiten (Baddeley 2000; Baddeley et al. 2001).

Im überarbeiteten Konzept postuliert Baddeley zudem eine bidirektionale Informationsverbindung der ‚phonologischen Schleife‘, des ‚visuell-räumlichen Skizzenblocks‘ und des ‚episodischen Speichers‘ zum Langzeitgedächtnis. Dies ermöglicht den drei Komponenten, auf implizite Gedächtnisinhalte zurückzugreifen und zu assoziieren (Abbildung 2).

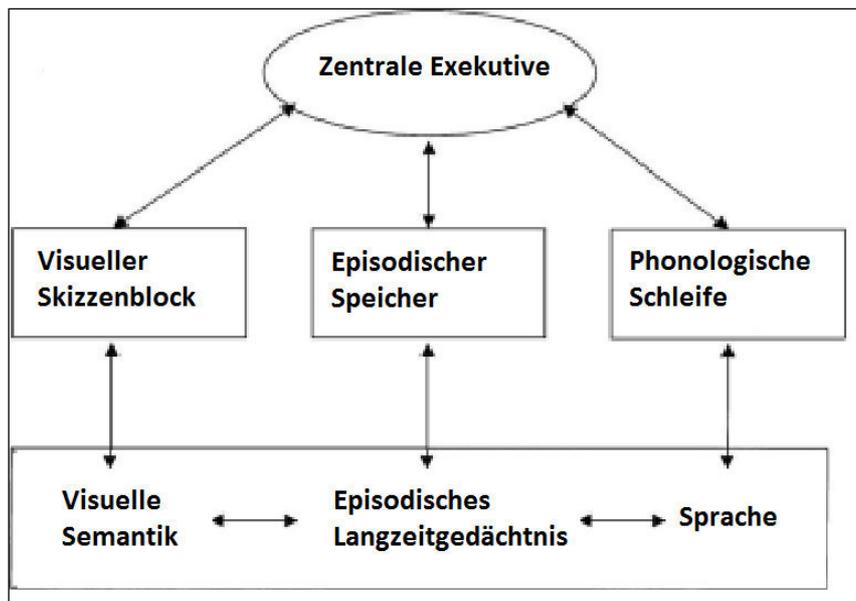


Abb. 2: Überarbeitetes Modell zum Arbeitsgedächtnis nach Baddeley 2000.

Das Konzept ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschungen. So werden z. B. in einer neueren Fassung des Modells (Repovs & Baddeley 2006) weitere Systeme für semantische Gedächtnisinhalte verschiedener Modalität integriert.

Das Arbeitsgedächtnis wird häufig mit sog. *Dual-task*-Instrumenten untersucht. Bei diesen Testparadigmen müssen die Probanden zwei verschiedene Aufgaben unterschiedlicher Modalität gleichzeitig bearbeiten, was hohe Anforderungen an die ‚zentrale Exekutive‘ stellt.

Sogenannte *N-Back*-Aufgaben werden oft verwendet, um die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses zu erfassen. Den Probanden wird bei diesen Aufgaben eine Reihe von Stimuli präsentiert und sie müssen erkennen, dass der gegenwärtige Stimulus mit dem *n*-Schritte vorhergehenden übereinstimmt.

Aufgrund der Allokation und Koordination von Aufmerksamkeitsressourcen, der selektiven Integration verschiedener Informationsquellen und Modalitäten sowie des Konzepts der ‚zentralen Exekutive‘ wird das Arbeitsgedächtnis den Exekutivfunktionen zugeordnet. Aus seiner funktionellen Sonderstellung wird zudem deutlich, dass es sich um eine für nahezu alle kognitiven Leistungen sowie für das Zusammenspiel von Wahrnehmung, Langzeitgedächtnis und Verhalten als grundlegend zu bewertende Komponente exekutiver Funktionen handelt.

1.2.2 Inhibition

Als Inhibition (Synonym: ‚Reaktionsunterdrückung‘) wird weitläufig ein kognitiver Prozess bezeichnet, der der Unterdrückung einer nicht zielführenden oder ungeeigneten Handlungstendenz und damit einer bereits initiierten Reaktion dient.

Friedman und Miyake (2004) charakterisieren drei Aspekte der Inhibition auf motorischer sowie kognitiver Ebene: Zum einen die Unterdrückung einer automatisierten Antwort, den Widerstand gegen irrelevante Informationen und zum anderen den Schutz ablaufender Handlungen vor Beeinträchtigungen durch relevante Informationen.

Im Zuge der neuropsychologischen Testentwicklung und neuronaler Bildgebung konnten zunehmend differenziertere Unterteilungen bzw. verschiedene Formen von Inhibition entwickelt und ihre unterschiedlichen neurobiologischen Netzwerke identifiziert werden. In der neurowissenschaftlichen Literatur finden viele dieser Begriffe und Unterteilungen uneinheitlich Verwendung bzw. werden funktionell anderen kognitiven Funktionen zugeordnet.

Inhibition wird zusammenfassend als ein multifaktorieller Kontrollprozess verstanden, der in der Lage ist, Aufmerksamkeit zu lenken und kontraproduktives Verhalten, Gedanken sowie Emotionen, die als interne Prädisposition vorhanden sind oder als externe Distraktoren wirken, zu unterdrücken. Dadurch kann eine bessere bzw. geeignetere Reaktion generiert werden.

Der Kern inhibitorischer Prozesse ist die Unterdrückung von Verhaltensweisen. Dabei dient Inhibition dem Widerstand gegen Versuchungen und gegen impulsive und automatisierte Handlungstendenzen, die zwar eine gewisse Relevanz für das Individuum besitzen, aber in der jeweiligen Situation nicht als zielführend bzw. schädlich bewertet werden. Zudem ist sie im Rahmen eines andauernden Kontrollprozesses für die disziplinierte Zielverfolgung durch kontinuierliche Unterdrückung adverser Handlungsintentionen zuständig. Inhibition stellt somit die Grundlage dar, komplexe und langwierige Aufgaben zu komplettieren.

Eine weitere Komponente der Inhibition stellt die inhibitorische Aufmerksamkeitskontrolle dar. Sie ermöglicht eine willentlich und selektiv steuerbare Fokussierung der Aufmerksamkeit auf bedeutende bzw. zielführende sowie die Unterdrückung als advers bewerteter Stimuli (Posner & DiGirolamo 1998). Einen anderen Aspekt inhibitorischer Kontrollprozesse stellt die Unterdrückung interferierender Kognitionen dar. Durch die ‚kognitive Inhibition‘ nach Anderson und Levy (2009) werden irrelevante bzw. ungewollte oder nicht nützliche Gedanken, Erinnerungen und Gefühle ausgeblendet und wirken somit nicht mehr als Distraktoren im Rahmen kognitiver Prozesse.

Für die hier als Einzelfaktoren dargestellten Teilleistungen inhibitorischer Prozesse gibt es zunehmende Evidenz, dass diese Unterteilung artifizieller Natur ist.

So konnte mittels einer Faktorenanalyse gezeigt werden, dass inhibitorische Aufmerksamkeitskontrollen und Handlungsunterdrückungen eng miteinander korrelieren (Friedman et al. 2004). Im Rahmen neurofunktionaler Bildgebungsuntersuchungen konnte dies bestätigt und für beide inhibitorischen Faktoren die gleiche neurobiologische Grundlage nachgewiesen werden (Bunge et al. 2002; Cohen et al. 2012).

Zu den am häufigsten eingesetzten neuropsychologischen Testinstrumenten zur Verifizierung inhibitorischer Defizite gehören der ‚Stroop-Test‘ von Stroop (1935) und das ‚Go-No-Go-Paradigma‘ von Mishkin und Pribram (1955). Ziel dieser Testsituationen ist es, eine präformierte automatisierte Handlung zu triggern, wobei der Proband die Handlungsroutine inhibieren muss, um den Instruktionen zu folgen. Beim ‚Stroop-Test‘ muss die bei schneller Abfolge automatisierte Handlung, eine geschriebene Farbe vorzulesen, unterdrückt und stattdessen die Schriftfarbe benannt werden (Stroop 1935). Das ‚Go-No-Go-Paradigma‘ erfordert zumeist, auf einen Reiz eine Handlung zu initiieren. Dies ist während der Testsituation überwiegend der Fall, bis zu dem Moment, in dem ein andersartiger Reiz auftaucht, bei dem die nun erlernte Handlung zu unterdrücken ist.

Einige Autoren hinterfragen die Testkonstrukte und die untersuchten Komponenten inhibitorischer Kontrollprozesse und sind der Meinung, dass z. B. genannte Testinstrumente keinen inhibitorischen Prozess benötigen würden, sondern lediglich selektive Aufmerksamkeit erfordern (z. B. MacLeod et al. 2003).

Auch die neuropsychologische Zuordnung der Inhibition an sich ist aufgrund der engen funktionalen Beziehungen zu anderen exekutiven Funktionen nicht unumstritten. So beschreibt z. B. das Konzept zum Arbeitsgedächtnis ebenfalls eine Allokation von Aufmerksamkeitsressourcen zwecks zielgerichteter Manipulation. Andererseits würde ohne selektiv inhibitorische Prozesse die begrenzte Kapazität des Arbeitsgedächtnisses durch die Problemlösung ungeeigneter Informationen erschöpft werden (Zack und Hasher 2006). Zudem müssen inhibitorische Prozesse zielführende Informationen vorhalten bzw. aus dem Gedächtnis abrufen können, um eine Bewertung von Handlungstendenzen durchführen zu können. Dies ist im oben dargestellten Konzept nicht vorgesehen und muss daher dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden.

1.2.3 Kognitive Flexibilität

Eine der ersten Beschreibungen kognitiver Flexibilität geht auf Goldstein (1944) zurück. Er beschrieb Verhaltensauffälligkeiten bei Patienten nach frontaler Hirnschädigung. Diese waren zwar in der Lage, Handlungen zu initiieren, aber sie konnten die Handlung nicht an sich ändernde situative Bedingungen anpassen.

Eine Konzeptualisierung kognitiver Flexibilität erfolgte später und wurde in enger testpsychologischer Beziehung zum problemlösenden Denken entwickelt, da die perseverative Beibehaltung einer als falsch bewerteten Reaktion zunächst als Problemlösungsdefizit interpretiert wurde.

Seiferth et al. (2007) definieren kognitive Flexibilität wie folgt (Seite 266): „Die Fähigkeit zur Variation von Denken und Handeln zur Adaptation an veränderte Umweltbedingungen.“ In der angloamerikanischen Literatur wird der Begriff der kognitiven Flexibilität häufig synonym mit dem Begriff des ‚*set-shifting*‘ verwendet, obwohl eine andere Konzeptualisierung zugrunde liegt. Beim ‚*set-shifting*‘ wird die Aufmerksamkeit von einem Attribut auf ein anderes gelenkt und konsekutiv die Kognition adaptiert.

Ein erweitertes Konzept zur kognitiven Flexibilität beinhaltet die Fähigkeit, Wahrnehmung, Kognition und konsekutives Verhalten situationsangemessen variieren und adaptieren zu können. Eslinger und Grattan (1993) entwickelten nach neurophysiologischen Untersuchungen eine Unterteilung in spontane und reaktive kognitive Flexibilität. Dabei stellt die spontane Flexibilität einen ständig kreativen Ideen- und Antwortfluss im Sinne divergenter Denkprozesse dar. Sie ist somit eine Grundlage für die Entwicklung kreativer Problemlösungen. Diese Form der kognitiven Flexibilität wird testpsychologisch mittels Wortflüssigkeitsaufgaben evaluiert. Dabei müssen die Patienten anhand einer bestimmten Vorgabe möglichst viele Wörter frei generieren.

Die reaktive kognitive Flexibilität, nach Eslinger und Grattan (1993), stellt die Fähigkeit dar, eine Kognition oder Handlung situationspezifisch zu adaptieren, falls erforderlich. Dies wird häufig mit dem ‚*Wisconsin-Card-Sorting-Test*‘ (Grant und Berg 1948) untersucht, bei dem Karten anhand dreier möglicher Kriterien sortiert werden müssen, wobei erkannt werden muss, dass das Sortierschema ohne direkte Information gewechselt wurde. Dies erfordert die flexible situationsspezifische Adaptierung zuvor etablierter Handlungsschemata an neue veränderte Bedingungen. Als typische Einschränkung kognitiver Flexibilität gelten Perseverationen, also z. B. die Wiederholung bereits genannter Wörter im Wortflüssigkeitstest oder das Festhalten an einem objektiv falschen Sortierschema beim ‚*Wisconsin-Card-Sorting-Test*‘.

Diamond (2013) differenziert eine weitere Komponente kognitiver Flexibilität, nämlich die Fähigkeit, räumliche und interpersonelle Perspektiven zu wechseln. Dies bedeutet, falls situativ geboten, sich ein Objekt von der derzeit nicht sichtbaren Seite vorzustellen

oder eine Argumentation aus der Perspektive eines Gegensprechers zu bedenken. Diese erweiterte Vorstellung bringt die kognitive Flexibilität weg vom problemlösenden Denken hin zu einer engen funktionellen Beziehung zum Konzept des Arbeitsgedächtnisses und inhibitorischer Prozesse. Um die Perspektive zu wechseln, muss die aktuelle unterdrückt werden und Vorstellungen aus dem Gedächtnis müssen abgerufen und im Arbeitsgedächtnis manipuliert werden (Diamond 2013).

1.2.4 Problemlösendes Denken

Das Konzept des problemlösenden Denkens entwickelte sich aus den psychologischen Ansätzen. Demnach gehört problemlösendes Denken, neben Urteilen, Entscheiden, deduktivem und induktivem Schlussfolgern sowie Selbstreflexion, zur psychologischen Klassifikation von Denkprozessen höherer Ordnung. Im Rahmen der Entwicklung neuropsychologischer Konzepte zu exekutiven Funktionen erlangte problemlösendes Denken zunehmende Bedeutung durch die aus Intelligenztests entlehnten Testinstrumente (von Cramon und Matthes-von Cramon 1993). Mit diesen wird das induktive Denken evaluiert, indem Probanden von Einzelereignissen auf eine allgemeine Regel schließen und diese dann anwenden müssen (Reihenergänzungen, Sortieraufgaben). Auch deduktive Denkprozesse, bei denen die Probanden eine Aussage aus anderen ableiten müssen, wurden untersucht (von Cramon und Matthes-von Cramon 1993). Bei diesen klassischen Denkaufgaben zeigten Probanden mit exekutiven Funktionsstörungen häufig keine großen Einschränkungen, was von Cramon und Matthes von Cramon (1993) auf präformierte Lösungsstrategien zurückführten sowie auf die Problemdefinition von Duncker (1935) und eine notwendige Erweiterung der Problemdefinition hinwiesen.

„Ein Problem entsteht dann, wenn ein Lebewesen ein Ziel hat und nicht weiß, wie es dieses Ziel erreichen soll. Wo immer sich der gegebene Zustand nicht durch bloßes Handeln (Ausführen präformierter routinierter Reaktionen) in den erstrebten Zustand überführen lässt, wird das Denken auf den Plan gerufen. Ihm liegt es ob, ein vermittelndes Handeln allererst zu konzipieren.“ (Zitat Duncker 1935, Seite 1)

Die Komplexität eines Problems ergibt sich zudem durch die Anzahl verfolgter Ziele und deren Interferenz. Diese verschiedenen Ziele können unabhängig oder abhängig und vereinbar oder unvereinbar sowie parallel oder seriell vorhanden sein.

Die Erreichbarkeit eines Ziels ergibt sich aus den vorhandenen Mitteln zur Lösung des Problems und bedarf einer kontinuierlichen Adjustierung dieser bei eventuell auftretenden Interferenzen. Ebenfalls von Belang ist der zeitliche Rahmen, in dem ein Problem gelöst werden muss, was vor allem die Entwicklung variantenreicher Lösungsstrategien limitiert.

Zur neuropsychologischen Evaluierung der Problemlösungsfähigkeit wurden nachfolgend häufiger Instrumente zum divergenten Denken verwendet, bei denen von den Probanden neue Ideen zu Lösungswegen und Zielerreichung kreativ generiert werden mussten.

Zu diesem Zweck werden häufig räumliche Transformationsaufgaben eingesetzt, wie der TVH (Simon 1975) oder der TLD (Shallice 1982). Dabei werden beim TVH unterschiedlich große Scheiben und beim TLD vom Probanden unterschiedlich farbige Kugeln unter Beachtung von Regeln möglichst effektiv in eine Zielposition umgesteckt.

Bei diesen beiden Problemstellungen müssen die einzelnen Schritte, die zur Erreichung des Ziels erforderlich sind, gedanklich vorweg genommen, optimiert und durchgeführt werden.

Dies bedarf nach Collins und Koechlin (2012) eines uneingeschränkten Arbeitsgedächtnisses, einer funktionierenden Inhibition und kognitiver Flexibilität. Pläne müssen demnach mit dem Gedächtnis abgeglichen, präsent gehalten sowie verändert werden. Sie müssen vor nicht zielführenden Informationen und irrelevanten Handlungsalternativen geschützt und an veränderte Bedingungen angepasst werden. Dies macht die enge funktionelle Beziehung exekutiver Komponenten in Bezug auf problemlösendes Denken deutlich und führt zur Kritik an den selbigen.

Neuropsychologische Testinstrumente zum problemlösenden Denken sind nicht unumstritten, da sie im Sinne einer Hierarchie exekutiver Funktionen eine Metaleistung evaluieren, deren Einschränkung auch durch die Einschränkung subsumierter Komponenten begründbar ist.

Der Testansatz entspricht dennoch den häufigsten konzeptionellen Vorstellungen zum problemlösenden Denken. Dies wird durch die nachfolgende Definition von Funke untermauert.

„Problemlösendes Denken ist als Teil menschlicher Handlungsregulation zuständig für Nicht-Routine-Situationen, in denen Hindernisse den Weg zum Ziel versperren und zielführende Aktionen überdacht werden müssen. Im Unterschied zu blindem Versuchs- und Irrtums-Lernen ist problemlösendes Denken eine wissensgestützte Tätigkeit.“

(Funke 2003 Zitat Seite 23)

Problemlösendes Denken wird von einigen Autoren zudem in Komponenten unterteilt. Eine häufige Unterteilung ist jene in Planung und Entscheidung.

So differenzieren z. B. Seiferth et al. (2007) problemlösendes Denken aufgrund funktionaler neuronaler Untersuchungen in einen Planungs- und einen Entscheidungsprozess. Dabei sehen sie die Fähigkeit, zu planen, als einen Prozess der zeitlichen und räumlichen Organisation und Identifikation kognitiver Verhaltensoptionen anhand effektiver zielorientierter Kriterien an. Diese werden im Rahmen einer Problemlösesituation von einem Entscheidungsprozess verfolgt. Dieser wird erforderlich, da Handlungsalternativen bei Unklarheiten über die am ehesten zielführende Reaktion systematisch analysiert und im Rahmen einer Strategie ausgewählt werden müssen (Seiferth et al. 2007).

Einen psychologischen Ansatz zeigen Betsch et al. (2011) auf. Sie definieren problemlösendes Denken als (Zitat Seite 138) „[...] das Beseitigen eines Hindernisses oder das Schließen einer Lücke in einem Handlungsplan durch bewusste kognitive Aktivitäten, die das Erreichen eines beabsichtigten Ziels möglich machen sollen.“

Sie folgern, dass problemlösendes Denken einen zeitlichen Ablauf besitzt und sich in fünf Phasen unterteilen lässt. Diese Phasen beschreiben jeweils charakteristisch kognitive Prozesse, die von der Identifikation eines Problems über die Situationsanalyse und Planerstellung bis hin zur Ausführung und Ergebnisbewertung reichen. Diese Phaseneinteilung nach Betsch et al. (2011) wird im Folgenden genauer dargestellt.

Phase 1: Problemidentifikation

Die Prozesse der Problemidentifikation sind schlecht untersucht. In aktuellen Untersuchungen wird den Probanden ein Problem dargeboten und deren Lösung untersucht, sodass dieser Prozess nicht stattfindet bzw. nicht gezielt untersucht wird. Ein Problem gilt dann als identifiziert, wenn im Rahmen der Zielsetzung erkannt wird, dass dieses Ziel nicht mit vorhandenen Routinelösungen erreicht werden kann und es eines kreativen, willentlichen und zielgerichteten Lösungsprozesses bedarf.

Phase 2: Ziel- und Situationsanalyse

Die Ziel- und Situationsanalyse definiert und analysiert den zu erreichenden Zielzustand. Dieser Prozess evaluiert relevante Eigenschaften des Ziels und der aktuellen Situation. Dabei wird das Ziel in Relation zu vorhandenen Beschränkungen und Lösungshilfen gesetzt. Konflikte werden erkannt und geeignete Mittel zur Lösung gesucht sowie auf ihre Nützlichkeit hin analysiert.

Phase 3: Planerstellung

Nach der Analyse des Ausgangs- sowie Zielzustandes wird in der Planerstellungphase das konkrete Handeln vorbereitet, um das angestrebte Ziel mit den vorhandenen Mitteln zu erreichen. Dies bedeutet die kognitive Erstellung einer zielgerichteten Handlungsabfolge auf entsprechendem Abstraktionsniveau unter Berücksichtigung einschränkender und fördernder Situationsbedingungen. Im Idealfall findet dies unter Antizipation eventuell auftretender Interferenzen statt. Eine erfolgreiche Konzeption, deren Effektivität sowie Effizienz sind in erheblichem Maße von bereits vorhandenen Lösungsstrategien und operationalen Fertigkeiten abhängig.

Phase 4: Planausführung

Diese Phase stellt die Umsetzung der kognitiv konzipierten Lösungsstrategie dar. Dies erfolgt unter kontinuierlicher Überwachung der Planungsumsetzung und Interferenzanalyse. Treten während der Ausführung Störungen auf, die in der Planerstellungphase nicht berücksichtigt wurden und für die keine Handlungsalternative vorhanden ist, kommt es zu Planrevisionen über eine erneute Situationsanalyse oder zum Abbruch. Dies macht deutlich, dass es sich bei den dargestellten Phasen nicht um einen starr sequenziellen Prozess handelt.

Phase 5: Ergebnisbewertung

Die Ergebnisbewertung stellt einen abschließenden Vergleich zwischen den vorformulierten Zielen und den im Rahmen der verfolgten Problemlösungsstrategie erzielten Ergebnissen dar. Dies kann bei unzureichender Problemlösung zur erneuten bzw. revidierten Ziel- und Situationsanalyse über die Problemidentifikation oder zum Abbruch der Problemlösung führen.

Problemlösendes Denken ist zudem abhängig von der Motivation in Bezug auf das gestellte Problem und ist in der Lage, Emotionen verschiedener Intensität auszulösen. Dabei besitzt es einen kreativen und konstruktiven Charakter, da vorhandene Problemlösungsstrategien keine zielführende Alternative darstellen und Handlungen neu erstellt bzw. kombiniert werden müssen (Betsch et al. 2011).

Dabei bleibt problemlösendes Denken stets zielorientiert. Ziele werden als vorweggenommene Handlungsabfolgen verstanden, die zu zielführenden Handlungen motivieren und eine Bewertung der Handlungsergebnisse im Vergleich zu den Erwartungen erlauben. Sie sind hierarchisch organisierbar und können unterschiedlich scharf definierte Kriterien enthalten.

Diese Prozesse stellen einen integralen Bestandteil menschlicher Kognition, Emotion und Intelligenz dar. Sie werden zwar als eine Komponente exekutiver Funktionen angesehen, sind aber auch Komponenten anderer neuropsychologischer Konzepte. So verstehen z. B. Ferrer et al. (2009) unter fluider Intelligenz die Fähigkeit, zu schlussfolgern, Probleme zu lösen und Zusammenhänge zu erkennen. Auch andere Autoren sehen im Konzept der fluiden Intelligenz exekutive Funktionen beschrieben. Nach Diamond (2013) enthält das Konzept zur fluiden Intelligenz induktive und deduktive Denkprozesse und ist somit als Synonym zu schlussfolgernden und problemlösenden Denkprozessen anzusehen. Dies wird mit einer hohen Korrelation zwischen den Ergebnissen neuropsychologischer Messinstrumente zur fluiden Intelligenz (z. B. Raven's *Progressive Matrizen* von Raven [2000]) und exekutiven Funktionstests begründet (Diamond 2013).

1.2.5 Monitoring

Das Konzept des Monitorings geht auf Beschreibungen von Karnath et al. (1991) zurück, die bei Patienten mit frontalen Läsionen eine Dissoziation zwischen dem Wissen zur korrekten Aufgabenbewältigung und der Unfähigkeit dazu feststellten und diese als ‚*Rule-Breaking*‘ bezeichneten. Dabei wussten die Patienten genau, dass sie bestimmte Regeln nicht verletzen durften, konnten aber trotz dieses Wissens Regelbrüche nicht vermeiden.

Monitoring wird heute als eine fortlaufende Überwachung eigener kognitiver Leistungen und Verhaltensweisen verstanden. Es dient der kontinuierlichen Evaluation des Verhaltens in Bezug auf Effektivität und gegebenenfalls nötige Anpassungen.

Seifert et al. (2007) definieren Monitoring als (Zitat Seite 274) „[...] *eine kognitive Kontrollfunktion, die die ständige Evaluierung der eigenen Leistung gestattet und so flexibel und nahtlos Anpassung des Verhaltens an die sich permanent verändernde Umwelt erlaubt.*“

Es handelt sich nach Seifert et al. (2007) um einen separaten internen kognitiven Überwachungsprozess, der Verhalten als fehlerhaft erkennt und korrigiert.

Diese Konzeptualisierung ist in der neuropsychologischen Literatur nicht anerkannt und der Begriff Monitoring insgesamt eher unscharf definiert. Er wird zum Teil unter unterschiedlichen Komponenten exekutiver Funktionen subsumiert oder seine Funktion gänzlich anderen Konzepten zugesprochen.

So kann sich Monitoring auch auf einen Prozess während der Überwachung selbst beziehen, im Sinne einer Evaluation problemlösenden Denkens im Hinblick auf ein Handlungsziel. Dies bezeichneten Duncan et al. (1996) als ‚*goal neglect*‘ und führen dazu weiter aus (Zitat Seite 265): „*to describe disregard of a task requirement, even though it has been understood.*“

Im Rahmen metakognitiver Begrifflichkeit gehört das Monitoring zu metakognitiven Kontrollprozessen, gleicht nachträglich den Ziel- und Istzustand ab und dient damit der Fehlerentdeckung und Fehlerkorrektur (Fernandes-Duque et al. 2000).

In Bezug auf Exekutivfunktionen wird das Monitoring ebenfalls nicht kohärent als unabhängige Komponente betrachtet.

Von Grafman (1999) bewertet das ‚*rule-breaking*‘ von Karnath et al. (1991) als Ergebnis seiner Untersuchung nicht als eigenständigen neurokognitiven Prozess, sondern als unzureichende Flexibilität.

Nach Müller et al. (2004) ist Monitoring Teil des Arbeitsgedächtnisses und überwacht dessen Transformierungsprozesse. Badgaiyan (2000) sieht Fehlererkennungsprozesse als

durch eine Antwortüberwachung kontrolliert und gesteuert an und subsumiert das sog. ‚*response monitoring*‘ unter inhibitorische Prozesse.

Die verschiedenen Betrachtungsweisen handlungsüberwachender Prozesse innerhalb der Kognitionsforschung sind auch durch eine uneinheitliche neuroanatomische Zuordnung begründet. So besteht bisher kein Konsens über das neuroanatomische Korrelat des Monitorings. Roberts et al. (2003) ordnen die Manipulation und das Monitoring von Inhalten des Arbeitsgedächtnisses im Sinne eines integrativen Prozesses neuroanatomisch dem dorsolateralen Anteil des präfrontalen Kortex zu. Andere Autoren sehen es im cingulären Kortex lokalisiert (Badgaiyan 2000).

Kircher et al. (2004) identifizierten anhand von Korrekturen präartikulatorischer Sprachfehler den linken posterioren Gyrus temporalis superior als Korrelat phonetischen Monitorings.

Aber auch der frontomediale Bereich des präfrontalen Kortex wird in der Literatur zunehmend häufiger als neuroanatomische Lokalisation unterschiedlich definierter und konzeptualisierter Vorstellungen von Überwachungsprozessen angesehen (z. B. der Review von Dimond & Fitzgerald et al. 2010).

Patienten mit Defiziten im Monitoring überprüfen eigene Handlungen nicht oder unzureichend auf Fehler und sind selbst nach mehreren Korrekturdurchgängen nicht in der Lage, ein fehlerfreies Ergebnis zu generieren. Zudem stellt es sie vor größere Herausforderungen, Prioritäten zu setzen sowie Rahmenbedingungen und erforderliche Präzision zur korrekten Bewältigung einer Aufgabe abzuschätzen. Daher werden häufig als neuropsychologische Testinstrumente zum Monitoring sog. Fehlerentdeckungs- und Schätzaufgaben verwendet. Dabei müssen während der Bearbeitung einer Aufgabenstellung Fehler erkannt und Reaktionen angepasst bzw. Fehler behoben werden. Bei Schätzaufgaben, die anhand unterschiedlich genauer Informationen eine Einschätzung verlangen, ohne Möglichkeit, auf die exakte Antwort zu schließen, haben Patienten mit defizitärem Monitoring ebenfalls Schwierigkeiten (Elliott et al. 2000).

Am Beispiel der funktionellen Überschneidung der Konzepte zu inhibitorischen Kontrollprozessen, dem Arbeitsgedächtnis und der kognitiven Flexibilität sowie dem problemlösenden Denken wird deutlich, dass eine simple neuropsychologische Differenzierung nicht möglich ist. Die Konzepte zu den einzelnen Komponenten exekutiver Funktionen und die zu ihrer Evaluation entwickelten neuropsychologischen Testinstrumente basieren auf artifiziellen, unzureichend definierten und operationalisierten theoretischen Grundlagen, die in der internationalen Literatur und Forschung zudem uneinheitlich verwendet werden. Es wird deutlich, dass es sich bei Exekutivfunktionen um komplexe synergistische Leistungen höherer Ordnung handelt, die in ihrer Summe auf nahezu allen kortikalen und subkortikalen Strukturen basieren. Jeder neuropsychologische Untersuchungsansatz zu den derzeit vorherrschenden Komponenten exekutiver Funktionen muss dieser Tatsache Rechnung tragen.

Diamond (2013) beschreibt dies treffend wie folgt (Zitat Seite 13): „*It would probably cause less confusion if all of these measures were called EF (executive functions) task.*“

1.3 Exekutivfunktionen bei Demenz vom Alzheimer-Typ

Heute gilt es als gesichert, dass bei der Demenz vom Alzheimer-Typ pathologische Vorgänge bei der Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins, dessen Fragmente im Extrazellulärraum als sog. ‚Plaques‘ akkumulieren können, eine zentrale Rolle spielen.

Zum anderen kommt es durch Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins zur Destabilisierung des Axonskelettes. Dies führt neben reduziertem Hirnstoffwechsel im cholinergen und glutamatergen System zu gestörtem axonalem Transport, reaktiver Sauerstoffspezies und mitochondrialer Dysfunktion mit konsekutivem Synapsenverlust, neuronalem Zelltod und Hirnatrophie (Gasser und Maetzler 2012). Zudem konnte durch die Arbeit von Braak und Braak (1991, 2002) ein zeitlich-räumliches Verteilungsmuster neurofibrillärer Pathologien beschrieben werden. Demnach treten erste Veränderungen in der entorhinalen Rinde auf (transentorhinale Stadien I+II), zerstören diese und greifen auf den vorderen medialen Teil des Temporallappens über (limbische Stadien III+IV), um im zeitlichen Verlauf ausgeprägte Schädigungen nahezu aller Hirnareale zu verursachen (isokortikale Stadien V+IV).

Die wissenschaftliche Erforschung der Demenz vom Alzheimer-Typ ist zudem durch neuropsychologische Entwicklungen gekennzeichnet. Mit zunehmend operationalisierter neuropsychologischer Diagnostik konnten zahlreiche Kriterien zur Diagnostik und Klassifikation der Demenz vom Alzheimer-Typ entwickelt werden, was zu international vergleichbaren Studiengruppen führte und weitere Fortschritte im ätiopathogenetischen und neuropsychologischen Verständnis begründete (Boller & Forbes 1998).

Dies wird anhand der beiden diagnostischen Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV deutlich, die beide ein gemeinsames neuropsychologisches Kernsyndrom der Demenz beschreiben. Dieses Kernsyndrom ist von der häufigsten Form, der Alzheimerdemenz, geprägt. Neben Störung der Gedächtnisfunktion wird zudem im ICD-10 eine Verminderung des Urteils- und Denkvermögens gefordert, was neuropsychologische Störungen exekutiver Funktionen bedeutet. Im DSM-IV werden ebenfalls, neben den führenden Gedächtnisstörungen, Störungen der Exekutivfunktionen explizit gefordert und einzelne Komponenten wie Planen, Organisieren sowie Abstrahieren hervorgehoben.

Dies gründet auf der um die 1990er Jahre gewonnenen Erkenntnis, dass Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ bei einer Reihe von Aufgaben beeinträchtigt sind, die Tests der exekutiven Funktion darstellen, wie der WCS, TMT, TLD und Aufgaben der verbalen Flüssigkeit (Bhutani et al. 1992; Binetti et al. 1996; Collette et al. 1999).

Im Alltag zeigen sich die exekutiven Dysfunktionen von Alzheimerpatienten vor allem in Bezug auf das problemlösende Denken auf besonders eindrückliche Weise. Bereits in frühen Stadien bestehen ausgeprägte Probleme bei im Voraus geplanten Handlungsabläufen, wie der Auswahl geeigneter Kleidungsstücke für den Tag, dem Einkauf für eine geplante Mahlzeit oder der Organisation einer Reise und Ähnlichem (Perry & Hodges 1999).

Insgesamt kommt heute der routinemäßigen Untersuchung der Problemlösefähigkeit in der neuropsychologischen Diagnostik und Rehabilitation eine wesentliche Bedeutung zu (Spreen 1998; Lezak 2004) und beeinflusste die Aufnahme exekutiver Funktionen in die Diagnosekriterien des ICD-10 sowie des DSM-IV für die Demenz vom Alzheimer-Typ. Die Entwicklung der oben genannten Klassifikationssysteme war von sich parallel etablierenden Konsensus-Kriterien verschiedener Expertenrunden für die Demenz vom Alzheimer-Typ gekennzeichnet. So finden in der heutigen Literatur auch die weltweit anerkannten NINCDS-ADRA-Kriterien des ‚National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke‘, die ‚Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association‘ Anwendung sowie die NIA/AA-Kriterien des ‚National Institute on Aging und der Alzheimer’s Association‘ (Dubois et al. 2007; McKhann et al. 2011).

Die NIA/AA-Kriterien liegen heute in aktuellen Fassungen vor und bilden so den derzeitigen Wissensstand über die neuropsychologische Konzeptualisierung sowie Operationalisierung der Demenz vom Alzheimer-Typ besser ab. So sind z. B. im ICD-10 bzw. im DSM-IV zum Zeitpunkt der letzten Systemrevision später definierte Demenzsubgruppen nicht enthalten, wie die Demenz mit Lewy-Körperchen oder die Demenz bei Systematrophien.

Bereits in frühen Entwicklungsstadien konnte in klinisch-pathologischen Untersuchungen für die oben genannten Konsensus-Kriterien eine hohe Sensitivität sowie Spezifität bei der Diagnosestellung einer Demenz vom Alzheimer-Typ nachgewiesen werden (Übersicht bei Davis et al. 1999). Dies lag unter anderem an der diagnostischen Integrierung strukturierter neuropsychologischer Untersuchungsverfahren zu spezifischen kognitiven Domänen, wie dem Gedächtnis, der Sprache, der Aufmerksamkeit, Orientierung und nicht zuletzt den Exekutivfunktionen. Da kognitive Leistungen durch verschiedene Störungen der Hirnfunktionen in unterscheidbarem Maße beeinträchtigt werden, ließen sich neuropsychologische Muster dieser Defizite identifizieren und zu differentialdiagnostischen und ätiologisch zweckdienlichen Konzepten entwickeln (Zakzanis et al. 1999).

Jahn (2010) bezieht die klinische Verlaufscharakteristik der häufigsten neuropsychologischen Befunde auf die pathologische Stadieneinteilung von Braak und Braak (2002) bei der Demenz vom Alzheimer-Typ und war somit in der Lage, eine, zwar vereinfachte und den interindividuellen Variabilitäten nicht gerecht werdende, aber dennoch übersichtliche und erstmalig zeitliche Zusammenstellung aktueller Befunde neuropsychologischer Defizite zu erstellen.

Für den neuropsychologischen Fortschritt im Bereich exekutiver Funktionsstörungen bei Alzheimerdemenz, so erkannten Strauss et al. (2006), erwies sich die Konfundierung der Testleistung anderer neuropsychologischer Testverfahren durch Störungen der Problemlösefähigkeit im Sinne einer hierarchisch übergeordneten Domäne als schwierig.

Trotzdem wurde die Nützlichkeit neuropsychologischer Untersuchungen in Bezug auf die Diagnosestellung einer Demenz vom Alzheimer-Typ in der Literatur rezidivierend kritisch diskutiert. Obwohl sich zeigen ließ, dass entsprechende Testverfahren in Kombination mit einer klinischen Einschätzung in der Lage sind, 90 % der Probanden einer gemischten Stichprobe korrekt als dement zu klassifizieren (Tschanz et al. 2000).

Die aktuelle S3-Leitlinie ‚Demenzen‘ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2015) bekräftigt den Stellenwert neuropsychologischer Testverfahren ebenso. Demnach sollte mit Empfehlungsgrad B (Zitat Seite 32) *„bei jedem Patienten mit Demenz oder Demenzverdacht [...] bereits bei der Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven Leistungseinbuße erfolgen.“* Zudem sollten ebenfalls mit Empfehlungsgrad B (Zitat Seite 35) *„im Rahmen der vertieften neuropsychologischen Früh- und Differenzialdiagnostik [...] die kognitiven Bereiche Lernen und Gedächtnis, Orientierung, Raumkognition, Aufmerksamkeit, Praxie, Sprache und Handlungsplanung untersucht werden.“*

Heute gilt die neuropsychologische Evaluation im Rahmen einer Demenzdiagnostik zur Erfassung typischer kognitiver Defizite als notwendiges, wenn auch nicht hinreichendes Mittel, da sie per se nicht in der Lage ist, zu definieren, ob eine Pathologie vorliegt (Theml & Jahn 2011).

In den aktuellen NIA/AA-Kriterien wird dies berücksichtigt und sowohl die allgemeinen Demenzkriterien als auch die Kriterien für eine wahrscheinliche Alzheimer-Krankheit explizit durch Defizite exekutiver Funktionen charakterisiert (McKhann et al. 2011). Es werden als Komponenten exekutiver Funktionen ein beeinträchtigtes Denk- und Urteilsvermögen sowie eine verminderte Planungsfähigkeit benannt.

Wie dargestellt, bezeichnen die verschiedenen Leitlinien und Konsensus-Kriterien im Rahmen einer Demenz vom Alzheimer-Typ häufig exekutive Funktionen allgemein oder viele unterschiedliche kognitive Domänen als eingeschränkt. In Bezug auf exekutive Funktionsstörungen bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ ist dies als zu undifferenziert zu betrachten, da die wissenschaftliche Literatur seit nunmehr zwanzig Jahren konsistente Nachweise für Einschränkungen aller Komponenten exekutiver Funktionen enthält.

Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität und des Arbeitsgedächtnisses waren zwei der ersten Komponenten exekutiver Funktionen, die durch die Anwendung einer sensitiven ‚*Dual-task*‘-Aufgabe bei Alzheimer Patienten nachgewiesen werden konnten (Baddeley et al. 1986; Sahakian et al. 1990).

So sind Defizite exekutiver Funktionen in den Bereichen Konzeptbildung, problemlösendes Denken und Flexibilität bereits in frühen Krankheitsstadien nachweisbar (Perry & Hodges 1999). Die Autoren schließen daraus, dass die Fähigkeit der gleichzeitigen Informationsverarbeitung und Manipulation besonders empfindlich zu sein scheint.

Auch Lafleche und Albert (1995) konnten über die Verwendung eines breiten Spektrums an Testverfahren aufzeigen, dass bereits früh signifikante Einschränkungen der kognitiven Flexibilität, des Monitorings und der Inhibition bei Alzheimer-Patienten vorhanden sind. Sie schlossen dies aus schlechteren Ergebnissen der Alzheimer-Probanden im TMT, ‚*Self-Ordering*‘-Test und ‚*Hudoks logical matrices*‘.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ Beeinträchtigungen bei Problemlösungsaufgaben, wie dem TLD (Lange et al. 1995) oder dem modifizierten WCST (Bondi et al. 1993), aufweisen. Waltz et al. (2004) untersuchten das Arbeitsgedächtnis bei Alzheimer-Patienten und stellten ebenfalls signifikante Defizite fest. Dies unterstützt die von Baddeley et al. (1991) ebenfalls belegten Störungen bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben an Alzheimer-Patienten, wobei sie eine Störung der zentralen Exekutive bei nahezu unbeeinträchtigtem Kurzzeitgedächtnis als Hauptursache ermittelten.

Coubard et al. (2011) untersuchten unter dem Aspekt der Aufmerksamkeitskontrolle Patienten mit Alzheimer-Erkrankung unter anderem mittels des TLD sowie des TMT. Sie konnten zeigen, dass beide Testinstrumente in der Lage waren, anhand der Beeinträchtigungen in den Bereichen Flexibilität und problemlösendes Denken zwischen Gesunden und Kranken zu differenzieren.

Dies bestätigt die Ergebnisse von Rainville et al. (2002), die ebenfalls mittels TLD Alzheimer-Patienten untersuchten und nach qualitativer Analyse zu dem Schluss kamen, dass neben dem problemlösenden Denken auch das Arbeitsgedächtnis, die Inhibition und das ‚*self-monitoring*‘ signifikant beeinträchtigt sind.

Einer Faktorenanalyse von Collette et al. (1999) zufolge sind die bei Alzheimerpatienten gefundenen Defizite auf zwei Bereiche der exekutiven Funktionen zurückzuführen: Zum einen auf die mangelnde Inhibition vorherrschender Reaktionen und zum anderen auf Probleme beim Verarbeiten und simultanen Speichern von Informationen. Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ sind auch bei semantischen und phonologischen Wortflüssigkeitsaufgaben eingeschränkt. Diese Aufgaben stellen hohe exekutive Anforderungen an das divergente Denken, erfordern kontinuierliches Monitoring und suffiziente Inhibition inadäquater Antworten (Rosser & Hodges 1994; Henry et al. 2004).

Dabei scheint die semantische Wortflüssigkeit in frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung signifikant stärker beeinträchtigt als die phonologische (Barr & Brand 1996).

Der langsam progrediente Verlauf der Demenz vom Alzheimer-Typ ist eng mit der Vorstellung einer Übergangsphase von ‚normalen‘ altersbedingten kognitiven Defiziten hin zu eindeutig neuropsychopathologischen Befunden verbunden. In diesem Zusammenhang ist es über die wissenschaftliche Evaluation eines neuropsychologischen Musters gelungen, in vielen Fällen eine Differenzierung zwischen der Alzheimer-Erkrankung und dem normalen Altern zu ermöglichen. Dies wurde durch eine Studie von Salmon et al. (2002) belegt, die bereits äußerst milde Formen der Alzheimerdemenz, unter anderem anhand von exekutiven Funktionsuntersuchungen, mit hoher Sensitivität und Spezifität detektieren konnte.

Trotz alledem bleibt die Trennung zwischen Alterungsprozessen und anfänglichen Zeichen einer Demenz im Besonderen bei überaus alten Menschen schwierig. Dies ist durch die vielen gemeinsamen, sich überlappenden strukturellen, aber auch funktionellen Veränderungen im Gehirn bedingt (Hedden & Gabrieli 2004).

Weitere Schwierigkeiten bereitet insbesondere die für die Alzheimer-Krankheit angenommene asymptomatische präklinische Phase, die viele Jahre andauern kann.

Eine entsprechende Differenzierung ist, seitdem Kral (1962) die ‚benigne‘ der ‚malignen‘ Altersvergesslichkeit gegenüberstellte, durch verschiedene Konzeptualisierungen und Operationalisierungen versucht worden. Inzwischen hat sich das Konzept des ‚*mild cognitive impairment*‘ (MCI) der Mayo Klinik in Minnesota international durchgesetzt, wurde konsequent weiterentwickelt und versucht in seiner aktuellen Version über Gedächtnis- sowie andere kognitive Defizite diesen Grenzbereich zu objektivieren und zu differenzieren (Petersen & Negash 2008).

Das zunehmende Verständnis der neuroanatomischen und neuropsychologischen Pathologie der Demenz vom Alzheimer-Typ änderte die Betrachtungsweise dieser Demenzform weg vom Bild eines unvermeidlichen Alterungsprozesses hin zu einer mittels neuropsychologischer Testinstrumente, Verhaltensbeobachtung, Bildgebung und Biomarkern diagnostizierbaren und medikamentös behandelbaren Erkrankung.

1.4 Exekutivfunktionen bei Depression

Die wissenschaftliche Bewertung neuropsychologischer Defizite bei Patienten mit Depressionen hat in der Vergangenheit einen deutlichen Wandel vollzogen. Noch 1964 wurden kognitive Defizite, selbst bei schwer depressiven Patienten, als gering beurteilt und diagnostisch sowie therapeutisch vernachlässigt (Friedman et al. 1964). Diese Beurteilung änderte sich zunehmend und so konnte Miller (1975) neuropsychologische Defizite nachweisen und ihre Bedeutung für depressive Patienten charakterisieren. In der Folgezeit nahmen systematische Untersuchungen und Analysen zu. Christensen et al. (1992) zeigten, dass depressive Patienten über alle kognitiven Bereiche hinweg im Durchschnitt schlechtere Ergebnisse erzielten als gesunde Probanden.

Auch Veiel (1997) konnte in einer Metaanalyse verdeutlichen, dass im Durchschnitt 50 % der depressiven Patienten signifikant kognitive Defizite aufwiesen. So kam er zu der Annahme, dass (Zitat Seite 587) "[...] *neuropsychological deficits of individuals with major depression are shown to be consistent with a global-diffuse impairment of brain functions with particular involvement of the frontal lobes*".

Die in den darauffolgenden Jahren zunehmende neuropsychologische Subtypisierung exekutiver Funktionen und deren Störung bei depressiven Patienten führte zu überaus heterogenen Ergebnissen. Beblo et al. (2000) vermuteten, dass dies der Tatsache geschuldet ist, dass wesentliche neuropsychologische Funktionsbereiche wie das planerische Problemlösen, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und visuräumliche Funktionen sowie das allgemeine Intelligenzniveau bei Depressionen gestört sein können. Zudem konnte keine einzelne kognitive Funktion ermittelt werden, deren Einschränkung allen Depressiven gemeinsam ist und somit als charakteristisch einzustufen wäre. Es gilt als weithin akzeptiert, dass vor allem in der Akutphase eine Depression auch mit kognitiven Einschränkungen einhergeht und depressive Probanden Störungen exekutiver Funktionen aufweisen (Beblo & Lautenbacher 2006).

Übersichtsarbeiten von Austin et al. (2001) sowie von Castaneda et al. (2008) berichten über Einschränkungen in spezifischen kognitiven Bereichen wie dem Gedächtnis, der Aufmerksamkeit, der psychomotorischen Geschwindigkeit sowie den Exekutivfunktionen. Heute sind Störungen exekutiver Funktionen keine anerkannten Diagnosekriterien einer Depression. Lediglich ‚verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit‘ sowie das daraus folgende ‚eingeschränkte Denkvermögen‘ sind diagnostisch akzeptierte Defizite. Was durch die Aufnahme dieser Dysfunktionen in die Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV für die Diagnosen depressive Episode bzw. Major Depression verdeutlicht wird.

Im Kontrast zu dieser Bewertung zeigen viele Studien Störungen einiger Komponenten exekutiver Funktionen in unterschiedlichem Ausmaß bei Patienten mit Depressionen. Austin et al. (2001) beschrieben die exekutiven Dysfunktionen bei depressiven Patienten als gestörte Interaktion präfrontaler Funktionssysteme mit konsekutiver Störung der Motivation, des Affektes sowie der Exekutivfunktionen. Dies bestätigen Untersuchungen, die spezifische neuropsychologische Testinstrumente verwendeten, um Defizite einzelner Komponenten exekutiver Funktionen bei Patienten mit Depression zu ermitteln. In verschiedenen Studien konnte mittels Planungsaufgaben wie dem TVH nachgewiesen werden, dass bei depressiven Patienten Einschränkungen des planerischen Problemlösens bestehen (Beats et al., 1996). Demnach benötigen diese Patienten signifikant mehr Versuche bzw. waren seltener in der Lage, einen rationalen Handlungsplan zu entwerfen, um die gestellte Aufgabe zu lösen. Elliot et al. (1996) kamen zu ähnlichen Ergebnissen mit

dem TLD. Dabei zeigten depressive Probanden im Vergleich zu Gesunden eine signifikant verlängerte Planungszeit, was die Autoren auf exekutive Defizite und mangelnde Inhibition sowie Motivation zurückführten. Auch in einer computerisierten Version des TLD lösten ältere depressive Patienten signifikant weniger Probleme (Naismith et al. 2003). In einer Metaanalyse von Ottwitz et al. (2002) wurden in 93 % der analysierten Studien zum problemlösenden Denken bei depressiven Patienten Defizite in dieser Domäne ermittelt. Stordal et al. (2004) konnten durch ihre differenzierte Untersuchung exekutiver Teilleistungen signifikante Dysfunktionen bei depressiven Patienten in den Bereichen phonemischer sowie semantischer Wortflüssigkeit bei ‚Fluency‘-Aufgaben feststellen. Zudem stellten sie Beeinträchtigungen im Bereich des Monitorings und des Arbeitsgedächtnisses fest. Sie konnten zeigen, dass im WCST depressive Patienten deutlich häufiger ihr Handlungskonzept verloren.

Eine von Fossati et al. (2002) durchgeführte systematische Analyse neuropsychologischer Testinstrumente zu Exekutivfunktionen untersuchte die Ergebnisse unipolar depressiver Probanden im WCST, verbalen Flüssigkeitstest, ‚Stroop-Interferenz-Test‘, TLD und dem TMT. Sie konnten in ihrem Review aufzeigen, dass unipolar depressive Probanden in vielen untersuchten Studien mit den genannten Testinstrumenten schlechtere Ergebnisse erzielten als die jeweiligen Kontrollen. Sie schlossen daraus, dass unipolar depressive Probanden hauptsächlich unter Inhibitionsdefiziten, Einschränkungen des problemlösenden Denkens sowie der Planungsfähigkeit, Konzeptbildung und der kognitiven Flexibilität leiden. Es fällt ihnen daher schwerer, einen geeigneten Handlungsplan zu einem Problem konsequent zu entwickeln, zu hierarchisieren, zu sequenzieren und in die Tat umzusetzen.

In einer vergleichenden Untersuchung von Major Depression und Bipolarer Störung von Taylor Tavares et al. (2007) wiesen depressive Probanden in nahezu allen Domänen exekutiver Funktionen deutlichere Defizite auf. Besonders auffällig waren die Ergebnisse in den Bereichen Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität und Inhibition.

Eine Metaanalyse von Wagner et al. (2012) verglich die Ergebnisse von 15 verschiedenen Studien zu exekutiven Funktionen bei depressiven Patienten. Sie konnte mit hohem Evidenzgrad belegen, dass Depressionen mit signifikant schlechteren Testergebnissen bei der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit einhergehen und somit kognitive Flexibilität und auch divergentes Denken beeinträchtigen. Zudem konnten moderate Einschränkungen der strategischen Planungsfähigkeit, des Monitorings und der Flexibilität bei den Ergebnissen depressiver Patienten im WCST ermittelt werden. Die größten Einschränkungen exekutiver Funktionen stellten Wagner et al. (2012) im Bereich der Inhibition, gemessen an den Ergebnissen im ‚Stroop-Test‘ und TMT B, fest. Bei dem untersuchten ‚Stroop-Test‘ fiel besonders im Rahmen der Teilaufgabe ‚Interferenz‘ auf, dass depressive Probanden deutliche Probleme aufwiesen, die Verhaltensroutine des Lesens zu inhibieren und die Druckfarbe zu benennen. Auch Hugdahl et al. (2009) konnten im Rahmen eines Tests zum dichotischen Sprachverständnis aufzeigen, dass es depressiven Patienten signifikant schwerer fiel, eine irreführende Informationsquelle zu inhibieren. Klinisch ist dies nachvollziehbar, da depressive Patienten negative Gedanken ebenfalls nur schwer oder lediglich mit Hilfestellung unterdrücken können.

Relativ einheitlich wird zudem in Metaanalysen und Reviews über Defizite depressiver Patienten im Bereich der kognitiven Flexibilität und des Monitorings berichtet (Veiel 1997; Beblo & Hermann 2000). So zeigte Channon (1996), der depressive Probanden mit dem WCST untersuchte, dass Probanden mit Major Depression signifikant weniger Kategorien komplettierten. Andere Studien reproduzierten den Befund einer signifikant ein-

geschränkten kognitiven Flexibilität mit anderen neuropsychologischen Testinstrumenten bei vergleichbaren Patientengruppen (Naismith et al. 2003; Airaksinen et al. 2004). Dies entspricht auch dem klinischen Bild depressiver Patienten. Sie halten stur und nachgiebig an negativen Einstellungen und Bewertungen fest, ungeachtet logischer Argumentationen.

Auch Aufmerksamkeitsdefizite scheinen häufig aufzutreten. So berichten mehrere Studien über Einschränkungen depressiver Patienten in verschiedenen Testinstrumenten zur Aufmerksamkeit (Landro et al. 2001; Lampe et al. 2004; Simons et al. 2009). Dies erscheint in Anbetracht der engen funktionellen Zusammenarbeit und neuroanatomischen Beziehungen vor allem bei der selektiven und geteilten Aufmerksamkeit nicht verwunderlich. Dabei ist im Besonderen die geteilte Aufmerksamkeit gestört und die automatische Informationsverarbeitung unbeeinträchtigt (Hammar 2003). Überdies konnten andere Studien Aufmerksamkeitsdefizite selbst bei mittelschwer depressiven Patienten nicht reproduzieren (Grant et al. 2001; Lampe et al. 2004). Egeland et al. (2003) führten dies auf ein uneinheitlich operationalisiertes Aufmerksamkeitskonzept und undifferenzierte testpsychologische Untersuchungsansätze zurück.

Im Gegensatz zu den oben aufgeführten Studienergebnissen wiesen verschiedene andere Studien normwertige Leistungen in vielen Teilbereichen exekutiver Funktionen nach (Grant et al. 2001; Landro et al. 2001; Vythilingam et al. 2004; Stordal et al. 2005). Mögliche Gründe für die heterogenen Untersuchungsergebnisse in der Literatur bezüglich exekutiver Dysfunktionen könnten, laut einer Studie von Stordal et al. (2005), in der Anzahl rezidivierender depressiver Episoden sowie dem intellektuellen Niveau zu finden sein. Laut Stordal et al. (2005) weisen Patienten mit vielen Rezidiven und einem niedrigen intellektuellen Niveau signifikant schwere exekutive Funktionsstörungen auf. Zudem ist die Vielfältigkeit der Untersuchungsergebnisse nach Hammar und Ardal (2009) durch die methodischen Unterschiede der verschiedenen Studien begründbar. Demnach werden in der Literatur zu diesem Thema höchst unterschiedliche Gruppen auf ihr kognitives Defizit hin untersucht. Die einzelnen Studien untersuchten mit einer Vielzahl neuropsychologischer Testverfahren verschiedene Altersgruppen, Schweregrade, Subtypen und Episoden einer Depression und inkludieren Probanden mit unterschiedlichen Therapiestrategien und Symptomen. Es gibt einige Hinweise dafür, dass verschiedene depressive Erkrankungen unterschiedliche Störungsprofile aufweisen und das Defizitprofil einen zeitlichen Verlauf nimmt und zudem durch unterschiedliche Therapiestrategien beeinflusst werden können. So deuten die Untersuchungsergebnisse von Borkowska und Rybakowski (2001) darauf hin, dass bipolar depressive Patienten ausgeprägtere exekutive Dysfunktionen aufweisen als Patienten, die an einer unipolaren Depression erkrankt sind.

Die Ausprägung kognitiver Einschränkungen scheint auch mit der Häufigkeit depressiver bzw. rezidivierender Episoden assoziiert. So konnten Beat (1996) sowie Basso et al. (1999) nachweisen, dass kognitive Defizite bei einer ersten depressiven Episode signifikant geringer ausgeprägt waren als bei Probanden mit rezidivierenden depressiven Episoden. Zusätzliche Symptome, wie Wahnideen oder Halluzinationen, die Patienten im Rahmen einer schweren Depression entwickeln können, scheinen sich ebenfalls negativ auf kognitive Leistungstests auszuwirken (Austin et al. 1999). Naismith et al. (2003) kamen bei einem Vergleich zwischen stationär und ambulant behandelten Patienten zu dem Ergebnis, dass hospitalisierte Patienten erheblich größere Gedächtniseinbußen aufwiesen.

Auch das verfolgte Therapiekonzept hat Auswirkungen auf den Verlauf exekutiver Dysfunktionen. Depressive Probanden, die im Rahmen ihrer Pharmakotherapie Antidepressiva neuerer Generation im Vergleich zu Antidepressiva älterer Generation erhielten, zeigten eine deutlichere Reduktion kognitiver Einschränkungen (Elliott 1998). Nach Elliott et al. (1996) ist ebenfalls die Motivation, der Umgang sowie die Verarbeitung von erlebten Fehlern im Rahmen neuropsychologischer Testungen entscheidend für die erzielte Gesamtleistung. Dabei vermuten Beblo und Lauterbach (2006), dass sich depressive Probanden unter Druck gesetzt fühlen, Eigen- und Fremderwartungen erfüllen zu müssen und somit ihre Konzentration auf die Vermeidung von Fehlern lenken mit konsekutiver Reduktion freier kognitiver Kapazitäten zur Aufgabenbewältigung.

Die Vergleichbarkeit neuropsychologischer Befunde zu Depressionen ist nach Baune et al. (2009) auch durch uneinheitliche Ausschlusskriterien in Bezug auf Komorbiditäten, wie z. B. Durchblutungsstörungen oder Substanzmissbrauch, deutlich reduziert. All diese Variablen und Störfaktoren machen es schwierig, ein einheitliches Profil exekutiver Funktionsstörungen bei depressiven Patienten zu entwickeln.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass viele Studien der letzten 15 Jahre zu exekutiven Dysfunktionen bei Depressionen dezidiert Belege für Einschränkungen der Exekutivfunktionen in den Bereichen Flexibilität, Inhibition, Aufmerksamkeit und Problemlösen nachweisen, wobei die Gründe für die Variabilität der gefundenen Beeinträchtigungen Gegenstand aktueller wissenschaftlicher Untersuchungen sind.

Zu Defiziten im Bereich des Gedächtnisses bei Patienten mit Depressionen ist die Datelage ebenfalls äußerst heterogen. Dies liegt zum einen an der Komplexität der Gedächtnisprozesse und den vielen einzelnen Teilleistungen. Die verschiedenen Studien untersuchten unterschiedliche Komponenten des Gedächtnisses an unterschiedlichen Patientenkollektiven. So wurden semantisches und episodisches Gedächtnis, implizites und explizites Gedächtnis, Kurzzeit-, Langzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie visuelles und verbales Gedächtnis untersucht. Zum anderen liegt in den verwendeten neuropsychologischen Testinstrumenten zum Gedächtnis ein weiteres Problem begründet. Dies bedarf neben den eigentlich zielgebenden Gedächtnisfunktionen zwecks suffizienter Testbearbeitung intakten Exekutivfunktionen. Wenn diese aber, wie oben belegt, bei Depressionen eingeschränkt zu sein scheinen, wirken sie als Konfundierungseffekte negativ auf die Testergebnisse und machen exakte Aussagen über Gedächtnisdefizite schwierig.

In den einzelnen Gedächtnisformen zeigen einige Studien Einschränkungen, z. B. im visuellen und verbalen Gedächtnis, im Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis (Landro et al. 2001; Naismith et al. 2003; Airaksinen et al. 2004; Vythilingam et al. 2004), wohingegen andere Studien keine Gedächtnisdefizite feststellen konnten (Beblo & Hermann 2000; Grant et al. 2001; Wang et al. 2006). Nach Beblo (2000) scheinen depressive Patienten keine signifikanten Einschränkungen bei klassischen Testinstrumenten zu Gedächtnisleistungen wie ‚*Matching-to-sample*‘-Aufgaben aufzuweisen, bei denen die Zahlen- und Blockmerkspanne untersucht wird. Sie zeigen aber in komplexeren Testitems zum Arbeitsgedächtnis, den von Elliott et al. (1996) untersuchten ‚*simultaneous matching to sample*‘ sowie den ‚*delayed matching to sample*‘, signifikant schlechtere Ergebnisse als Gesunde. Sie sind demnach zwar in der Lage, Information ohne signifikante Einschränkungen zu speichern, haben aber Schwierigkeiten, diese zeitgleich zielorientiert zu manipulieren und zu verarbeiten. Daher wird das Arbeitsgedächtnis in vielen Konzepten als eine Komponente der Exekutivfunktionen angesehen und macht die Bewertung entsprechender Studien zu Gedächtnisdefiziten schwierig.

Es wird zwar häufig über Gedächtnisdefizite im Zusammenhang mit Depressionen in der Literatur berichtet. Zusammenfassend sind ihr neuropsychologisches Ausmaß, die Verteilung und ihr exaktes Profil aber weiterhin unklar.

Lange wurde davon ausgegangen, dass die kognitiven Defizite depressiver Patienten durch die zum Teil ausgeprägten Affektstörungen verursacht werden und sich unter Therapie vollständig zurückbilden. Dies konnten Ferrier et al. (1999) widerlegen. Sie wiesen in einer Querschnittsstudie nach, dass residuale neuropsychologische Defizite auch nach durchlaufener Erkrankung vorhanden blieben. Auch Beblo und Lauterbacher (2006) kamen in ihrer Querschnittsstudie zu dem Ergebnis, dass Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen nach depressiver Episode selbst in euthymer Stimmungslage persistieren. Neben Querschnittsstudien wiesen Längsschnittstudien, wie jene von Majer et al. (2004), nach, dass breite kognitive Bereiche auch nach erfolgreicher antidepressiver Therapie weiter Einschränkungen aufweisen können. Insgesamt gilt als anerkannt, dass es zwar zu einer Besserung neuropsychologischer Defizite unter Therapie kommt, aber keine vollständige Rekonvaleszenz erreicht wird (Reppermund 2007).

Die oben aufgeführten neuropsychologischen Befunde zu Depressionen und den begleitenden kognitiven Defiziten werden durch neue neurobiologische Untersuchungen gestützt, die im Wesentlichen zwei ursächliche Mechanismen für die Exekutivfunktions- und Gedächtnisstörungen bei depressiven Patienten postulieren.

Zum einen wird vermutet, dass die reduzierte Aktivität neurotropher Faktoren bei Depressionen zu Störungen des limbischen Systems und des Gedächtnisses führen. Dies begründet sich auf tierexperimentell nachweisbare Funktions- und Volumenverluste im Temporallappen allgemein sowie im Hippocampus im Speziellen als Folge reduzierter Aktivität neurotropher Faktoren (Graves 2007) sowie auf Befunde zur verminderten Aktivität des ‚*brain-derived neurotrophic factor*‘ (BDNF) und anderer Faktoren bei rezidivierenden depressiven Episoden (Montag et al. 2009). Des Weiteren wird vermutet, dass es im Rahmen rezidivierender Depressionen mit konsekutiver chronischer Stressreaktion zu einem ‚*allostatic load*‘ kommt. Dabei handelt es sich um eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch chronisch erhöhten Cortisolspiegel, die zu neuronalen Volumenverlusten und reduziertem Blutfluss im hippocampalen System führen (Holsboer 2000).

Im Rahmen einer Post-mortem-Studie bei depressiven Patienten konnte nachgewiesen werden, dass es im Frontalhirn der untersuchten Patienten zu einer signifikanten Reduktion des ‚*adenosine monophosphate-response element-binding protein*‘ (CREB) gekommen ist (Yamada et al. 2003). Dieser Rezeptorteil ist unter anderem für die Konsolidierung gespeicherter Gedächtnisinhalte verantwortlich.

Zusammenfassend besteht aufgrund der oben aufgeführten Befunde eine wachsende Evidenz für Störungen der Exekutivfunktionen bzw. ihrer Komponenten bei Depressionen. Einschränkungen betreffen vor allem das planerische Denken, die kognitive Flexibilität, die Aufmerksamkeit und die Inhibition. Diese Defizite können sich im Verlauf bessern, sind aber häufig nicht vollständig regredient. Ein exaktes neuropsychologisches Defizitprofil bedarf allerdings weiterer Charakterisierung.

2. Fragestellung

In der vorliegenden Studie werden hochbetagte Patienten entweder mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ oder einer Depression sowie gesunde Probanden mittels CERAD-Plus-Testbatterie, TLD und BDI vergleichend untersucht. Entsprechend der oben dargestellten Ergebnisse verschiedener Studien wird erwartet, dass die Patienten der Alzheimergruppe und der Depressionsgruppe signifikante Defizite in Komponenten exekutiver Funktionen aufweisen. Diese im Rahmen des wissenschaftlichen Kontextes zu erwartenden Ergebnisse sollen in Bezug zueinander und zu gesunden Kontrollpersonen untersucht werden sowie zu den Testergebnissen des TLD. Dieser ist von besonderem Interesse, da er vergleichend bei diesen Probandengruppen nicht hinreichend untersucht ist und eine hierarchisch übergeordnete Komponente exekutiver Funktionen abbildet, die im Sinne eines Screening-Tests geeignet sein könnte, zwischen einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer Depression zu differenzieren.

Dabei ergeben sich folgende Fragestellungen, die im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht werden sollen:

- Steht das Ausmaß depressiver Symptome, gemessen mittels BDI, in einem Zusammenhang mit den Testergebnissen der verschiedenen exekutiven Funktionsuntersuchungen?
- Steht das Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung, abgebildet durch den Summenscore des MMST, in einem Zusammenhang mit den Testergebnissen der verschiedenen exekutiven Funktionsuntersuchungen?
- Bestehen relevante Geschlechtsunterschiede in Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen, depressive Symptome und exekutive Funktionsuntersuchungen?
- Ist der TLD in der Lage, Probanden mit einer Alzheimerdemenz von Probanden mit einer Depression bzw. von Gesunden anhand exekutiver Dysfunktion, gemessen durch die Anzahl insgesamt gelöster Probleme, zu trennen?
- Unterscheiden sich die drei untersuchten Probandengruppen in ihren Ergebnissen zum problemlösenden Denken in Bezug auf die Komplexität des gestellten Problems im TLD?
- Unterscheiden sich die drei untersuchten Probandengruppen in Bezug auf einen Mangel der inhibitorischen Komponente exekutiver Funktionen bestimmt durch die Anzahl der insgesamt gemachten Pausen im TLD?
- Sind Beeinträchtigungen des problemlösenden Denkens, bewertet anhand der insgesamt gelösten Probleme im TLD, in den einzelnen Gruppen mit anderen exekutiven Dysfunktionen sowie inhibitorischen Defiziten assoziiert?

3. Methodik

Die Datenerhebung der klinischen Stichprobe fand im Jahr 2009 im LVR Klinikum Düsseldorf statt, die Kontrollgruppe wurde im evangelischen Senioren-Club Krefeld rekrutiert. Das geplante Untersuchungsvorhaben wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität geprüft und ein positives Ethikvotum bescheinigt (Studiennummer 3214). Die Stichproben wurden ausschließlich aus stationären Patienten (Erhebungseinheit) der Abteilung für Gerontopsychiatrie, die entweder eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit oder eine depressive Erkrankung aufwiesen, gebildet. Als Kontrollgruppe wurden anamnestisch gesunde Senioren rekrutiert. Eine Randomisierung war aufgrund des explorativen Studiendesigns nicht möglich. Diese drei Gruppen wurden mittels CERAD-Plus-Testbatterie und TLD sowie BDI untersucht und ihre Ergebnisse miteinander verglichen. Diese Testinstrumente wurden gezielt aufgrund ihrer klinischen Verbreitung, guten Validität, Reliabilität sowie Auswertungsobjektivität und Zumutbarkeit gewählt. Eine Verblindung des Untersuchers war nicht möglich, da im Rahmen der Testung die jeweilige Gruppenzugehörigkeit evident wird. In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels erfolgt eine Beschreibung der Probanden-Rekrutierung, der Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Stichprobe und der verwendeten neuropsychologischen Testinstrumente sowie der Untersuchungsdurchführung.

3.1 Rekrutierung und Kriterien

Rekrutierung der Probanden

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer im Alter von 55 bis 90 Jahren, die freiwillig stationär oder ambulant behandelt wurden und bereit waren, an der Untersuchung teilzunehmen. Zudem durften keine auditiven, visuellen, motorischen oder sprachlichen Einschränkungen in Bezug auf die Durchführung der Tests vorliegen, die nicht durch Hilfsmittel kompensiert werden konnten. Die Teilnahme stationärer Patienten an der Untersuchung fand frühestens drei Wochen nach Aufnahme, zu einem Zeitpunkt psychopathologischer Stabilität statt. Die Probanden wurden vor jeder Untersuchung anhand einer Probandeninformation (siehe Anhang 2) über den wissenschaftlichen Hintergrund, die Zielsetzung, die Testverfahren und die beabsichtigte Nutzung der Testergebnisse informiert. Sie erklärten schriftlich im Rahmen einer Einverständniserklärung (siehe Anhang 3), dass sie ausreichend informiert wurden, in die Untersuchung einwilligen und diese Einwilligung widerrufen können. Außerdem bestätigten sie, dass die erhobenen Daten anonymisiert in der Studie Verwendung finden dürfen. Nicht teilnehmen konnten Patienten, die sich in stationärer Behandlung auf nicht freiwilliger Rechtsgrundlage (Psych-KG, BTG) befanden.

Die Auswahl der Kontrollpersonen erfolgte in Bezug auf das Alter, die Freiwilligkeit und etwaige auditive, visuelle, motorische und sprachliche Einschränkungen nach denselben Kriterien wie für die beiden Patientenkollektive.

Kriterien der Alzheimer-Stichprobe

Einschluss als Probanden in die Alzheimergruppe fanden Patienten, die nach ausführlicher Diagnostik durch die Stationsärzte und Psychologen der gerontopsychiatrischen Ab-

teilung eine ICD-10 Diagnose ‚F00 Demenz bei Alzheimer-Krankheit‘ bis ‚F00.9 Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet‘ erhielten. Zu den angewandten diagnostischen Verfahren zum Ausschluss anderer ursächlicher System- oder Hirnerkrankungen gehörten Untersuchungen des Gehirns mittels CT oder MRT, des Blutes und Liquors sowie EKG und EEG. Die Probanden mussten zudem die klinischen Diagnosekriterien der NINCDS-ADRDA-Arbeitsgruppe für wahrscheinliche Alzheimerdemenz erfüllen. Diese Kriterien fordern neben Defiziten in mindestens zwei kognitiven Bereichen eine progrediente Störung des Gedächtnisses sowie eine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und das Auftreten von Verhaltensänderungen.

Aus der Alzheimergruppe ausgeschlossen wurden Patienten, die im MMST Werte über 26 oder unter 14 Punkten erreichten, was für eine zu milde bzw. zu schwere Ausprägung dementieller Symptome spricht. Zudem konnten Patienten nicht teilnehmen, wenn sie Symptome zeigten, die den Ausschlusskriterien der NINCDS-ADRDA-Arbeitsgruppe entsprachen (McKahn et al. 1984). Zu diesen Symptomen gehört ein plötzlicher apoplektischer Beginn, fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, sensorische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte und epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in frühen Stadien der Erkrankung. Die Einnahme zentral dämpfender oder anticholinerge Pharmaka, die in der Lage sind, kognitive Funktionen zu verschlechtern (wie z. B. Scopolamin, Biperiden, Diphenhydramin, Amitryptilin und andere trizyklische Antidepressiva in einer Dosis von mehr als 50 mg/d) führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Untersuchung (Morrison et al. 1989).

Kriterien der Depressions-Stichprobe

In die Depressionsgruppe wurden Patienten eingeschlossen, die nach ausführlicher Diagnostik durch die Fachärzte der gerontopsychiatrischen Abteilung die ICD-10-Diagnose ‚F32 Depressive Episode‘ oder ‚F33 Rezidivierende depressive Störung‘ erhielten. Durch Zusatzuntersuchungen wurde zudem gesichert, dass die Patienten keine Hinweise auf eine Demenz oder eine andere System- oder Hirnerkrankung aufwiesen und einen MMST-Wert von mehr als 24 Punkten erreichten. Als antidepressive Medikation waren Bupropion und Nortriptylin bis 100 mg/d und Citalopram, S-Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Mirtazapin, Moclobemid, Reboxetin, Sertralin, Tranylcypromin sowie Venlafaxin ohne Beschränkung der Dosierung zugelassen.

Ausgeschlossen wurden Probanden, die lediglich leichte Krankheitsausprägung mit nur gering ausgeprägter depressiver Symptomatik zeigten und einem Punktwert von unter 11 im BDI erreichten. Aufgrund ihrer Unfähigkeit zur Teilnahme und eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit wurden Patienten mit zu schwerer Krankheitsausprägung, einem Punktwert von mehr als 25 Punkten im BDI und/oder EKT-Behandlung ebenfalls ausgeschlossen.

Die Einnahme der bereits oben genannten zentral dämpfenden oder anticholinergen Pharmaka, die in der Lage sind, ein mildes kognitives Defizit zu verursachen, war nicht zulässig.

Kriterien der gesunden Kontrollgruppe

Probanden, die in die Kontrollgruppen aufgenommen wurden, litten anamnestisch an keiner psychiatrischen oder System- oder Hirnerkrankung, die zu kognitiven Funktionseinschränkungen geführt hätte.

Auch in der Gruppe der Kontrollpersonen war die Einnahme der oben genannten zentral dämpfenden und anticholinergen Pharmaka nicht zulässig.

Zudem wurden Probanden, die im Zuge der neuropsychologischen Untersuchung pathologische Testergebnisse oder Symptome aufwiesen, nachträglich ausgeschlossen.

3.2 Neuropsychologische Testinstrumente

CERAD-Plus-Testbatterie

1986 wurde in den USA vom NIA ein Forschungsverbund gegründet, das ‚*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease*‘ (CERAD). Grund waren die vielen verschiedenen, in den 80er Jahren verwendeten, klinischen Testverfahren und Bewertungsskalen zur Alzheimer-Krankheit mit ihren verschiedenen Kriterien und Protokollen, die zu äußerst heterogenen Daten führten und letztendlich nicht vergleichbar waren. Ziel dieser Forschungsgruppe war es, ein standardisiertes, valides und reliables Messinstrument zur Erfassung von klinischen, neurologischen und neuropsychologischen Symptomen einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu entwickeln. Dies geschah mit dem Ziel, die überaus unterschiedlichen Untersuchungsansätze zu vereinheitlichen und international vergleichbare Forschungsdaten zu erhalten, die zur Weiterentwicklung des Krankheits- und Therapiekonzepts dienen konnten.

Vor diesem Hintergrund wurde vom CERAD die neuropsychologische Testbatterie CERAD-NP entwickelt und evaluiert. Sie erfasst anhand von acht Aufgaben kognitive Leistungen und Funktionsbereiche wie Sprache, Orientierung, Gedächtnis und konstruktive Praxis, in denen spezifische Defizite bei Alzheimer-Kranken beobachtet werden konnten (Morris et al. 1989; Welch et al. 1992, 1994, 1997).

Auch im deutschsprachigen Raum erkannten die auf Demenzdiagnostik spezialisierten Institute die Notwendigkeit eines einheitlichen Vorgehens und die Schaffung eines gemeinsamen Standards. Im Zuge dieser Entwicklung wurde die CERAD-NP-Testbatterie von der Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel (Schweiz) in eine deutsche Version übersetzt, durch CERAD autorisiert, schließlich normiert (Thalmann et al. 2000) und im Rahmen eines Konsensus-Papiers als Standard empfohlen (Diehl et al. 2003). Zudem wurde sie 2005 um zwei Untertests erweitert (CERAD-Plus), um eine präzisere Befunderhebung subkortikaler Störungen und exekutiver Dysfunktionen zu erreichen sowie eine größere Unabhängigkeit der Wortflüssigkeit vom semantischen Gedächtnis zu ermöglichen.

Insgesamt besteht diese CERAD-Plus-Version aus zehn Untertests:

1. Semantische Wortflüssigkeit, Kategorie ‚Tiere‘

Bei dieser Aufgabe werden die Probanden gebeten, in einer Minute so viele Beispiele für die Kategorie ‚Tiere‘ wie möglich aufzuzählen. Dies testet die Geschwindigkeit der Sprachproduktion, das semantische Gedächtnis sowie die Assoziationsgeschwindigkeit und kognitive Flexibilität. Zudem stellt die Koordinierung des regelkonformen Abrufens hohe Anforderungen an exekutive Funktionen und erfasst die Fähigkeit des divergenten

Denkens durch die Produktion möglichst vieler Lösungsmöglichkeiten einer Problemstellung. Gewertet wird hierbei die Anzahl regelkonform produzierter Tiere.

2. Modifizierter Boston-Naming-Test

Diese modifizierte Version des *Boston-Naming-Tests* (Kaplan et al. 1983) fordert von den Probanden, anstatt sechzig, wie im Original, lediglich 15 Strichzeichnungen zu erkennen und spontan richtig zu benennen. Diese 15 Zeichnungen sind nach der Häufigkeit ihres Auftretens sortiert in fünf häufige, fünf mittlere und fünf seltene Objekte. Bei dieser Kurzform des *Boston-Naming-Tests* werden die visuelle Wahrnehmungsfähigkeit und die Wortfindung getestet.

3. Mini-Mental-State-Test (MMST)

Der MMST (Folstein et al. 1975) ist das wohl am meisten verwendete Screening-Instrument des kognitiven Funktionsniveaus älterer Menschen. Es stellt ein international etabliertes Instrument für die Schwere einer Demenz dar. Getestet werden anhand von 22 Aufgaben die zeitliche und örtliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Flexibilität sowie Sprache und konstruktive Praxis. Die Auswertung erfolgt als Addition der vergebenen Punkte. Es können maximal dreißig Punkte erreicht werden.

4. Wortliste Gedächtnis

Die Probanden werden in diesem Teil gebeten, nacheinander zehn gedruckte Wörter laut vorzulesen und diese anschließend frei aus dem Gedächtnis abzurufen. Dieses Prozedere wird in zwei weiteren Durchgängen, in denen die Wörter in einer anderen Reihenfolge nochmals gezeigt werden, wiederholt. Erfasst wird die Fähigkeit, neue, nicht assoziierte verbale Informationen zu erlernen. Gezählt wird die Anzahl der richtig abgerufenen Wörter.

5. Konstruktive Praxis

Unter visuokonstruktiven Fähigkeiten wird der Zusammenschluss aus räumlich visueller Wahrnehmung und konstruktiver Praxis verstanden. Dies wird mittels in ihrer Komplexität ansteigenden Figuren (Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel) getestet. Diese müssen von einer Vorlage aus so sorgfältig wie möglich abgezeichnet werden. Bewertet wird hierbei die Treue zum Original mit insgesamt null bis elf Punkten.

6. Wortliste abrufen

In diesem Untertest wird auf die bereits in Aufgabe 4 gelernten zehn Wörter Bezug genommen. Diese sollen aus dem verbalen episodischen Gedächtnis frei erinnert werden, wobei die Anzahl korrekt erinnelter Wörter gezählt wird (maximal zehn).

7. Wiedererkennen

Wiedererkennen bezieht sich ebenfalls auf die Wörter aus Untertest 4. Hier sollen die zehn ‚bekannten‘ Wörter von zehn Distraktoren unterschieden werden. Dieses Prozedere ermöglicht eine Differenzierung von Abruf- und Speicherdefiziten.

8. Konstruktive Praxis abrufen

Dieser achte Untertest prüft die freie Erinnerung und erneute Zeichnung der Figuren aus Untertest 5. Es können maximal elf Punkte erreicht werden.

9. *Trail-Making-Test (TMT)*

Beim TMT (Reitan, 1958) wird die Zeit und die Anzahl der Fehler bestimmt, die von den Probanden benötigt wird, um Zahlen (Teil A) sowie abwechselnd Zahlen und Buchstaben (Teil B) in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Der Teil A erfasst Verlangsamungen der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit bzw. Leistungsgeschwindigkeit. Teil B misst die kognitive Flexibilität und die geteilte Aufmerksamkeit, was Hinweise auf Defizite exekutiver Funktionen liefern kann.

10. *Phonemische Wortflüssigkeit (S-Wörter)*

Zum Schluss werden die Probanden gebeten, innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich zu benennen, die mit dem Anfangsbuchstaben ‚S‘ beginnen. Dies untersucht im Gegensatz zur semantischen Wortflüssigkeit die strategieorientierten formallexikalischen Abrufungsprozesse und ist daher unabhängiger vom semantischen Gedächtnis.

Als weitere Skalen können aus den in Subtest 4 und 6 mit erfassten, falsch erinnerten Wörtern die Intrusionen berechnet werden. Zudem kann aus den Subtests 6 und 8 die Gesamtgedächtnisleistung im verbalen und nonverbalen Bereich (Savings) ermittelt werden.

Die Resultate der einzelnen Subtests können als Rohdaten in eine Excel-Tabelle eingetragen, in Kennwerte transformiert und in alters-, ausbildungs- und geschlechtskorrigierte Standardwerte (z-Werte) umgerechnet werden. Diese den Rohwerten entsprechenden z-Werte erlauben Aussagen über das Leistungsprofil des Probanden in Relation zur Altersnorm.

Für die CERAD-Testbatterie konnte im Rahmen mehrerer Studien eine gute Validität, Reliabilität und Auswertungsobjektivität nachgewiesen werden, sodass sie zum akzeptierten Standard in der neuropsychologischen Diagnostik der Demenz vom Alzheimer-Typ wurde (Welch et al. 1992, 1994; Fillenbaum et al. 2008; Ehrensperger 2010). Dies wird durch die explizite Aufnahme in die S3-Leitlinie ‚Demenzen‘ der DGPPN und DGN (2015) unterstrichen.

Turm-von-London-Test (TLD)

Zur Untersuchung des konvergenten problemlösenden Denkens wurde von Shallice (1982) der TLD in Anlehnung an den von Simon (1975) entwickelten TVH entworfen. Bei diesem neuropsychologischen Testverfahren handelt es sich um eine klassische Transformationsaufgabe, die exekutive Planungs- und Problemlösungsfunktionen anhand eines geschlossenen Problems (Ausgang und Ziel sind festgelegt) untersucht. Verwendung fand die deutschsprachige Version des von Tucha und Lange publizierten TLD (Tucha 2004). Das Testmaterial besteht aus einem Holzmodell mit drei unterschiedlich langen, in Reihe angeordneten Stäben und drei verschiedenfarbigen Kugeln (rot, gelb, blau). Auf dem kürzesten Stab ist eine, auf dem mittleren Stab sind zwei und auf dem längsten Stab drei Kugeln platzierbar.

Ziel des Tests ist es, in einer vorgegebenen Anzahl von Zügen die drei verschiedenfarbigen Kugeln von einer Ausgangskonstellation durch Ziehen auf die Stäbe in eine Zielkonstellation zu überführen. Die zu erreichenden Zielkonstellationen sind in einer Vorlagenmappe abgebildet und stellen gleichzeitig die Ausgangskonstellation für das nächste Problem dar.

Dem eigentlichen Test sind zwei Übungsbeispiele vorangestellt, die zum Erreichen der Zielkonstellation jeweils zwei Züge benötigen (Abbildung 3). Insgesamt sind zwanzig Aufgaben mit steigender Komplexität und Zuganzahl zu lösen. Jeder Komplexitätsgrad

enthält fünf Probleme und die Anzahl an Zügen steigt von Drei-Zug-Problemen bis zu Sechs-Zug-Problemen.

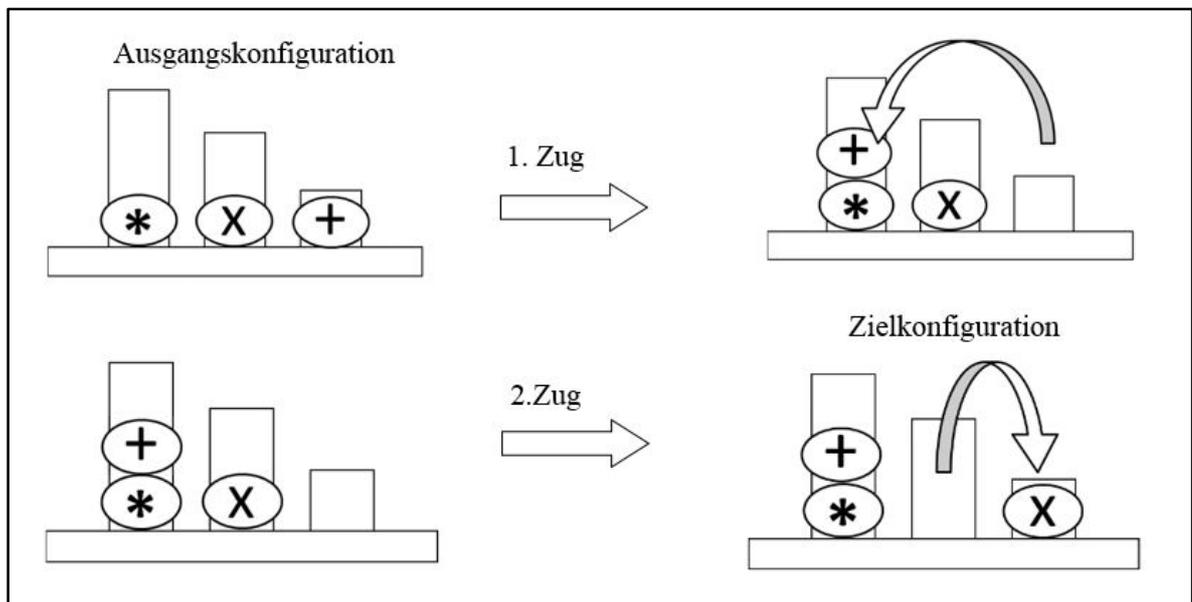


Abb. 3: Übungsbeispiele des TLD nach Tucha (2004).

Legende: Kugel * = blau Kugel x = rot Kugel + = gelb

Der Proband wird angewiesen, lediglich eine Kugel mit nur einer Hand zu ziehen. Außerdem wird er darüber informiert, dass eine korrekte Lösung des Problems in der vorgegebenen Anzahl von Zügen wichtiger ist als die Geschwindigkeit, in der die Lösungsstrategie gefunden wird.

Erfasst wird mittels Protokollbogen die Planungszeit, also die Zeit von der Stellung der Aufgabe bis zum ersten Zug. Dokumentiert wird die Anzahl der richtig gelösten Problemstellungen, sprich der Aufgaben, die in der vorgegebenen Anzahl an Zügen gelöst wurden. Des Weiteren werden Pausen des Probanden nach Ziehen der ersten Kugel als Inhibitionswerte erfasst.

Durch Aufsummieren der korrekt gelösten Aufgaben wird der Rohwert gebildet, der anhand von Normtabellen, die nach Alter, aber auch nach Bildung differenziert sind, in einen Prozentrang übertragen werden kann. Für die erfasste Planungszeit und die Anzahl eventueller Pausen liegen keine Normtabellen vor. Die Interpretation dieser Ergebnisse erfolgt in Zusammenschau und anhand klinischer Erfahrung.

Insgesamt bildet dieses Testverfahren komplexe Planungsprozesse ab, bei denen kognitiv Handlungs- und Lösungsstrategien erdacht und auf ihre Brauchbarkeit überprüft und umgesetzt werden müssen (konvergentes problemlösendes Denken). Auch mangelnde Inhibition nicht durchdachter Lösungsstrategien als Komponente exekutiver Fehlleistungen kann erfasst werden.

Beim TLD handelt es sich um ein in der klinischen Praxis bewährtes Testinstrument, das international in einer Reihe von Untersuchungen an einem breiten Spektrum von Patientengruppen angewandt wurde und über gute Objektivität, Reliabilität sowie Normierung verfügt (Tucha 2004).

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das BDI (Beck et al. 1961) ist ein seit über vierzig Jahren international eingesetztes und anerkanntes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik. Das BDI wurde mehrfach überarbeitet und fand in dieser Untersuchung in der deutschen Version von Beck & Steer (1987) Verwendung. Dabei erfasst das BDI mit seinen 21 Items die affektiven, kognitiven, motivationalen, somatischen und behavioralen Komponenten depressiver Störungen. Zudem wird über eine vierstufige Skala (0 bis 3) eine Items-Intensität und über einen Summenscore (0 bis 63) die Schwere einer depressiven Symptomatik beurteilbar. Der Proband wählt dabei diejenige Aussage aus, die seiner aktuellen Gemütslage am ehesten entspricht (Beurteilungszeitraum der vergangenen Woche).

Der gebildete Summenwert wird bei unter 11 Punkten als unauffällig bewertet. Bei 11 bis 17 Punkten wird von einer milden, bei 18 bis 25 Punkten von einer klinisch relevanten und bei mehr als 26 von einer schweren Depression gesprochen.

Das BDI besitzt gute psychometrische Eigenschaften für Personen im Alter von 18 bis 80 Jahren und hat in zahlreichen Studien bewiesen, dass Gütekriterien, wie interne Konsistenz, Reliabilität, Validität und Sensitivität, erfüllt werden (Beck et al. 1988; Hautzinger 1991).

3.3 Durchführung der Untersuchung

Die Testung der Probanden wurde vom Untersucher in immer gleicher Reihenfolge durchgeführt. Zunächst wurden die Probanden über das Vorhaben anhand der Probandeninformation aufgeklärt und sie bestätigten ihr Einverständnis durch ihre Unterschrift unter die Einverständniserklärung. In einem für die Untersuchung geeigneten Raum wurden die Probanden dann nacheinander mittels CERAD-Plus-Test, TLD und BDI getestet.

Die durchschnittlich benötigte Testzeit betrug für die CERAD-Plus-Testbatterie 30 bis 50 Minuten, für den TLD 20 bis 25 Minuten und für das BDI 5 bis 10 Minuten. Daraus ergab sich eine Gesamtuntersuchungszeit von 55 bis 85 Minuten, wobei sich diese Zeit bei gesunden Kontrollpersonen in der Regel auf ca. 40 Minuten begrenzte. Alle Untersuchungen fanden zwischen 09:00 und 15:00 Uhr statt. Die Durchführung, Registrierung und Bewertung der Tests erfolgte zu den in den einzelnen Testmanuals angegebenen Kriterien und Bedingungen.

Bei der Testanweisung des TLD im vierten Abschnitt wurde folgender Zusatz an den ersten Satz angehängt: „*und Sie auf einem der Stäbe platzieren*“. Dies diente dazu, die Anweisung zu präzisieren, um Unklarheiten und Regelverstößen vorzubeugen und die Registrierung sowie Bewertung zu ermöglichen. Dies wurde notwendig, nachdem festgestellt wurde, dass viele Probanden das planerische Lösen des dargestellten Problems durch das Ziehen und Ablegen von Kugeln auf der Grundplatte anstatt auf den Stäben umgingen. Die Anweisung der Testautoren ist in diesem Punkt möglicherweise nicht explizit genug, sodass Probanden sich darauf beriefen, die Anweisung befolgt zu haben. Da dies jedoch die Testabsicht untergräbt und die Aufgaben dadurch deutlich leichter bzw. ganz ohne problemlösendes Denken korrekt zu absolvieren waren, wurde dieser Zusatz in die Testanweisung aufgenommen (siehe Anhang 6).

Bei allen Testungen wurden zwischen den einzelnen Tests kurze zwei- bis dreiminütige Pausen eingelegt. Wollten die Probanden zu einem Zeitpunkt die Untersuchung nicht fortsetzen, zeigten ablehnende Verhaltensweisen oder deutliche Ermüdungserscheinungen, wurde die Testung abgebrochen und die Daten wurden nicht miteinbezogen. Ergaben sich im Rahmen der Weiterbehandlung und der fortdauernden psychosozialen Betreuung der erkrankten Probanden Auffälligkeiten, die Ausschlusskriterien entsprachen oder die Diagnose in Frage stellten, wurden die Daten dieser Probanden nicht verwendet.

Die durch die genannten Testinstrumente gewonnenen Daten wurden anonymisiert und zusammen mit Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren in eine Excel-Tabelle übertragen. Als Ausbildungsjahre galten Schuljahre und die Jahre der Berufsausbildung. Für die Schuljahre wurde die Anzahl an Jahren gezählt, die üblicherweise für den jeweiligen Abschluss benötigt werden. Bei der Berufsausbildung wurden ebenfalls nur die regelhaft benötigten Ausbildungsjahre gezählt, was bei Studiengängen besonders ins Gewicht fällt. Berufliche Weiterbildungen und Zusatzqualifikationen blieben bei der Berechnung unberücksichtigt, es sei denn, sie stellten eine zweite höherwertige Berufsausbildung dar, die dann die Erstausbildung in der Berechnung der Ausbildungsjahre ersetzte.

Die so gewonnenen Daten wurden im Anschluss mittels SPSS-Version 19.0 statistisch analysiert und ausgewertet. Dabei fanden für die normalverteilten Daten die einfaktorielle Varianzanalyse und der t-Test Anwendung. Die Daten ohne Normalverteilung wurden mittels Spearman-Korrelation analysiert.

3.4 Stichprobe

Angestrebt wurde die Untersuchung von drei gut vergleichbaren und gleich großen Kollektiven.

Insgesamt wurden 103 Probanden, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, gemäß dem Untersuchungsprotokoll getestet.

Die Stichprobe der Demenzpatienten setzte sich aus 37 Probanden zusammen, von denen neun im TLD zu wenige Probleme lösten oder den Test nicht vollständig absolvierten. Weitere fünf Probanden zeigten eine Verschlechterung ihrer Ergebnisse im MMST und erfüllten damit die Einschlusskriterien ebenfalls nicht mehr. Bei drei Probanden fanden sich entgegen der klinischen Voruntersuchung als pathologisch einzustufende Ergebnisse im BDI. Es schieden somit insgesamt 17 Patienten aus der Voruntersuchung aus. Damit konnten die Daten von 20 Patienten dieser Gruppe ausgewertet werden.

Die Stichprobe der an einer Depression erkrankten Probanden setzte sich aus 29 Patienten zusammen, von denen zwei eine Progression ihrer Erkrankung, gemessen an ihren Werten im BDI, aufwiesen und ausgeschlossen werden mussten. Weitere sieben Probanden wollten trotz Ermutigung durch den Untersucher die Testreihe nicht beenden bzw. sahen sich nicht mehr in der Lage dazu, sodass ihre Daten unvollständig waren und nicht in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Es schieden somit insgesamt neun Patienten aus. Diese Untersuchungsgruppe setzte sich damit aus 20 Patienten zusammen.

Von 30 nach eigenen Angaben gesunden Probanden ergaben sich bei zehn im Rahmen eines der Testinstrumente als pathologisch einzustufende Ergebnisse, womit sie als Kontrollen ausgeschlossen wurden. Hauptgründe dafür waren Gedächtnisschwächen sowie depressive Stimmung. Damit ergab sich eine Kontrollgruppe von 20 gesunden Probanden.

Die Daten von insgesamt sieben Probanden aus allen drei Gruppen mussten aufgrund verschiedener Auffälligkeiten in der fortdauernden psychosozialen Betreuung aus der Analyse entfernt werden, da entweder die Diagnose in Frage gestellt wurde, sie Zweit- bzw. Nebendiagnosen entwickelten oder Ausschlusskriterien erfüllten. Weitere Gründe waren z. B. verschwiegener Alkoholmissbrauch, Zurückziehen der Einwilligung in die Untersuchung und rasante Symptomprogression. Für diese sieben entfallenden Probanden wurden entsprechende Probanden der jeweiligen Gruppe nachuntersucht.

Es konnten somit die Testergebnisse von insgesamt 60 Probanden, 20 in jeder Gruppe, statistisch untersucht werden (Tabelle 1).

Die Gruppe der Demenzpatienten setzte sich aus 13 Frauen und sieben Männern zusammen. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe betrug 74,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,3 Jahren. Die mittlere Anzahl der Ausbildungsjahre betrug 10,9 Jahre mit einer Standardabweichung von 1,8 Jahren.

Die Gruppe der an einer Depression erkrankten Patienten setzte sich aus 15 Frauen und fünf Männern zusammen, deren Durchschnittsalter 71,6 Jahre betrug, bei einer Standardabweichung von 6,6 Jahren. Im Mittel wiesen diese Patienten eine Schulbildung von 10,9 Jahren auf, mit einer Standardabweichung von 2,3 Jahren.

Die zum Vergleich untersuchte gesunde Kontrollgruppe enthielt 14 Frauen und sechs Männer mit einem Durchschnittsalter von 72,9 Jahren bei einer Standardabweichung von

7,1 Jahren. In dieser Gruppe wurden im Mittel 10,8 Ausbildungsjahre, mit einer Standardabweichung von 1,8 Jahren absolviert.

Tabelle 1: Alters- und Bildungsverteilung der Stichprobe nach Gruppen

ONEWAY deskriptive Statistik						95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	Untergrenze	Obergrenze		
Alter	Alzheimer	20	74,45	6,345	1,419	71,48	77,42	63	87
	Depressive	20	71,6	6,636	1,484	68,49	74,71	57	82
	Gesunde	20	72,9	7,122	1,593	69,57	76,23	60	88
	Gesamt	60	72,98	6,698	0,865	71,25	74,71	57	88
Schulbildung	Alzheimer	20	10,95	1,877	0,42	10,07	11,83	8	15
	Depressive	20	10,9	2,315	0,518	9,82	11,98	7	15
	Gesunde	20	10,85	1,843	0,412	9,99	11,71	8	15
	Gesamt	60	10,9	1,989	0,257	10,39	11,41	7	15

Eine vergleichende statistische Analyse der Gruppen, in Bezug auf das Alter und die Schulbildung, erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (Tabelle 2). Dazu wurden die erhobenen Probandendaten mittels SPSS statistisch ausgewertet. Im Einzelnen zeigte eine einfaktorielle Varianzanalyse des Alters mit $p = 0,410$ und $F = 0,905$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Schulbildung erwies sich mit $p = 0,988$ und $F = 0,012$ ebenfalls als nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 2: Einfaktorielle Varianzanalyse in Bezug auf Alter und Schulbildung zwischen den Gruppen

ONEWAY ANOVA						
		Quadrat summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Alter	Zwischen den Gruppen	81,433	2	40,717	0,905	0,41
	Innerhalb der Gruppen	2565,55	57	45,01		
	Gesamt	2646,983	59			
Schulbildung	Zwischen den Gruppen	0,1	2	0,05	0,012	0,988
	Innerhalb der Gruppen	233,3	57	4,093		
	Gesamt	233,4	59			

Die Gesamtstichprobe setzte sich aus 18 Männern und 42 Frauen zusammen, was einem Frauenanteil von 70 % entspricht. Die Geschlechtsverteilung innerhalb der einzelnen Gruppen variierte im Mittel um sechs männliche Probanden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung

Kreuztabelle - Geschlecht				
		Geschlecht		Gesamt
		M	W	
Gruppe	Alzheimer	7	13	20
	Depressive	5	15	20
	Gesunde	6	14	20
	Gesamt	18	42	60

Zur Untersuchung systematischer Fehler in der Geschlechterverteilung wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt (siehe Tabelle 4). Dieser zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen, womit keine systematischen geschlechts-spezifischen Verzerrungen in Bezug auf das ‚matching‘ der Gruppen zu erwarten sind.

Tabelle 4: Chi-Quadrat-Test zur Geschlechterverteilung

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,476*	2	0,788
Likelihood-Quotient	0,478	2	0,787
Anzahl der gültigen Fälle	60		

* 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,00.

4 Ergebnisse

4.2. Deskriptive Statistik

4.2.1 Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie

Die Ergebnisse der drei Stichproben bezüglich der alters-, ausbildungs- und geschlechts-korrigierten Standardwerte (z-Werte) der CERAD-Untertests zur semantischen Wortflüssigkeit, des MMST, der Gedächtnisleistung in Bezug auf Wortlisten, den TMT A sowie der seiner Division durch den Teil B und die phonemische Wortflüssigkeit sind in Tabelle 5 dargestellt.

Die drei Gruppen unterscheiden sich in allen genannten Untertests der CERAD-Testbatterie bezüglich der Mittelwerte ihrer korrigierten Standardwerte signifikant ($p < 0,001$) voneinander. Lediglich bei der korrigierten Division der Ergebnisse des Teils B durch den Teil A des TMT konnten keine signifikanten ($p = 0,143$) Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Tabelle 5: Mittelwerte, Standardabweichung der drei Stichproben hinsichtlich der CERAD-Untertests ‚Anzahl S-Wörter‘, ‚MMST‘, ‚Wortliste Gedächtnis‘, ‚TMT‘ und ‚phonemische Wortflüssigkeit‘ und Signifikanzniveau der Gruppenunterschiede

ONEWAY deskriptive Statistiken					ONEWAY ANOVA			
		N	Mittelwert	Standard abweichung		df	F	Signifikanz
Semantische Wortflüssigkeit (Z-Wert)	Alzheimer	20	-0,625	0,90947	Zwischen den Gruppen	2	17,4017	0,000
	Depressive	20	0,0855	0,90187				
	Gesunde	20	0,857	0,50373				
MMST (Z-Wert)	Alzheimer	20	-3,6385	1,39349	Zwischen den Gruppen	2	85,25	0,000
	Depressive	20	-0,957	0,98429				
	Gesunde	20	0,818	0,79501				
Wortliste Gedächtnis (Z-Wert)	Alzheimer	20	-2,0325	1,1205	Zwischen den Gruppen	2	38,353	0,000
	Depressive	20	-0,363	0,9404				
	Gesunde	20	0,4635	0,62383				
TMT A (Z-Wert)	Alzheimer	20	-2,0635	0,95227	Zwischen den Gruppen	2	12,7	0,000
	Depressive	20	-1,1405	0,93697				
	Gesunde	20	-0,804	0,47347				
Division TMT B/A (Z-Wert)	Alzheimer	20	0,0985	0,79821	Zwischen den Gruppen	2	2,01	0,143
	Depressive	20	-0,4045	1,21067				
	Gesunde	20	0,087	0,59872				
Phonemische Wortflüssigkeit (Z-Wert)	Alzheimer	20	-0,625	0,90947	Zwischen den Gruppen	2	17,402	0,000
	Depressive	20	0,0855	0,90187				
	Gesunde	20	0,857	0,50373				

4.2.2 Ergebnisse des TLD

Die Ergebnisse der drei Stichproben im TLD sind in Tabelle 6 veranschaulicht. Sie sind für jede Gruppe nach der Anzahl der insgesamt gelösten Probleme sowie der Komplexität des zu lösenden Problems, der durchschnittlichen Planungszeit und der Anzahl der Pausen während des TLD dargestellt.

Die Mittelwerte der drei Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Anzahl insgesamt gelöster Probleme sowie auf den einzelnen Komplexitätsstufen und in der Anzahl der gemachten Pausen hoch signifikant ($p < 0,001$). In Bezug auf die Mittelwerte der durchschnittlichen Planungszeit der drei Gruppen über alle Probleme im TLD wird ebenfalls eine signifikante Differenz festgestellt.

Tabelle 6: Mittelwerte, Standardabweichung der drei Stichproben hinsichtlich der TLD-Untertests: ‚Insgesamt gelöste Probleme‘, ‚Anzahl gelöster 3-Zug- bis 6-Zug-Probleme‘, ‚durchschnittliche Planungszeit‘ und ‚Anzahl an Pausen‘ und Signifikanzniveau der Gruppenunterschiede

ONEWAY deskriptive Statistiken					ONEWAY ANOVA			
		N	Mittelwert	Standardabweichung		df	F	Signifikanz
Insgesamt gelöste Probleme	Alzheimer	20	10,65	1,348	Zwischen den Gruppen	2	87,356	0,001
	Depressive	20	14,30	1,689				
	Gesunde	20	16,55	1,191				
Anzahl gelöster 3-Zug Probleme	Alzheimer	20	4,25	,639	Zwischen den Gruppen	2	9,929	0,001
	Depressive	20	4,75	,444				
	Gesunde	20	4,90	,308				
Anzahl gelöster 4-Zug Probleme	Alzheimer	20	3,25	,716	Zwischen den Gruppen	2	12,54	0,001
	Depressive	20	3,80	,696				
	Gesunde	20	4,35	,671				
Anzahl gelöster 5-Zug Probleme	Alzheimer	20	2,40	,503	Zwischen den Gruppen	2	21,766	0,001
	Depressive	20	3,50	1,000				
	Gesunde	20	3,90	,641				
Anzahl gelöster 6-Zug Probleme	Alzheimer	20	,80	,616	Zwischen den Gruppen	2	77,373	0,001
	Depressive	20	2,40	,883				
	Gesunde	20	3,80	,768				
Durchschnittliche Planungszeit	Alzheimer	20	49,90	13,167	Zwischen den Gruppen	2	6,416	0,003
	Depressive	20	44,45	12,808				
	Gesunde	20	37,60	4,223				
Anzahl an Pausen	Alzheimer	20	6,30	3,164	Zwischen den Gruppen	2	21,399	0,001
	Depressive	20	3,10	2,024				
	Gesunde	20	1,70	1,218				

4.2.3 Ergebnisse des BDI

Die Ergebnisse der drei Gruppen bezüglich des BDI sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Mittelwerte, Standardabweichung sowie Minimal- und Maximalwert der drei Stichproben im BDI

ONEWAY deskriptive Statistiken						
		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BDI	Alzheimer	20	0	6	4,6	1,729
	Depressive	20	12	25	16,2	3,874
	Gesunde	20	0	5	3,35	1,38

4.3 Analytische Statistik

4.3.1 Korrelation zwischen BDI und Exekutivfunktionen

Zur Beantwortung der Frage, ob das Ausmaß depressiver Symptome, gemessen mittels BDI, in einem Zusammenhang mit den Testergebnissen der verschiedenen exekutiven Funktionsuntersuchungen steht, wurden nichtparametrische Korrelationen nach Spearman durchgeführt.

Dabei wurden die Ergebnisse der drei Stichproben im BDI mit der Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD sowie den nach Alter, Bildung und Geschlecht korrigierten Standardwerten der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit und dem TMT A und B aus der CERAD-Plus-Testbatterie korreliert.

Die Ergebnisse dieser nichtparametrischen Korrelationen nach Spearman für die einzelnen Gruppen sind in den Tabellen 8 bis 10 dargestellt.

Tabelle 8: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des BDI der Alzheimergruppe

Korrelationen						
Alzheimergruppe Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
BDI	Korrelations koeffizient	,459 [*]	,580 ^{**}	,367	,447 [*]	,438
	Sig. (2-seitig)	,042	,007	,111	,048	,054
	N	20	20	20	20	20

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).
 **. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 9: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des BDI der Depressionsgruppe

Korrelationen						
Depressivonsgruppe Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
BDI	Korrelations koeffizient	-,163	,010	-,019	,018	,292
	Sig. (2-seitig)	,491	,968	,936	,939	,212
	N	20	20	20	20	20

Tabelle 10: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des BDI der gesunden Kontrollgruppe

Korrelationen						
Gesunde Kontrollgruppe Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
BDI	Korrelations koeffizient	-,433	,076	-,026	-,104	,183
	Sig. (2-seitig)	,057	,750	,913	,663	,440
	N	20	20	20	20	20

Eine nach Gruppen differenzierte Auswertung zeigte lediglich in der Gruppe der Alzheimer-Probanden einen signifikanten ($p < 0,05$) Zusammenhang zwischen dem Ausmaß depressiver Symptome, gemessen an den Ergebnissen des BDI, und exekutiver Funktionen. In dieser Gruppe zeigten die insgesamt gelösten Probleme im TLD ($p = 0,042$), die semantische Wortflüssigkeit ($p = 0,007$) und der TMT A ($p = 0,048$) eine signifikante Korrelation auf $p < 0,05$ Niveau.

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse einer Auswertung über die gesamte Stichprobe, in Bezug auf eine mögliche Korrelation zwischen BDI und exekutiven Funktionsuntersuchungen, mittels Spearman-Korrelation dargestellt.

Tabelle 11: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des BDI über alle Gruppen

Korrelationen						
Alle Gruppen Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
BDI	Korrelations koeffizient	-,150	,120	-,163	,007	-,132
	Sig. (2-seitig)	,252	,363	,213	,956	,315
	N	60	60	60	60	60

Weder der TLD noch die anderen verwendeten Testinstrumente zu Exekutivfunktionen, abgesehen von dem TMT A ($p = 0,007$), zeigten über alle Gruppen hinweg eine signifikante ($p < 0,05$) Korrelation zu depressiven Symptomen, gemessen mittels BDI.

4.3.2 Korrelation zwischen MMST und Exekutivfunktionen

Um einen eventuellen statistischen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung, abgebildet durch den Summenscore des MMST, und den Testergebnissen ausgewählter exekutiver Funktionsuntersuchungen nachzuweisen, wurde eine nichtparametrische Korrelationen nach Spearman durchgeführt.

Die Ergebnisse des MMST und der insgesamt gelösten Probleme im TLD sowie der nach Alter, Bildung und Geschlecht korrigierten Standardwerte der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit und des TMT A und B wurden zu diesem Zweck für jede Probandengruppe untersucht. Veranschaulicht sind die einzelnen Korrelationen in den Tabellen 12 bis 14.

Tabelle 12: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des MMST für die Alzheimergruppe

Korrelationen						
Alzheimergruppe Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
MMST	Korrelationskoeffizient	,537*	,253	,455*	,457*	,111
	Sig. (2-seitig)	,015	,282	,044	,043	,640
	N	20	20	20	20	20

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 13: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des MMST für die Depressionsgruppe

Korrelationen						
Depressionsgruppe Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
MMST	Korrelationskoeffizient	,076	,164	,340	,452*	,321
	Sig. (2-seitig)	,749	,491	,142	,046	,167
	N	20	20	20	20	20

Tabelle 14: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des MMST für die Kontrollgruppe

Korrelationen						
Gesunde Kontrollgruppe Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
MMST	Korrelationskoeffizient	,236	-,214	-,126	-,104	,079
	Sig. (2-seitig)	,316	,366	,598	,663	,741
	N	20	20	20	20	20

Bei diesen nach Probandengruppen differenzierten Spearman-Korrelationen konnte lediglich in der Gruppe der Alzheimer-Patienten eine signifikante ($p < 0,05$) Korrelation mit den Ergebnissen der phonemischen Wortflüssigkeit ($p = 0,044$), des TMT A ($p = 0,043$) sowie mit der Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD ($p = 0,015$) nachge-

wiesen werden. In den anderen beiden Gruppen zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem MMST und den verschiedenen exekutiven Funktionsuntersuchungen.

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse der Auswertung über die gesamte Stichprobe, in Bezug auf eine Korrelation zwischen dem MMST und verschiedenen exekutiven Funktionsuntersuchungen, aufgezeigt.

Tabelle 15: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der insgesamt gelösten Probleme im TLD, semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit und des TMT AB mit den Ergebnissen des MMST für die Kontrollgruppe

		Korrelationen				
Alle Gruppen Spearman		Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B
MMST	Korrelations koeffizient	,842*	,551*	,667*	,591*	,574*
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000	,000	,000
	N	60	60	60	60	60

*. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Diese Spearman-Korrelation über alle Gruppen zeigte, dass der MMST zweiseitig signifikante ($p < 0,01$) Korrelationen zu allen untersuchten Instrumenten exekutiver Funktionen aufweist.

4.3.3 Geschlechtsunterschiede zwischen MMST, BDI und Exekutivfunktionen

Ob relevante Geschlechtsunterschiede in Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen depressiver Symptome, gemessen mittels BDI und verschiedener exekutiver Funktionsuntersuchungen, bestehen, wurde anhand eines t-Tests untersucht.

Es wurde ein t-Test auf Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben sowie ein Levene-Test auf Varianzgleichheit, in Bezug auf das Geschlecht, die Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD, die semantische und phonemische Wortflüssigkeit, den TMT A und B sowie den MMST und das BDI, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 16 und 17 aufgeführt.

Tabelle 16: Deskriptive Gruppenstatistik zur Verteilung der geschlechtsspezifischen Ergebnisse in Bezug auf die Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD, die semantische und phonemische Wortflüssigkeit, den TMT AB sowie den MMST und das BDI

Gruppenstatistiken					
	Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	w	42	13,93	3,007	,464
	m	18	13,61	2,404	,567
Semantische Wortflüssigkeit	w	42	-,9029	,93590	,14441
	m	18	-1,1400	,84370	,19886
Phonemische Wortflüssigkeit	w	42	,1057	,99438	,15344
	m	18	,1061	1,01245	,23864
TMT A	w	42	-1,2262	1,02645	,15838
	m	18	-1,5922	,77818	,18342
TMT B	w	42	-1,264	,9235	,1425
	m	18	-1,250	,9964	,2349
BDI	w	42	8,19	6,693	1,033
	m	18	7,72	5,676	1,338
MMST	w	42	26,57	3,839	,592
	m	18	26,33	3,662	,863

Tabelle 17: t-Test auf Mittelwertgleichheit sowie Levene-Test auf Varianzgleichheit in Bezug auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD, die semantische und phonemische Wortflüssigkeit, den TMT AB sowie den MMST und das BDI

T-Test bei unabhängigen Stichproben								
Geschlechtsunterschiede		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz
Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Varianzen sind gleich	1,756	,190	,396	58	,693	,317	,801
	Varianzen sind nicht gleich			,433	39,984	,667	,317	,732
Z-Verbale Flüssigkeit	Varianzen sind gleich	,151	,699	,925	58	,359	,23714	,25632
	Varianzen sind nicht gleich			,965	35,558	,341	,23714	,24577
Z-Anzahl S-Wörter	Varianzen sind gleich	,301	,585	-,001	58	,999	-,00040	,28164
	Varianzen sind nicht gleich			-,001	31,714	,999	-,00040	,28371
Z-TMT A	Varianzen sind gleich	,859	,358	1,353	58	,181	,36603	,27055
	Varianzen sind nicht gleich			1,510	42,099	,138	,36603	,24234
Z-TMT B	Varianzen sind gleich	1,353	,250	-,052	58	,959	-,0138	,2663
	Varianzen sind nicht gleich			-,050	30,126	,960	-,0138	,2747
BDI	Varianzen sind gleich	1,225	,273	,259	58	,796	,468	1,806
	Varianzen sind nicht gleich			,277	37,742	,783	,468	1,690
MMST	Varianzen sind gleich	,013	,909	,223	58	,824	,238	1,067
	Varianzen sind nicht gleich			,227	33,686	,821	,238	1,047

Der durchgeführte t-Test konnte keine signifikanten ($p < 0,05$) Geschlechtsunterschiede in Bezug auf die Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD sowie die anderen CERAD-Untertests exekutiver Funktionen zeigen. Für den MMST und das BDI ließen sich geschlechtsspezifische Unterschiede ebenfalls nicht nachweisen (Signifikanz stets $p > 0,05$).

4.3.4 Varianzanalysen zum TLD

Zur Frage, ob der TLD in der Lage ist, Probanden mit einer Alzheimerdemenz von Probanden mit einer Depression bzw. von Gesunden, anhand exekutiver Dysfunktion gemessen, durch die Anzahl insgesamt gelöster Probleme zu trennen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 18 veranschaulicht.

Tabelle 18: Einfaktorielle Varianzanalyse der Testergebnisse für die Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD zwischen den drei Gruppen.

Einfaktorielle Varianzanalyse		N	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Alzheimer	20	10,65	1,348	10,02	11,28	7	12
	Depressive	20	14,30	1,689	13,51	15,09	11	17
	Gesunde	20	16,55	1,191	15,99	17,11	14	19

Einfaktorielle Varianzanalyse		Quadrat summe	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Zwischen den Gruppen	354,633	2	177,317	87,356	,000
	Innerhalb der Gruppen	115,700	57	2,030		

Diese Varianzanalyse zeigt, dass sich die Probanden der drei untersuchten Gruppen hoch signifikant ($p < 0,01$; $p = 0,000$) in der Anzahl der insgesamt gelösten Probleme im TLD unterscheiden.

Um den oben dargestellten Zusammenhang zum problemlösenden Denken weiter zu differenzieren, wurden die Ergebnisse der drei Gruppen in Bezug auf die Komplexität des gestellten Problems im TLD untersucht. Dazu wurde ebenfalls eine einfaktorielle Varianzanalyse zwischen den drei Gruppen für die Anzahl gelöster Drei- bis Sechs-Zug-Probleme im TLD durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 19 abgebildet.

Tabelle 19: Einfaktorielle Varianzanalyse der Testergebnisse zwischen den drei Gruppen für die Anzahl gelöster Drei- bis Sechs-Zug-Probleme im TLD

Einfaktorielle Varianzanalyse		N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
						Untergrenze	Obergrenze		
Anzahl gelöster 3-Zug Prob.	Alzheimer	20	4,25	,639	,143	3,95	4,55	3	5
	Depressive	20	4,75	,444	,099	4,54	4,96	4	5
	Gesunde	20	4,90	,308	,069	4,76	5,04	4	5
Anzahl gelöster 4-Zug Prob.	Alzheimer	20	3,25	,716	,160	2,91	3,59	2	4
	Depressive	20	3,80	,696	,156	3,47	4,13	3	5
	Gesunde	20	4,35	,671	,150	4,04	4,66	3	5
Anzahl gelöster 5-Zug Prob.	Alzheimer	20	2,40	,503	,112	2,16	2,64	2	3
	Depressive	20	3,50	1,000	,224	3,03	3,97	1	5
	Gesunde	20	3,90	,641	,143	3,60	4,20	3	5
Anzahl gelöster 6-Zug Prob.	Alzheimer	20	,80	,616	,138	,51	1,09	0	2
	Depressive	20	2,40	,883	,197	1,99	2,81	1	4
	Gesunde	20	3,80	,768	,172	3,44	4,16	2	5

Einfaktorielle Varianzanalyse		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Anzahl gelöster 3-Zug Prob.	Zwischen den Gruppen	4,633	2	2,317	9,929	,000
	Innerhalb der Gruppen	13,300	57	,233		
Anzahl gelöster 4-Zug Prob.	Zwischen den Gruppen	12,100	2	6,050	12,540	,000
	Innerhalb der Gruppen	27,500	57	,482		
Anzahl gelöster 5-Zug Prob.	Zwischen den Gruppen	24,133	2	12,067	21,766	,000
	Innerhalb der Gruppen	31,600	57	,554		
Anzahl gelöster 6-Zug Prob.	Zwischen den Gruppen	90,133	2	45,067	77,373	,000
	Innerhalb der Gruppen	33,200	57	,582		

Die statistische Auswertung ergibt für jede der vier Komplexitätsstufen (Drei- bis Sechs-Zug-Probleme) des TLD, dass sich die Ergebnisse zwischen den drei Gruppen hoch signifikant ($p < 0,01$; jeweils $p = 0,000$) unterscheiden.

Zur Frage, ob sich die drei untersuchten Probandengruppen auch in Bezug auf ein Defizit der inhibitorischen Komponente exekutiver Funktionen unterscheiden, wurden die Ergebnisse der insgesamt gemachten Pausen im TLD untersucht. Dazu wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse der Testergebnisse zwischen den drei Gruppen für die Anzahl gemachter Pausen im TLD durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Einfaktorielle Varianzanalyse der Testergebnisse zwischen den drei Gruppen für die Anzahl gemachter Pausen im TLD

Einfaktorielle Varianzanalyse		N	Mittelwert	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall für		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
Insgesamt Anzahl Pausen (TLD)	Alzheimer	20	6,30	3,164	4,82	7,78	2	13
	Depressive	20	3,10	2,024	2,15	4,05	0	8
	Gesunde	20	1,70	1,218	1,13	2,27	0	4

Einfaktorielle Varianzanalyse		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Insgesamt Anzahl Pausen	Zwischen den Gruppen	222,400	2	111,200	21,399	,000
	Innerhalb der Gruppen	296,200	57	5,196		

Die drei Gruppen unterscheiden sich hoch signifikant ($p < 0,01$; $p = 0,000$) in der Anzahl der insgesamt gemachten Pausen im TLD.

4.3.5 Korrelation zwischen Problemlösen und Exekutivfunktionen

Um eine mögliche Assoziation der Beeinträchtigungen des problemlösenden Denkens, bewertet anhand der insgesamt gelösten Probleme im TLD, in den einzelnen Gruppen mit anderen exekutiven Funktionsuntersuchungen sowie inhibitorischen Defiziten zu beurteilen, wurde eine nichtparametrische Korrelation nach Spearman durchgeführt.

Dazu wurden die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsgruppen anhand der insgesamt gelösten Probleme im TLD mit den nach Alter, Bildung und Geschlecht korrigierten Standardwerten der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit und dem TMT Teil A und B sowie mit der insgesamt benötigten Planungszeit und der Anzahl der Pausen im TLD korreliert. Die Ergebnisse dieser Korrelationen für die einzelnen Gruppen sind in den Tabellen 21 bis 23 aufgeführt.

Tabelle 22: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit und des TMT AB sowie der insgesamt benötigten Planungszeit und der Anzahl der Pausen im TLD mit den Ergebnissen der insgesamt gelösten Probleme im TLD für die Depressionsgruppe

Korrelationen							
Alzheimergruppe Spearman		Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B	Insgesamt benötigte Planungszeit (TLD)	Anzahl Pausen (TLD)
Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Korrelationskoeffizient	,400	,098	,466*	,133	-,253	-,294
	Sig. (2-seitig)	,081	,681	,039	,576	,283	,209
	N	20	20	20	20	20	20

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 23: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit und des TMT AB sowie der insgesamt benötigten Planungszeit und der Anzahl der Pausen im TLD mit den Ergebnissen der insgesamt gelösten Probleme im TLD für die Depressionsgruppe

Korrelationen							
Depressionsgruppe Spearman		Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B	Insgesamt benötigte Planungszeit (TLD)	Anzahl Pausen (TLD)
Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Korrelationskoeffizient	-,041	,180	-,164	,023	,430	-,103
	Sig. (2-seitig)	,863	,447	,489	,924	,058	,666
	N	20	20	20	20	20	20

Tabelle 24: Korrelation nach Spearman der Ergebnisse der semantischen und phonemischen Wortflüssigkeit und des TMT AB sowie der insgesamt benötigten Planungszeit und der Anzahl der Pausen im TLD mit den Ergebnissen der insgesamt gelösten Probleme im TLD für die Kontrollgruppe

Korrelationen							
Gesunde Kontrollgruppe Spearman		Semantische Wortflüssigkeit	Phonemische Wortflüssigkeit	TMT A	TMT B	Insgesamt benötigte Planungszeit (TLD)	Anzahl Pausen (TLD)
Insgesamt gelöste Probleme (TLD)	Korrelationskoeffizient	-,209	-,254	,155	-,355	-,276	,075
	Sig. (2-seitig)	,376	,281	,514	,124	,239	,753
	N	20	20	20	20	20	20

Lediglich in der Gruppe der Alzheimer-Probanden korrelieren die Beeinträchtigungen des problemlösenden Denkens, gemessen anhand der Anzahl insgesamt gelöster Probleme, im TLD signifikant ($p < 0,05$; $p = 0,039$) mit den Ergebnissen des TMT A.

5. Diskussion

5.1 Diskussion methodischer Aspekte

Ziel dieser Untersuchung waren milde Krankheitsausprägungen, weshalb in der Alzheimer- sowie der Depressionsgruppe im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien Grenzwerte für den MMST und BDI festgelegt wurden.

Eine Teilnahme an der Alzheimer-Untersuchungsgruppe wurde ausgeschlossen, wenn die Probanden einen MMST mit weniger als 14 und mehr als 26 Punkten absolvierten. Bei einem Punktwert von unter 14 Punkten im MMST wurde davon ausgegangen, dass aufgrund dieser ausgeprägten kognitiven Defizite eine vollständige und nicht durch Bodeneffekte konfundierte Untersuchung mittels CERAD-Plus-Testbatterie und TLD nicht mehr möglich ist. Ebenfalls wurden Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ ausgeschlossen, die einen Punktwert über 26 aufwiesen, da angenommen wurde, dass Patienten mit entsprechend mild ausgeprägten kognitiven Beeinträchtigungen keine Auffälligkeiten im TLD aufweisen würden. Anhand der durchgeführten Untersuchung muss diese Einschätzung kritisch hinterfragt werden, da innerhalb der Alzheimer-gruppe bei einem Mittelwert im MMST von 22,2 Punkten mit einer Standardabweichung von 3,3 Punkten im Mittel lediglich 10,65 (Standardabweichung 1,3) von 20, also knapp 50 % der Probleme im TLD-Test, richtig gelöst werden konnten. Dies könnte auf eine klinisch deutlich unterschätzte Sensitivität des TLD in Bezug auf die Detektion exekutiver Defizite, getestet mittels planerischen Problemlösens, hindeuten und würde die Ergebnisse von Lafleche und Albert (1995) bestätigen, die bereits bei einem MMST-Mittelwert von 25,1 signifikante Defizite exekutiver Funktionen nachweisen konnten. Dieser Eindruck wird zudem durch die Tatsache gestützt, dass neun Probanden trotz Werten im MMST zwischen 14 und 26 Punkten zu wenige Probleme lösten (Bodeneffekt) oder den TLD nicht vollständig absolvieren konnten und ausgeschlossen werden mussten (siehe Kapitel 4.1 ‚Stichprobe‘).

Die Gruppe an einer Depression erkrankter Patienten wurde auf die ICD-10-Diagnosen ‚F32 Depressive Episode‘ oder ‚F33 Rezidivierende depressive Störung‘ beschränkt, um eine mögliche Konfundierung entsprechend der Ergebnisse von Borkowska und Rybakowski (2001) zu verhindern. Demnach weisen bipolar depressive Patienten signifikant stärkere Störungen exekutiver Funktionsbereiche auf. Zudem wurden nur stationäre Patienten eingeschlossen, die einheitlich mit modernen Antidepressiva behandelt wurden, um den Befunden von Naismith et al. (2003) und Elliot et al. (1998) Rechnung zu tragen. Sie wiesen in ihren Untersuchungen auf den Einfluss der Behandlungsart (stationär vs. ambulant) und der pharmakologischen Therapie hin. Insgesamt wurde besonderes Augenmerk auf eine einheitliche Depressionsgruppe gelegt, um den kritischen Arbeiten von Hammar und Ardal (2009) sowie Baune et al. (2009) zu begegnen, die die inhomogenen neuropsychologischen Untersuchungsbefunde auf unzureichend differenzierte Kriterien und Untersuchungsgruppen zurückführten. Die Anzahl und Dauer erlittener depressiver Episoden fand keine Berücksichtigung durch die Ein- und Ausschlusskriterien, ist aber nach den Ergebnissen einer Untersuchung von Stordal et al. (2005) relevant für das Ausmaß exekutiver Funktionseinbußen und könnte demnach die hier vorgestellten Ergebnisse beeinflusst haben.

In die Gruppe der an einer Depression erkrankten Patienten wurden nur jene einbezogen, die im BDI einen Summenscore zwischen 11 und 25 erreichten, da zum einen eine ausreichende Symptomatik erwartet werden konnte und zum anderen möglichst wenige motivatorische Probleme bei der Durchführung der langen Testreihe gewünscht waren. Nach

Elliot et al. (1996) und Beblo und Lauterbach (2006) sind die Motivation sowie der Umgang mit Fehlern und Eigen- und Fremderwartungen Faktoren, die kognitive Ressourcen einschränken und die Leistungsfähigkeit reduzieren können. Da die durchgeführte Testreihe über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten bearbeitet wurde und rezidivierende Fehlermitteilungen Bestandteil der Testdurchführung waren, könnten die Ergebnisse trotz Begrenzung mittels Summenscore im BDI dadurch konfundiert sein. Diese Einschätzung wird dadurch bestätigt, dass sieben von 29 initial eingeschlossenen Patienten der Depressionsgruppe aufgrund eines motivatorischen Problems die Testreihe nicht vervollständigten.

Diese motivatorische Problematik, aber auch eine sich über die nicht unwesentliche Untersuchungszeit reduzierende Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit wurden nicht explizit erfasst, könnten aber die Testergebnisse aller Untersuchungsgruppen als Störvariablen beeinflusst haben. Vor allem die äußerst komplexeren Transformationsaufgaben (Fünf- bis Sechs-Zug-Probleme) des TLD als letzte Subtests im Anschluss an die CERAD-Plus-Testbatterie wären besonders anfällig für die dargestellte Problematik. Eine vergleichende Analyse der komplexeren Fünf- und Sechs-Zug-Probleme in Hinblick auf diese Variable wurde nicht durchgeführt. Das Testmanual zum TLD weist bei deutlich jüngeren Gesunden sowie an einer Major Depression leidenden Probanden (im Mittel 45,14 vs. 71,6 Jahre) mit einer geringeren Schulbildung (im Mittel 9,3 vs. 10,9 Jahre) Mittelwerte für Fünf- und Sechs-Zug-Probleme aus (N = 42). Zahlen für an Alzheimer erkrankte Probanden enthält das Manual nicht (Tucha 2004). Demnach lösten gesunde Probanden im Mittel 3,52 Fünf-Zug-Probleme und 3,02 Sechs-Zug-Probleme. An einer Major Depression erkrankte Probanden lösten hingegen 2,98 Fünf-Zug-Probleme und 2,43 Sechs-Zug-Probleme (Tucha 2004). In Relation zu den hier vorgelegten Ergebnissen, die aufgrund des unterschiedlichen Alters sowie der Schulbildung und unklarer Operationalisierung der Major-Depression-Diagnose des Testmanuals nicht zwingend vergleichbar sind, zeigt sich folgendes Bild. Die untersuchten gesunden Probanden lösten trotz höheren Alters und nach Durchführung der CERAD-Plus-Testbatterie 3,9 (vs. 3,52) Fünf-Zug-Probleme und 3,8 (vs. 3,02) Sechs-Zug-Probleme im TLD. Die Patienten, die an einer unipolaren Depression erkrankten, konnten hingegen nur 3,5 (vs. 2,98) Fünf-Zug-Probleme und 2,4 (vs. 2,43) Sechs-Zug-Probleme erfolgreich lösen. Somit lösten, entgegen oben dargestellter Vermutung, die untersuchten Probanden im Mittel mehr komplexe Probleme, wobei genannte Einschränkungen gelten. Eine Beeinträchtigung der Ergebnisse durch reduzierte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit aufgrund der hintereinander geschalteten Testinstrumente im Sinne einer Ermüdung hätte die Lösung weniger Probleme zur Folge haben müssen. Eine Konfundierung in diesem Sinne ist demnach unwahrscheinlich.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist allerdings in Bezug auf den TLD formal durch die in Kapitel 3.3 ‚Durchführung der Untersuchung‘ bereits dargestellte Modifikation der Testanweisung nicht gegeben (siehe dazu auch Anhang 6). Trotz dieser Tatsache ist die vorgenommene Modifikation notwendig. Es empfiehlt sich auch für weitere Untersuchungen mittels TLD, eine Modifikation der Testinstruktionen vorzunehmen, da ansonsten in Einzelfällen die Testabsicht durch die Probanden untergraben werden kann, ohne einen direkten Regelverstoß zu begehen. Somit würde in diesen Fällen eine umfangreiche Bearbeitung und konsekutive Bewertung durch den Untersucher unmöglich, da die Probanden in der Lage wären, die Testabsicht durch Ziehen und Ablegen der Kugeln auf der Grundplatte zu umgehen. Die Testinstruktion (in ihrer originalen Version) verbietet diese ubiquitäre Lösung aller Probleme nicht. Der durchführende Untersucher würde diese Un-

genauigkeit im Bedarfsfall zwar erläutern können, müsste einem insistierenden Probanden aber zustimmen, dass seine Lösung des Problems nicht explizit ausgeschlossen ist. Um eine solche Diskussion zu vermeiden, die bei zunehmenden Defiziten im planerischen Problemlösen unter Umständen häufiger entsteht, ist die dargestellte Modifikation auch in Bezug auf die Führung des Probanden in der Testsituation sinnvoll. In Bezug auf die ebenfalls anhand des TLD untersuchte Gruppe depressiver Patienten ergibt sich aus der Untersuchung von Elliott et al. (1996) die Notwendigkeit, sog. ‚negatives Feedback‘ soweit wie möglich zu vermeiden, um einer reaktiven Erhöhung der Fehlerwahrscheinlichkeit im weiteren Testverlauf entgegenzuwirken. Dies begründet ebenfalls eine inhaltlich konsistente und eindeutige Aufgabenstellung.

Der TLD weist in seinem Manual bildungsspezifische Normtabellen auf, die nach Altersgruppen differenziert die Anzahl der insgesamt gelösten Probleme in einen Prozentrang überführen. Anhand dieses Prozentrangs erfolgt eine Bewertung der Testleistung in Relation zur gesunden Vergleichsstichprobe. Die untersuchte Stichprobe mit ihrem Durchschnittsalter von 72,9 müsste anhand der letzten ausgewiesenen Altersgruppe der unter 65-Jährigen beurteilt werden. Diese letzte Gruppe umfasst allerdings eine zu große Bandbreite an Jahren. Daher wurde entschieden, bei der Untersuchung nicht die erzielten Prozenträge zu vergleichen, sondern das Testitem ‚Insgesamt gelöste Probleme‘. Dies entspricht den Ergebnissen von Brennan et al., die bereits 1997 mittels TVH signifikant unterschiedliche Leistungen exekutiver Funktionen zwischen 65-Jährigen und 75-Jährigen nachwies und damit die Autonomie der Hochbetagten als separate Gruppe unterstrichen. In Anbetracht einer zunehmenden Gruppe hochbetagter Menschen müsste die Normstichprobe in diesem Altersbereich erweitert werden, um einen validen Ergebnisvergleich ermöglichen zu können. Dies könnte zu einer Sensitivitätsverbesserung des Testinstrumentes führen und würde eine Anwendung auch bei hochbetagten Patienten ermöglichen. Diese Annahme wird durch die im Rahmen dieser Untersuchung gemachte Beobachtung gestützt, dass neun Patienten, die Einschlusskriterien der Alzheimergruppe erfüllten und daran gemessen lediglich milde dementielle Symptome aufwiesen, nicht in der Lage waren, ausreichend Probleme im TLD richtig zu lösen, um einen Prozentrang in der Normtabelle zu erreichen. Diese Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen, um eine Konfundierung der Ergebnisse durch etwaige Bodeneffekte zu vermeiden. Einen weiteren Aspekt stellt die Komplexität der höherstufigeren Probleme des TLD dar. Bereits Patienten mit einer mild ausgeprägten Demenz vom Alzheimer-Typ weisen derartig starke Beeinträchtigungen des problemlösenden Denkens auf, dass die komplexeren Fünf- und Sechs-Zug-Probleme des TLD kaum noch gelöst werden können (siehe dazu Tabelle 6). Eine klinische Anwendung dieser ‚schwerwiegenden‘ Probleme ist somit lediglich für gering bis leicht ausgeprägte Formen der Demenz vom Alzheimer-Typ zu bewältigen, was die Verwendung des TLD in Bezug auf diese Komplexitätsstufen bei einem Großteil der stärker betroffenen Patienten weder zweckmäßig noch zielführend erscheinen lässt. Die Anwendung des TLD bei hochbetagten Patienten mit milder bis schwerer Demenz sollte daher kritisch betrachtet werden.

5.2 Diskussion der Stichprobe

Die untersuchte Stichprobe war hinsichtlich Alter und Schulbildung statistisch nicht unterschiedlich, was vergleichbare Ergebnisse erwarten lässt. Auch die Geschlechtsverteilung zwischen den Gruppen zeigte keine signifikante Differenz. Allerdings setzte sich die Gesamtstichprobe aus 18 Männern und 42 Frauen zusammen. Somit waren 70 % der Teilnehmer dieser Studie Frauen. Um einer Verfälschung der Untersuchungsergebnisse entgegenzuwirken, wurden im Rahmen der Auswertung der CERAD-Plus-Testbatterie geschlechtsadjustierte z-Werte verwendet. Die Ergebnisse des TLD weisen laut Manual keine signifikanten Geschlechtsunterschiede auf (Tucha 2004). Auch Sürer (2009) verweist in ihrer Arbeit darauf, dass hinsichtlich Lösungszeiten und der Anzahl insgesamt gelöster Probleme keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bestehen. Somit sollte dieses Ungleichgewicht der Geschlechtsverteilung nicht als Störvariable auf die Ergebnisse eingewirkt haben.

5.3 Diskussion der deskriptiven Statistik

5.3.1 Diskussion der CERAD-Plus-Ergebnisse

Die Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie (siehe Kapitel 4.2.1 ‚Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie‘) weisen deutliche kognitive Defizite der beiden Patientengruppen nach, gemessen mittels semantischer und phonemischer Wortflüssigkeit, MMST, der Gedächtnisleistung und in Bezug auf Wortlisten sowie TMT A. Bezogen auf die exekutiven Funktionsuntersuchungen ist dieses Ergebnis für die Gruppe der Alzheimer-Patienten voraussehbar gewesen und auch bei mild ausgeprägten dementiellen Symptomen durch viele Untersuchungen belegt (Lafleche & Albert 1995, Perry & Hodges 1999, Rainville et al. 2002, Coubard et al. 2011). Für die Gruppe der an einer Depression erkrankten Patienten weist die vorgelegte Untersuchung ebenfalls relevante exekutive Funktionsstörungen nach. Dies ist derzeit trotz wachsender Evidenz kein wissenschaftlicher Konsens, wie in Kapitel 1.4 ‚Exekutivfunktionen bei Depression‘ bereits ausgeführt wurde. Die Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie weisen relevante Defizite bei der semantischen Wortflüssigkeit, dem MMST, dem TMT A sowie der phonemischen Wortflüssigkeit nach. Bei den genannten Testinstrumenten (bis auf den MMST) wurden bereits im Rahmen eines systematischen Reviews von Fossat et al. (2002) Defizite bei unipolar depressiven Probanden festgestellt. Dies entspricht zudem den Ergebnissen von Stordal et al. (2004), die signifikante Defizite in Komponenten exekutiver Funktionen, wie der kognitiven Flexibilität, Inhibition, dem Monitoring sowie im Arbeitsgedächtnis, feststellten. Die Untersuchungsergebnisse bestätigen somit exekutive Funktionsstörungen bei depressiven Probanden. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Grant et al. (2001), Landro et al. (2001) und Vythilingam et al. (2004), die im Rahmen ihrer Untersuchungen keine signifikanten Einschränkungen exekutiver Funktionen bei depressiven Probanden aufzeigen konnten.

Die Ergebnisse der CERAD-Plus-Testbatterie (Tabelle 5) zeigen, dass sich die drei Probandengruppen in allen exekutiven Funktionsuntersuchungen sowie dem MMST als globales Funktionsniveau, bis auf die Division TMT B/A, signifikant unterscheiden. Damit bestätigten sich die Ergebnisse der Studie von Barth et al. (2005), die nachwiesen, dass die CERAD-NP-Testbatterie in der Lage ist, zwischen gesunden, depressiven und an einer Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankten Probanden zu differenzieren. Zudem zeigen diese sowie auch die Ergebnisse von Barth et al. (2005), dass die erzielten

exekutiven Testleistungen depressiver Probanden im Mittel zwischen denen an einer Demenz erkrankten und gesunden Probanden liegen (siehe dazu die beispielhafte grafische Darstellung der CERAD-Plus-Ergebnisse in Abbildung 4).

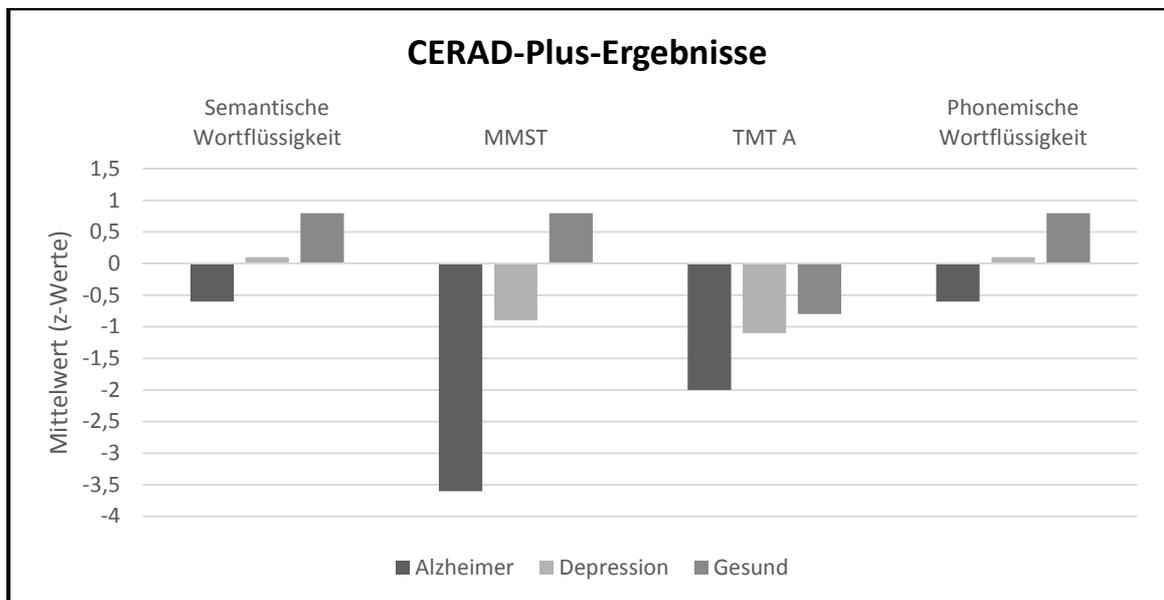


Abb. 4: Darstellung ausgewählter Items der CERAD-Plus-Ergebnisse aller Gruppen

Schlussfolgernd sind exekutive Dysfunktionen bei depressiven Patienten vorhanden und lassen sich zudem anhand exekutiver Funktionsuntersuchungen signifikant von Gesunden und von an Alzheimer erkrankten Patienten differenzieren. Dies bestätigt die in einem Übersichtsartikel von Austin et al. (2001) geschlussfolgerte Aussage, dass es sich bei exekutiven Defiziten depressiver Patienten nicht um Epiphänomene handelt, sondern um eine Störung präfrontaler Funktionssysteme.

5.3.2 Diskussion der TLD-Ergebnisse

Anhand des TLD lassen sich zwei bedeutende Komponenten exekutiver Funktionen – das planerische Problemlösen und die Inhibition – evaluieren. Für die beiden untersuchten Patientengruppen gibt es konsistente Berichte über Einschränkungen dieser Komponenten exekutiver Funktionen (siehe dazu Kapitel 1.3 ‚Exekutivfunktionen bei Demenz vom Alzheimer-Typ‘ und 1.4 ‚Exekutivfunktionen bei Depression‘). Auch diese Untersuchung bestätigt diese Befunde. In allen erhobenen und analysierten Testitems des TLD wiesen die Patienten, die an einer Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankt waren, die geringste Anzahl insgesamt gelöster Probleme auf. Auch differenziert nach Komplexität des Problems verfügten sie über die wenigsten richtigen Lösungen. Die untersuchte durchschnittliche Planungszeit und die Anzahl gemachter Pausen waren bei dieser Patientengruppe ebenfalls am stärksten eingeschränkt. Diese Ausprägung exekutiver Funktionsstörungen bei den untersuchten milden Formen der Demenz vom Alzheimer-Typ untermauert die Hypothesen von Lafleche und Albert (1995) sowie Perry und Hodges (1999), die bereits in äußerst frühen Krankheitsstadien signifikante Störungen des problemlösenden Denkens sowie der Inhibition belegten. Daraus schlossen sie, dass diese beiden Komponenten exekutiver Funktionen mit als erstes und in besonderem Maße im Rahmen der neuropsychologischen Pathologie beeinträchtigt sind und daher von speziellem Interesse sein sollten und sich zur Frühdiagnostik eignen.

Die Gruppe der Probanden, die an einer Depression erkrankt waren, zeigten ebenfalls über alle Testitems des TLD deutliche Einschränkungen des problemlösenden Denkens sowie der Inhibition (siehe Tabelle 6). Wie bereits bei der CERAD-Plus-Testbatterie liegen die Testergebnisse der depressiven Patienten auch im TLD zwischen den Ergebnissen der gesunden Probanden und der Alzheimer-Patienten (siehe Abbildung 5).

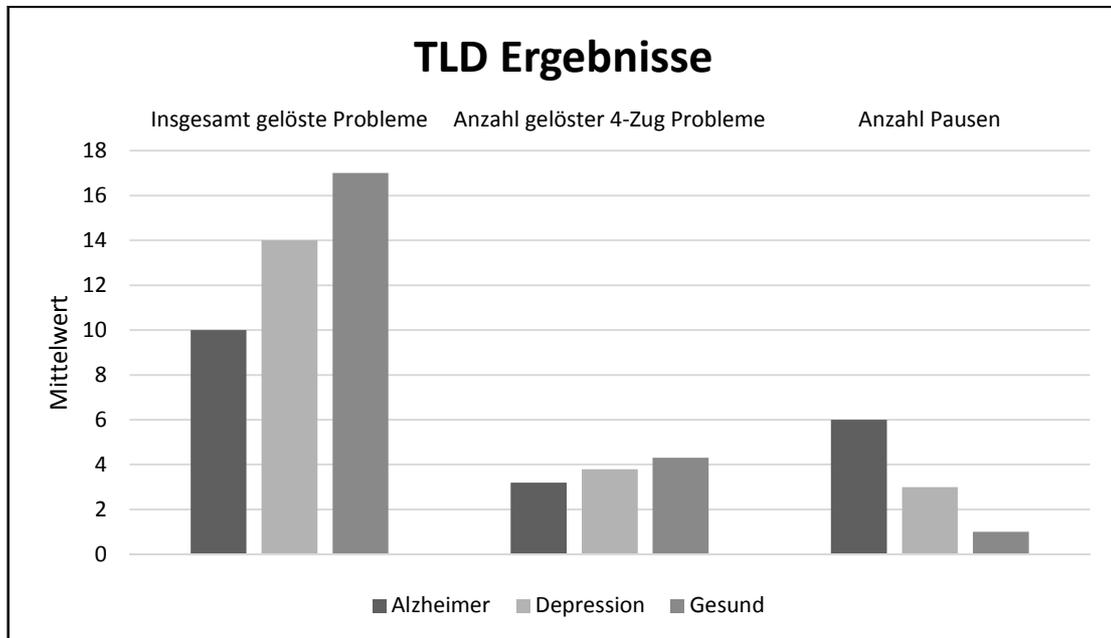


Abb. 5: Darstellung ausgewählter Ergebnisse des TLD aller Gruppen

Zudem wurden zwei im TLD nicht vorgesehene Items untersucht. Der TLD sieht für jede Problemstufe eine separate Registrierung der gemachten Pausen und der Planungszeit vor. Die Anzahl insgesamt gemachter Pausen und die durchschnittliche Planungszeit wurden in Bezug auf Gruppenunterschiede untersucht. Dazu wurden die Ergebnisse über alle Komplexitätsstufen addiert und vergleichend betrachtet.

Dabei wird davon ausgegangen, dass ein Proband mit erhaltener Inhibition, der Aufgabenstellung des TLD folgend, einen Handlungsplan zunächst vollständig entwirft und erst anschließend durchführt. Bei einer gestörten inhibitorischen Komponente exekutiver Funktionen wird ein unvollständiger Handlungsplan initiiert, was aufgrund steigender Komplexität der gestellten Probleme konsekutiv Handlungspausen verursacht, in denen der unvollständige Handlungsplan vervollständigt werden muss.

Es ließ sich nachweisen, dass sich die Anzahl der Pausen bei den verschiedenen Untersuchungsgruppen unterscheidet (siehe Tabelle 6). Demnach machen gesunde Probanden signifikant weniger Pausen bei der Durchführung eines entworfenen Handlungsplans. Patienten mit einer Depression bzw. einer Demenz vom Alzheimer-Typ legen signifikant mehr Pausen nach Initiierung eines Handlungsplanes ein, was auf eine Störung der Inhibition hinweist. Dabei wird postuliert, dass es durch ein inhibitorisches Defizit zur unkontrollierten Handlungsinitiierung im Sinne eines Durchbrechens kognitiver Kontrolle vor umfänglicher Konzeptionalisierung des Handlungsplanes kommt. Störungen der Inhibition als Komponente der Exekutivfunktionen sind für die beiden untersuchten Erkrankungen konsistent beschrieben. So konnten z. B. Henry et al. (2004) für die Demenz sowie Fosset et al. (2002) für die Depression Störungen der Inhibition belegen.

Somit ist dieses Testitem in der Lage, einen möglichen differentialdiagnostischen Aspekt zwischen depressiven und dementen Probanden zu bilden, es kann Störungen inhibitorischer Prozesse darstellen und Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ sowie einer Depression voneinander abgrenzen (siehe Abbildung 4).

Die Untersuchung der durchschnittlichen Planungszeit im TLD konnte zwar signifikante Gruppenunterschiede nachweisen (siehe Tabelle 6), aber aufgrund der großen Standardabweichung sowie der neuropsychologischen Bewertung ist eine klinisch-diagnostische Verwendung dieses Testitems ohne gleichzeitige Betrachtung anderer Items schwierig und muss kritisch diskutiert werden (siehe Abbildung 6).

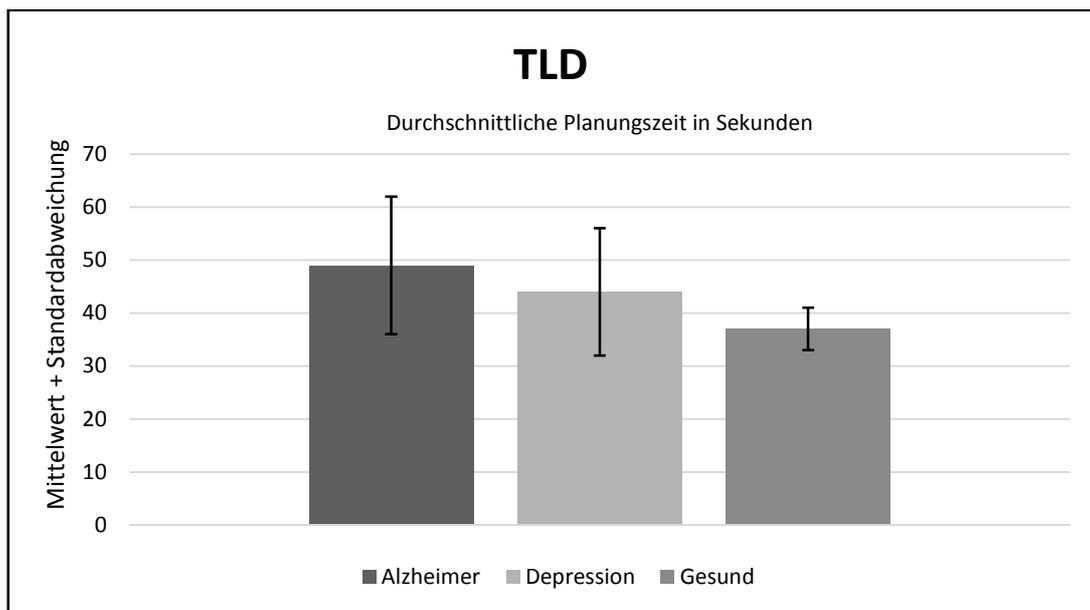


Abb. 6: Darstellung der durchschnittlichen Planungszeit aller Gruppen im TLD

Erfasst wird dabei die Zeit von der Präsentation eines Problems bis zum ersten Zug. Dies führt bei isolierter Betrachtung zu falsch negativen Ergebnissen. So können Probanden mit ausgeprägter Störung inhibitorischer Prozesse zwar normale Planungszeiten aufweisen, beginnen aber einen Lösungsversuch vor vollständiger Planung mit konsekutiv erhöhter Anzahl an Pausen sowie falsch gelösten Problemen.

Die Planungszeit ist abhängig von der vom Probanden verfolgten Planungsstrategie. Die Planungszeit verlängert sich, wenn ein Proband das Problem vollständig durchdenkt, bevor er handelt, um keinen Fehler zu machen. Eine andere Strategie verlagert die Planungszeit zum Teil in die Durchführungsphase unter Inkaufnahme einer höheren Wahrscheinlichkeit für Fehler und Pausen zugunsten einer geringeren Planungszeit. Eine Entscheidung für die eine oder andere Strategie wird durch die offensichtliche Erfassung der Planungszeit durch den Untersucher begünstigt.

Ward und Allport (1997) zeigten auf, dass zwar ein reziproker Zusammenhang zwischen der Planungszeit und der Anzahl gelöster Probleme besteht, wiesen aber darauf hin, dass Planungsprozesse auch während der Durchführung stattfinden und somit zwischen Vorplanung und ‚Online‘-Planung zu unterscheiden ist, da diese andere exekutive Komponenten erfordert.

Insgesamt ist der Prozess des Planens an sich neuropsychologisch unzureichend konzeptualisiert und im Rahmen des TLD ungenügend operationalisiert, um anhand des Parameters Planungszeit valide Aussagen treffen zu können. Dies wird durch die Aussage von

Phillips et al. (2001) untermauert (Zitat Seite 579): „*The nature of planing in the TOL task is therefore questioned*“.

5.4 Diskussion der analytischen Statistik

5.4.1 Korrelation zwischen BDI und Exekutivfunktionen

In Anbetracht der in Kapitel 1.3 und 1.4 dargestellten Untersuchungsergebnisse wäre ein statistischer Zusammenhang zwischen depressiven Symptomen (gemessen mittels BDI) und exekutiven Funktionsuntersuchungen sowohl für die Gruppe der an einer Demenz vom Alzheimer-Typ sowie einer Depression erkrankten Probanden zu erwarten gewesen. Die Ergebnisse der durchgeführten Korrelation konnten für die Gruppe depressiver Probanden, also die Gruppe mit den ausgeprägtesten depressiven Symptomen des Untersuchungskollektivs (gemessen mittels BDI), keinen signifikanten Zusammenhang zu den Ergebnissen der durchgeführten Exekutivfunktionstests nachweisen (siehe dazu Tabelle 9 in Kapitel 4.3.1 ‚Korrelation zwischen BDI und Exekutivfunktionen‘).

Dieses Ergebnis widerspricht den Befunden von Beats et al. (1996), Elliot et al. (1996), Naismith et al. (2003), Stordal et al. (2004) sowie der Metaanalyse von Fossat et al. (2002), die für die gleichen exekutiven Testinstrumente bei ähnlichem Probandenkollektiv signifikante Defizite nachweisen konnten. Neben den bereits in Kapitel 5.1 diskutierten Einflussfaktoren könnten die Befunde entsprechend den kritischen Ergebnisdiskussionen von Stordal et al. (2005), Hammar und Ardal (2009) sowie Basso et al. (1999) konfundiert sein. Demnach ist das Ausmaß exekutiver Funktionsstörungen bei unipolarer Depression abhängig vom intellektuellen Niveau, der Anzahl und dem Zeitraum rezidivierender depressiver Episoden, von methodischen Unterschieden der verschiedenen Studien sowie von der Pharmakotherapie.

Bei den inkludierten Probanden der Depressionsgruppe erfolgte die Erfassung des intellektuellen Niveaus anhand von abgeschlossenen Ausbildungsjahren, was lediglich einen Surrogatparameter darstellt und retrospektiv eventuell unzureichend gewesen sein könnte. Eine Anamnese und Differenzierung bezüglich der Anzahl und des Zeitraumes rezidivierender depressiver Episoden erfolgte nicht. Zudem wurden alle Probanden entsprechend aktueller Leitlinien mit Antidepressiva neuerer Generation behandelt, was nach Elliott (1998) das Ausmaß exekutiver Funktionsstörungen deutlich reduziert und etwaige Defizite auf ein testpsychologisch nicht mehr signifikantes Niveau reduziert haben könnte.

In diesem Zusammenhang überrascht es, dass in der Gruppe an einer Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankten Probanden, die im Rahmen der Einschlusskriterien nur ein äußerst geringes Maß an depressiver Symptomatik aufwiesen, das Ausmaß depressiver Symptome (gemessen mittels BDI) signifikant mit exekutiven Funktionsuntersuchungen korrelierte. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem BDI-Wert und den insgesamt gelösten Problemen im TLD, der semantischen Wortflüssigkeit sowie dem TMT A der Alzheimergruppe nachgewiesen werden (siehe dazu Tabelle 8 in Kapitel 4.3.1 ‚Korrelation zwischen BDI und Exekutivfunktionen‘).

Dies untermauert die Hypothese eines ätiologisch-neurobiologischen Zusammenhangs zwischen kognitiven Defiziten und depressiver Symptomatik bei Alzheimerpatienten (Rapp et al. 2008 & 2011).

5.4.2 Korrelation zwischen MMST und Exekutivfunktionen

Der MMST von Folstein et al. (1975) ist seit mehr als zwanzig Jahren ein klinisch erprobtes, ökonomisches, wissenschaftlich etabliertes sowie einfaches Testinstrument zum globalen Screening auf kognitive Defizite. Es findet vor allem in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Demenzen und im Besonderen der Demenz vom Alzheimer-Typ Anwendung. Aufgrund seines etablierten wissenschaftlichen Status wurde ein möglicher diagnostischer Zusammenhang genereller kognitiver Funktionsstörungen zu differenzierten exekutiven Funktionsuntersuchungen untersucht.

Die in Kapitel 4.3.1 dargestellten Ergebnisse weisen für die Gruppe der depressiven Probanden sowie die Gruppe der gesunden Probanden keine Korrelation zwischen dem MMST und exekutiven Funktionsuntersuchungen nach. Demnach sind die bereits dargestellten exekutiven Defizite depressiver Probanden nicht mittels MMST feststellbar.

Für die Gruppe der Probanden mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ zeigten sich Zusammenhänge zum planerischen Problemlösen und zur kognitiven Flexibilität. Dies verwundert, da keine dieser Komponenten exekutiver Funktionen neuropsychologisch substanziiell im MMST abgebildet werden. Andererseits ist das Anforderungsprofil des MMST auf die Alzheimerdemenz zugeschnitten und die Komplexität sowie der Schwierigkeitsgrad der Testitems bewusst niedrig gewählt, um auch bei schweren neuropsychologischen Störungen noch anwendbar zu sein. Bezugnehmend auf die Untersuchungsbefunde von Salmon et al. (2002), die bereits bei überaus milden Formen der Demenz vom Alzheimer-Typ signifikante Einschränkungen exekutiver Funktionen nachwiesen, ist zu vermuten, dass es sich bei der hier dargestellten Korrelation zwischen MMST und exekutiven Funktionsuntersuchungen um Epiphänomene einer bereits fortgeschrittenen kognitiven Störung multipler Domänen handelt, die bei Alzheimer-Patienten mit signifikant gestörten Exekutivfunktionen einhergehen. Dies gilt in besonderem Maße für das planerische Problemlösen, abgebildet durch die Anzahl insgesamt gelöster Probleme im TLD, dessen Leistungsfähigkeit im Sinne einer Hierarchisierung nach Strauss et al. (2006) sowie Collins und Koechlin (2012) auf der Funktionalität subsidiärer exekutiver Komponenten und anderer kognitiver Domänen wie z. B. dem Gedächtnis basiert.

Die in Tabelle 15 dargestellte hoch signifikante Korrelation zwischen dem MMST und allen durchgeführten exekutiven Funktionsuntersuchungen über alle drei Gruppen (also auch gesunden Probanden) hinweg untermauert diese Vermutung im Umkehrschluss ebenfalls. Der MMST ist zwar in der Lage, ein globales kognitives Defizit zu detektieren, lässt aber trotz aufgezeigter Korrelationen keinen Rückschluss auf exekutive Funktionsstörungen zu. Einschränkungen im MMST können auf defizitäre Exekutivfunktionen oder andere Störungen neurokognitiver Bereiche beruhen, was zu einer differenzierten neuropsychologischen Untersuchung Anlass geben sollte.

5.4.3 Geschlechtsunterschiede

Die in Kapitel 4.3.3 dargestellten Befunde konnten keinen geschlechtsspezifischen Zusammenhang zu untersuchten Exekutivfunktionen, dem MMST sowie zum BDI nachweisen. Geschlechtsunterschiede sind deshalb von besonderem Interesse, da die beiden untersuchten Krankheitsentitäten mit zunehmendem Alter deutlich steigende Prävalenzraten aufweisen, was durch die erhöhte Lebenserwartung von Frauen sowie längere Erkrankungsdauer in der Altersgruppe der über 70-Jährigen zu einer deutlich verschobenen geschlechtsspezifischen Prävalenz und zu heterogenen Untersuchungsgruppen führt. So

entfallen bei der Demenz vom Alzheimer-Typ in dieser Altersgruppe z. B. 70 % aller Krankheitsfälle auf Frauen (European Collaboration on Dementia 2009). Die dargestellten Befunde stehen in Bezug auf Exekutivfunktionen allgemein im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen von Daignegeault et al. (1992) sowie Boone et al. (1993), die geschlechtsspezifische Unterschiede belegen konnten. Auch aktuelle Untersuchungen wiesen signifikante Geschlechtsunterschiede nach. So konnten McCarrey et al. (2016) aufzeigen, dass ältere Frauen in nahezu allen kognitiven Funktionsuntersuchungen bessere Ergebnisse erzielten als Männer sowie altersbedingten Abbauprozessen besser widerstanden.

Hingegen zeigten die Untersuchungen von Oerter und Dreher (1995) sowie Brennan et al. (1997), dass konvergentes Denken im Rahmen von Problemlösungsaufgaben nicht durch das Geschlecht beeinflusst ist, was die dargestellten Ergebnisse in Bezug auf den TLD bestätigt.

Neuere Untersuchungen vermuten indes eine neurobiologische Vulnerabilität von Frauen in Bezug auf die klinische Entwicklung einer Demenz vom Alzheimer-Typ (Koran et al. 2016).

Zusammenfassend sind Geschlechtsunterschiede der multiplen kognitiven Domänen, ihre Veränderung während des Alterungsprozesses sowie im Rahmen pathologischer Prozesse unzureichend wissenschaftlich untersucht, um die Ergebnisse in einen relevanten Kontext stellen zu können.

5.4.4 Varianzanalysen zum TLD

Der TLD wird in der neuropsychologischen Diagnostik zur Evaluierung exekutiver Funktionen im Allgemeinen und des problemlösenden Denkens im Speziellen angewandt. Dabei wird die Fähigkeit, ein dargebotenes neues Problem kognitiv zu lösen, als eine hierarchisch übergeordnete Komponente exekutiver Funktionen verstanden und als problemlösendes Denken operationalisiert. Das problemlösende Denken beruht somit auf subsidiären exekutiven Komponenten wie dem Monitoring, der kognitiven Flexibilität sowie der Inhibition und bedarf zudem anderer kognitiver Domänen wie z. B. dem Gedächtnis. Für die beiden untersuchten Erkrankungen der Demenz vom Alzheimer-Typ und der Depression sind neuropsychologische Defizite in exekutiven Funktionen sowie im problemlösenden Denken beschrieben worden.

Bezugnehmend auf diese Befunde konnte entsprechend der Fragestellung nachgewiesen werden, dass die Anzahl der insgesamt gelösten Probleme im TLD die drei Untersuchungsgruppen hoch signifikant ($p < 0,001$) voneinander unterscheidet (siehe Tabelle 18 sowie Abbildung 7).

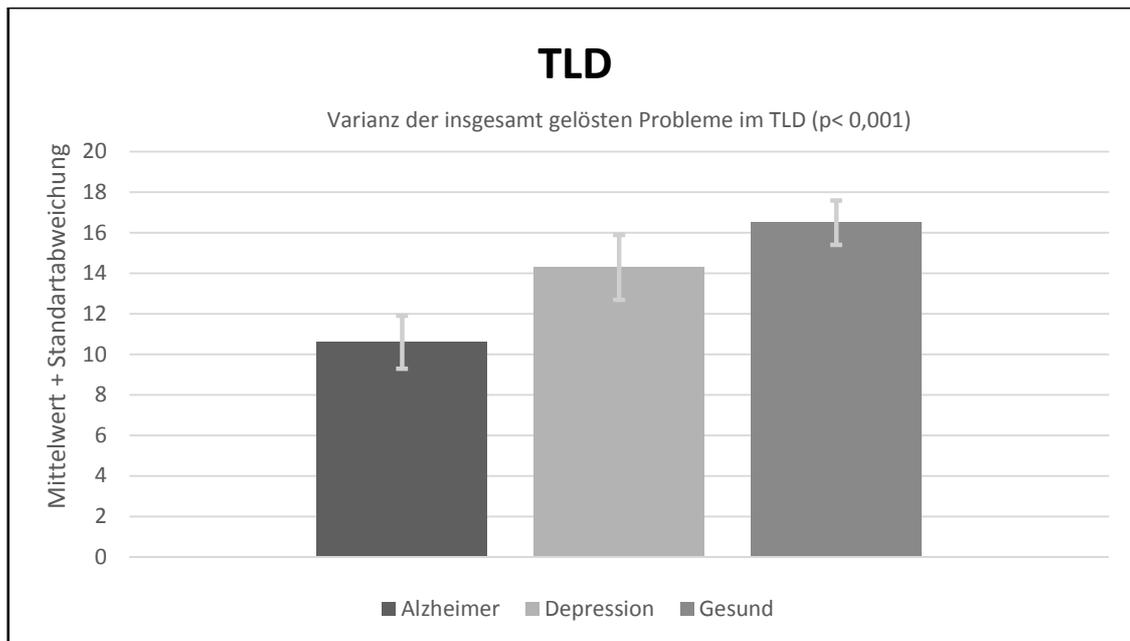


Abb. 7: Darstellung insgesamt gelöster Probleme im TLD

Dabei lösten an einer Depression erkrankte Probanden im TLD im Mittel mehr Probleme richtig als an einer Demenz erkrankte, aber weniger als gesunde Probanden. Das problemlösende Denken ist somit bei depressiven Patienten eingeschränkt, die Defizite sind aber nicht so ausgeprägt wie bei an einer Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankten Probanden. Dies bestätigen die Ergebnisse des systematischen Reviews von Fossat et al. (2002), die für den TLD bei depressiven Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse nachweisen konnten. Die Einschränkungen des problemlösenden Denkens, gemessen anhand der insgesamt gelösten Probleme, sind zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich, was eine klinisch-diagnostische Utilisation ermöglicht.

Dass der TLD in der Lage ist, zwischen gesunden und an einer Alzheimerdemenz erkrankten Probanden zu unterscheiden, ist seit den Arbeiten von Collette et al. (1999) sowie Rainville et al. (2002) belegt. Dass der TLD zudem, anhand der insgesamt gelösten Probleme in der Lage ist, depressive Patienten von an einer Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankten Probanden zu unterscheiden, bedurfte weiterer Befunde. Eine Standardabweichung von im Mittel 1,3 gelösten Problemen zwischen den Gruppen macht zudem deutlich, dass eine relevante Trennschärfe besteht. Dies stellt einen weiteren Befund zu exekutiven Störungen im Allgemeinen und des problemlösenden Denkens im Speziellen bei an einer Depression erkrankten Patienten dar. Dies bestätigt die Ergebnisse der Metaanalyse von Ottwitz et al. (2002) sowie des Reviews von Castaneda et al. (2008) und leistet einen Beitrag zur Forderung von Veiel (1997) nach einer differenzierten Spezifikation des kognitiven Defizites depressiver Patienten.

Zur weiteren Differenzierung des diagnostischen Potentials des TLD in Bezug auf die Unterscheidung gesunder, depressiver sowie dementer Probanden wurden außerdem die einzelnen Komplexitätsstufen der TLD-Probleme auf ihre Diskriminationsfähigkeit untersucht. Dazu wurde die in Kapitel 4.3.4 dargestellte vergleichende Varianzanalyse zu den gelösten Problemen der einzelnen Komplexitätsstufen durchgeführt. Es zeigte sich, dass auf allen Stufen der TLD-Probleme, also selbst auf der leichtesten Stufe, bei der dargebotene Probleme lediglich mittels dreier Züge zu lösen sind, signifikante Gruppenunterschiede bestehen. Diese Aufgaben zeichnen ein ähnliches Bild wie die insgesamt gelösten Probleme. Auf jeder Komplexitätsstufe zeigen Patienten mit einer Demenz vom

Alzheimer-Typ die schlechtesten Ergebnisse. Die Anzahl richtig gelöster Probleme depressiver Patienten nimmt über alle Stufen erneut eine Mittelstellung zwischen gesunden und dementen Probanden ein (siehe dazu Abbildung 8).

Der TLD ist somit in der Lage, über alle Subtests zum problemlösenden Denken signifikant ($p < 0,001$) zwischen gesunden, depressiven und an einer Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankten Probanden zu unterscheiden.

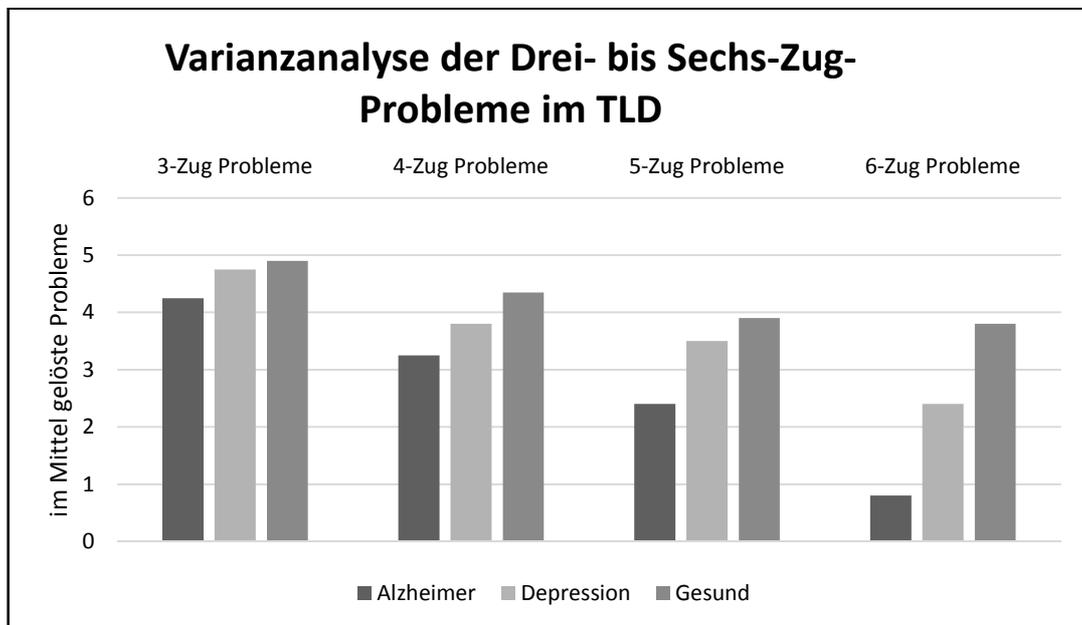


Abb. 8: Darstellung der Varianzanalyse aller Komplexitätsstufen im TLD ($p < 0,001$)

Anhand der obigen Abbildung wird deutlich, dass bei zunehmender Komplexität des Problems und der damit verbundenen planerischen Anforderung vor allem die Gruppe der an einer Alzheimerdemenz erkrankten Probanden deutliche Defizite des problemlösenden Denkens offenbart. Trotz der geringen Symptomausprägung der Demenz vom Alzheimer-Typ, gewährleistet durch die engen Einschlusskriterien, wiesen die untersuchten Probanden ausgeprägte Probleme beim Lösen komplexerer divergenter Aufgabenstellungen auf. Ein Großteil der Probanden dieser Gruppe war nicht in der Lage, auch nur ein einziges Sechs-Zug-Problem zu lösen. Dieses ausgeprägte Defizit im Bereich des planerischen Problemlösens bereits in frühen Stadien der Demenz vom Alzheimer-Typ entspricht, wie bereits dargestellt, den Ergebnissen einer Vielzahl anderer Studien (z. B. Lafleche & Albert 1995, Perry & Hodges 1999). Die Einordnung dieses Befundes ist bezugnehmend auf die Ergebnisse von Hedden und Gabrieli (2004) trotzdem schwierig, da die Defizite durch eine Kombination von ‚normalen‘ altersbedingten kognitiven Defiziten (Durchschnittsalter der Probanden: 74 Jahre) und dem neuropathologischen Verlauf der Demenz vom Alzheimer-Typ begründet sein können. Auch die Entwicklung des Konzeptes vom ‚milden kognitiven Defizit‘ versucht einen Beitrag zur Differenzierung und Konzeptionalisierung dieser in Frage stehenden Abgrenzung vom ‚normalen‘ zum ‚pathologischen‘ kognitiven Defizit zu leisten (Petersen & Negash 2008).

Deutlich wird jedoch das Ausmaß der Defizite des planerischen Problemlösens bei milden Formen der Demenz vom Alzheimer-Typ und die Fähigkeit des TLD, vor allem anhand der komplexeren Sechs-Zug-Probleme und der insgesamt gelösten Probleme diese Gruppe klinisch diagnostisch zu diskriminieren.

Neben dem problemlösenden Denken wurden die drei Gruppen anhand des erstellten Testitems ‚Anzahl gemachter Pausen‘ auf Gruppenunterschiede untersucht. Dies ermöglicht im Rahmen des TLD durch eine Erfassung der inhibitorischen Komponente exekutiver Funktionen die Beurteilung einer weiteren kognitiven Qualität.

Wie in Tabelle 20 dargestellt, ist das im TLD nicht vorgesehene Testitem ‚Anzahl gemachter Pausen‘ in der Lage, Testteilnehmer signifikant anhand der gemachten Pausen zu differenzieren. Die drei Gruppen sind auf $p < 0,001$ Niveau signifikant unterschiedlich. Dabei weisen die drei Untersuchungsgruppen, wie auch beim problemlösenden Denken, die gleiche Staffelung auf. Gesunde Probanden machen während des Tests die wenigsten und Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ die häufigsten Pausen. Das Ausmaß inhibitorischer Defizite liegt somit bei depressiven Patienten zwischen diesen beiden Gruppen (siehe Abbildung 9).

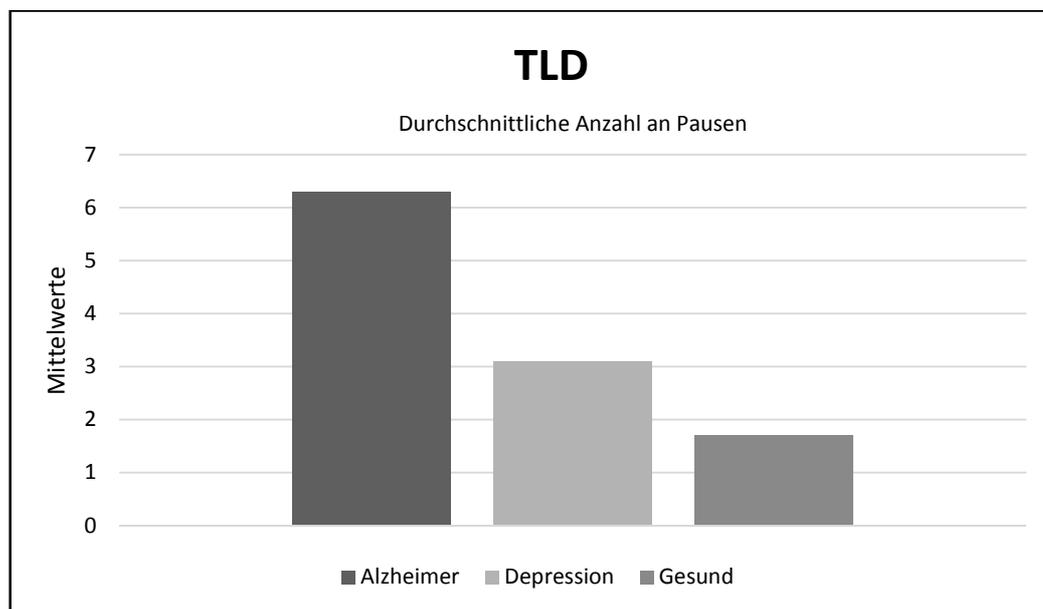


Abb. 9: Darstellung der Anzahl an Pausen im TLD

In Bezug auf die Alzheimerdemenz sind inhibitorische Defizite auch in milden bzw. frühen Stadien wiederholt beschrieben worden (Lafleche & Albert 1995, Collette et al. 1999) und werden durch diese Ergebnisse erneut bestätigt. Für die Depression verdichten sich die Belege für eine Störung der inhibitorischen Komponente exekutiver Funktionen in den letzten Jahren zunehmend, wozu dargestellte Untersuchungsergebnisse nun weitere Belege hinzufügen (Taylor Tavares et al. 2007, Hugdahl et al. 2009, Wagner et al. 2012).

5.4.5 Korrelation zwischen Problemlösen und Exekutivfunktionen

Um die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen problemlösendem Denken und anderen Komponenten exekutiver Funktionen zu untersuchen, wurde die in Kapitel 4.3.6 dargestellte Spearman-Korrelation zwischen den Untersuchungsgruppen durchgeführt. Es zeigte sich, dass lediglich in der Alzheimergruppe eine Korrelation zum TMT A besteht. Alle anderen untersuchten Testitems der CERAD-Plus-Testbatterie und des TLD zeigten in keiner Gruppe eine signifikante Korrelation. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass es sich beim problemlösenden Denken, abgebildet durch das Testitem ‚insgesamt gelöste Probleme‘ des TLD um eine eigenständige kognitive Qualität bzw. Kompo-

nente handelt, die nicht im Zusammenhang zu anderen Exekutivfunktionen steht. Die untersuchten anderen Testverfahren – semantische und phonemische Wortflüssigkeit, TMT A und B sowie die Anzahl gemachter Pausen – auf exekutive Defizite sind neuropsychologisch konzeptionell auf die Testung anderer Komponenten exekutiver Funktionen ausgerichtet. Somit besitzt der TLD als Beispiel für ein Testinstrument zum konvergenten planerischen Problemlösen ein Alleinstellungsmerkmal bei der Evaluation dieser kognitiven Domäne. Die CERAD-Plus-Testbatterie, häufig als Standard zur neuropsychologischen Untersuchung insbesondere bei der Demenz vom Alzheimer-Typ beschrieben (Diehl et al. 2003, Fillenbaum et al. 2008, Ehrensperger 2010) und in verschiedenen Leitlinien empfohlen (z. B. S3-Leitlinie ‚Demenzen‘ der DGPPN und DGN 2015), ist in Bezug auf das planerische Problemlösen blind. Konzeptionell sind die in der CERAD-Plus-Testbatterie verwendeten Testinstrumente zu Exekutivfunktionen auf die exekutiven Komponenten kognitive Flexibilität, Monitoring und Inhibition ausgerichtet. Dies erscheint in Anbetracht des oben dargestellten Ausmaßes planerischer Defizite vor allem bei an Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankten Patienten und deren Bedeutung für die Rehabilitation und soziale Reintegration (Müller et al. 2004) unzureichend.

Bezugnehmend auf die von Collins und Koechlin (2012) vorgenommene Hierarchisierung exekutiver Komponenten, wonach Inhibition, Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität die Grundlage für exekutive Funktionen ‚höherer Ordnung‘ wie des planerischen Problemlösens darstellen, weisen die dargestellten Ergebnisse keinen relevanten Zusammenhang nach. Diesbezüglich wäre anzunehmen, dass bei den dargestellten Defiziten im planerischen Problemlösen als abhängige Komponente vor allem bei den untersuchten Probanden der Alzheimergruppe eine deutliche Korrelation zu exekutiven Funktionsuntersuchungen ‚niedriger Ordnung‘ (semantische und phonemische Wortflüssigkeit, TMT A und B sowie Anzahl gemachter Pausen) nachweisbar sein müsste. Da dies nicht feststellbar ist, scheint der dargestellte Zusammenhang von Collins und Koechlin (2012) anderer Natur zu sein.

6. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit bestätigt die bisherigen Befunde zu Defiziten neurokognitiver sowie exekutiver Funktionen depressiver und an Demenz vom Alzheimer-Typ erkrankter Patienten. Die Ergebnisse zeichnen ein für beide Erkrankungen äußerst ähnliches Defizitprofil mit Störungen der kognitiven Flexibilität, dem Monitoring und der Sprache sowie des problemlösenden Denkens und der Inhibition. Es konnte dargestellt werden, dass relevante Störungen des problemlösenden Denkens sowie der Inhibition bei den untersuchten depressiven und dementen Probanden bestehen und sich diese exekutiven Defizite zudem qualitativ voneinander unterscheiden. Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ weisen im Vergleich zu depressiven Patienten signifikant stärker ausgeprägte Einschränkungen der Exekutivfunktionen auf. Diese Defizite sind nach den erhobenen Ergebnissen geschlechtsunabhängig. Für die Gruppe depressiver Patienten konnte zudem kein Zusammenhang zwischen der Ausprägung depressiver Symptome und den gefundenen Exekutivfunktionsstörungen ermittelt werden, was in Anbetracht geltender ätiopathologischer Vorstellung verwundert. Im Gegensatz dazu zeigten exekutive Defizite bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ einen deutlichen Zusammenhang. Die Untersuchungsgruppen lassen sich anhand der Ergebnisse des TLD durch ihre signifikanten Defizite und Gruppenunterschiede in Bezug auf das planerische Problemlösen sowie die Inhibition voneinander abgrenzen. Der TLD ist somit in der Lage, diese Komponenten exekutiver Funktionen bei depressiven und an Alzheimerdemenz erkrankten Probanden zu evaluieren und sie anhand ihrer Ergebnisse zu differenzieren. Dabei ist der TLD geeignet, selbst in frühen Erkrankungsstadien der Demenz vom Alzheimer-Typ bei noch normalen MMST und nur gering eingeschränkten CERAD-Plus-Ergebnissen bereits relevante exekutive Funktionsstörungen nachzuweisen.

Es wird deutlich, dass sich vor allem die Testitems ‚Anzahl insgesamt gelöster Probleme‘, ‚Anzahl gelöster Sechs-Zug Probleme‘ und das neu erstellte Item ‚Anzahl an Pausen‘ des TLD eignen, um im klinischen Rahmen eine diagnostische Differenzierung zwischen Depression und Demenz zu ermöglichen. Die komplexeren Vier- bis Sechs-Zug-Probleme führen bereits bei mild ausgeprägten Störungen des planerischen Problemlösens oder anderer Exekutivfunktionen zu relevanten Bodeneffekten. Dies schränkt die Anwendbarkeit des TLD vor allem in Bezug auf Patienten mit milder bis schwerer Demenz deutlich ein bzw. macht eine bewertbare Testung unmöglich. Die Probleme niedriger Komplexitätsstufen des TLD sind zwar ebenfalls zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich, weisen aber niedrige Effektstärken auf, was eine sichere Differenzierung unter klinischen Bedingungen vor allem in Abgrenzung von ‚normalen‘ altersbedingten kognitiven Defiziten bzw. dem Konzept des MCI erschwert. Auch die Planungszeit ist signifikant unterschiedlich, aber aufgrund konzeptioneller und definitorischer Probleme klinisch-diagnostisch ungeeignet. Die Untersuchungsergebnisse machen deutlich, dass weder der klinisch weit verbreitete MMST als globaler Screening-Test noch die überaus ausführliche CERAD-Plus-Testbatterie geeignet zu sein scheinen, die exekutive Komponente des planerischen Problemlösens suffizient zu erfassen. Zusammenfassend haben die dargestellten Befunde die besondere klinische Bedeutung gezielter exekutiver Funktionsuntersuchungen bei der differentialdiagnostischen Beurteilung von Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer Depression aufgezeigt. In diesem Zusammenhang ist der TLD aufgrund seiner Sensitivität in Bezug auf die besonders alltagsrelevanten Defizite des planerischen Problemlösens sowie in frühen Krankheitsphasen von Bedeutung. Eine klinische Durchführung auch im Anschluss an eine große Testbatterie wie dem CERAD-Plus-Test ist zumutbar, mit nur geringem Mehraufwand verbunden und liefert diagnostisch sowie therapeutisch relevante Zusatzinformationen.

7. Literaturverzeichnis

Airaksinen E., Larsson M., Lundberg I., Forsell Y, (2004) Cognitiv Functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, (34) 83-91.

Alexopoulos G.S., (2006) The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biological Psychiatry*, (60) 1304-1305.

Alvarez J.A., Emory E., (2006) Executive Funktion and Frontal Lobes: A meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, (16) 17-42.

Anderson M.C., Levy B., (2009) Suppressing unwanted memories. *Current Directions in Psychological Science*, (18) 189-194.

Aschenberger S., Tucha O., Lange K.W., (2000) Der Regensburger Wortflüssigkeitstest. Göttingen: Hogrefe.

Austin M.P., Mitchell P., Goodwin G.M., (2001) Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, (178) 200-206.

Baak H., Baak E., (1996) Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, (165) 3-12.

Baddeley A.D., Bressi S., Della Sala S., Logie R., Spinnler H., (1991) The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*, (114) 2521-2542.

Baddeley A.D., Chincotta D., Adlam A., (2001) Working memory and the control of action: evidence from task switching. *Journal of Experimental Psychology in General*, (130) 641-657.

Baddeley A.D., Hitch G, (1974) Working memory. In G.A. Bower (Ed.) Recent advances in motivation and learning. New York: Academic Press. Vol.8: 47-90.

Baddeley A.D., Logie R., Bressi S. et al., (1986) Dementia and working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, (38) 603-618.

Baddeley A.D., Wilson B., (1988) Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, (7) 212-230.

Baddeley A.D., (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, (4) 417-423.

Badgaiyan R.D., (2000) Executive control, willed actions, and nonconscious processing. *Human Brain Mapping*, (9) 38-41.

Barkley R.A., (2012) Executive functions. What they are, how they work, and why they evolved. New York: Guilford Press.

- Barnes M.E., Gozal D., Molfese D.L., (2012) Attention in children with obstructive sleep apnoea: an event-related potentials study. *Sleep Medicine* (13) 368-377.
- Barr A., Brand J., (1996) Word-list generation deficits in dementia. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, (18) 810-822.
- Barth S., Schönknecht P., Pantel J., Schröder J., (2005) Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, (73) 1-9.
- Basso M.R., Bornstein R.A., (1999) Relativ memory deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task. *Neuropsychology*, (13) 557-563.
- Beats B.C., Sahakian B.J., Levy R., (1996) Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, (26) 591-603.
- Bebert L.E., Scherr P.A., McCann J.J., Beckett L.A., Evans D.A., (2001) Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for woman than for men? *American Journal of Epidemiology*, (53) 132-136.
- Beblo T., Baumann B., Bogerts B., Wallesch C.W., Herrmann M., (1999) Neuropsychological correlates of major depression: A short term follow up. *Cognitiv Neuropsychiatry*, (4) 333-341.
- Beblo T., Herrmann M., (2000) Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* (68) 1-11.
- Beblo T., Lautenbacher S., (2006) Neuropsychologie der Depression. In: *Fortschritte der Neuropsychologie*. Band 6, Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Beck A.T., Steer R.A., Garbin M.G., (1988) Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, (8) 77-100.
- Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al., (1961) An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, (4) 561-571.
- Belbo T., (2002) Die Relevanz neuropsychologischer Untersuchungen bei Depression im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, (35) 111-117.
- Berchtold N.C., Cotman C.W., (1998) Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s. *Neurobiology of Aging*, (19) 173-189.
- Betsch T., Funke J., Plessner H., (2011) *Denken-Urteilen, Entscheiden, Problemlösen*. Heidelberg: Springer, 138-159.
- Bhutani G.E., Montaldi D., Brooks D.N., McCulloch J., (1992) A neuropsychological investigation into frontal lobe involvement in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, (6) 211-224.

- Bickel H., (2001) Dementia in advanced age: estimating incidence and health care costs. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, (34) 108-115.
- Bickel H., (2000) Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany. *Gesundheitswesen*, (62) 211-218.
- Bickel H., (2012) Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: Wallesch C.W. und Förstl H. (Hrsg.), *Demenzen (Referenz-Reihe Neurologie)*, 2. Aufl Stuttgart, Thieme, 18-35.
- Bickel H., (2002) Stand der Epidemiologie. In: Hauller J.F., Kurz A., Hrsg. *Weißbuch Demenz. Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland*. Stuttgart: Thieme, 10-14.
- Binetti G., Magni E., Padovani A., Cappa S.F., Bianchetti A., Trabucchi M., (1996) Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 60: 91-93.
- Boller F., Forbes M.M., (1998) History of dementia and dementia in history: an overview. *Journal of the neurological Science*, (158) 125-133.
- Boone K.B., Ghaffarin S., Lesser I.M., (1993) Wisconsin Card Sorting Test performance in healthy, older adults. Relationship to age, sex, education an IQ. *Journal of Clinical Psychology*, (49) 54-60.
- Borkowska A., Rybakowski J.K., (2001) Neuropsychological frontal lobe test indicates that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders*, (3) 88-94.
- Brennan M., Welsh M.C., Fisher C.B., (1997) Aging and executive function skills: an examination of a community-dwelling older adult population. *Perceptual and Motor Skills*, (84) 1187-1197.
- Bunge S.A., Dudukovic N.M., Thomason M.E., Vaidya C.J., Gabrieli J.D.E., (2002) Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children from fMRI. *Neuron*, (33) 301-311.
- Castaneda A.N., Yuulio-Henriksson A., Marttunen M., Suvisaari J., Lönnquist J.A., (2008) A review on cognitive impairments in depressive and anxiety adults. *Journal of Affective Disorders*, (106) 1-27.
- Castilla-Puentes R.C., Habeych M.E., (2010) Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Alzheimer's and Dementia*, (6) 63-69.
- Chaddock L., Hillman C.H., Buck S.M., Cohen N.J., (2011) Aerobic fitness and executive control of relational memory in preadolescent children. *Medicine & Science in Sport & Exercise*, (43) 344-349.
- Christensen H., Griffiths K., Mackinnon A., Jacomb P., (1992) A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society* (3) 631-651.

Cohen J.R., Berkman E.T., Lieberman M.D., (2012) Ventrolateral PFC as a self-control muscle and how to use it without trying. *Frontal Lobe Function*. Oxford: in press.

Collette F., Van der Linden M., Salmon E., (1999) Exekutiv Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Cortex*, (35) 57-72.

Dagher A., Owen A.M., Boecker H., Brooks D.J., (1999) Mapping the network for planning: A correlation PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, (122) 1973-1987.

Dagher A., Owen A.M., Boecker H., Brooks D.J., (2001) The role of the striatum and hippocampus in planning: A PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*, (124) 1020-1032.

Dagneault G., Braun C.M., Whitaker H.A., (1992) Early effects of normal aging on perseverative and non-perserverative prefrontal measures. *Developmental Psychology*, (8) 99-114.

Davis D.G., Schmitt F.A. et al., (1999) Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. (58) 376-88.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) in Kooperation der Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), (2015): S3-Leitlinie „Demenzen“ Im Internet abrufbar unter: https://www.dgppn.de/fileadmin/user...leitlinien/REV_S3-leitlinie-demenzen.pdf (zitiert am 02.04.2016).

Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. (2003) In: Sass H., Wittchen (Hrsg.) Göttingen: Hogrefe.

Diamond A., (2013) Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, (64) 135-168.

Diehl A., Staehelin H.B., Wiltfang J., Hampel H., Calabrese P., Monsch A.U. et al., (2003) Erkennung und Behandlung der Demenz in den deutschsprachigen Memory-kliniken: Empfehlung für die Praxis. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, (36) 189-196.

Dierckx E., Engelborghs S., De Raedt R., De Deyn P.P., Ponjaert-Kristoffersen I., (2007) Mild cognitive impairment: what's in a name? *Gerontology*, (53) 28-35.

Dimond Fitzgerald K., Perkins S.C., Angstadt M., Johnson T., Stern E.R., Welsh R.C., Stephan F., Taylor S.F., (2010) The development of performance-monitoring function in the posterior medial frontal cortex. *Neuroimage*, (49) 3463-3473.

Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. et al., (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, (8) 734-746.

Duncan J., Emslie H., Williams P., Johnson R., Freer C., (1996) Intelligence and the frontal lobe: The organisation of goal directed behavior. *Cognitive Psychology*, (30) 257-303.

Duncker K. (1966) Zur Psychologie des produktiven Denkens. Berlin: Julius Springer.

Ebmeier K.P., Donaghey C., Steele J.D., (2006) Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, (367) 153-167.

Egeland J., Sundet K., Rund B.R., Asbjornsen A., Hugdahl K., Landro N.I., Lund A., Roness A., Stordal K.I., (2003) Sensitivity and specificity of memory dysfunction in schizophrenia: a comparison with major depression. *American Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, (25) 73-93.

Ehrensperger M.M., Berres M., Taylor K., Monsch A.U., (2010) Early detection of Alzheimer's disease with a total score of the German CERAD. *Journal of the international Neuropsychological Society*, (16) 910-920.

Elliott R., Sahakian B.J., McKay A.P., Herrod J.J., Robbins T.W., Paykel E.S., (1996) Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, (26) 975-989.

Elliott R., (2003) Executive Functions and their disorders. *British Medical Bulletin*, (65) 49-59.

Elliott R., (1998) The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*, (2) 447-454.

Eslinger P.J., Grattan L.M., (1993) Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of Human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, (31) 17-28.

Eslinger P.J., (1996) Conceptualize, describing, and measuring components of executive function. A summery. In: G.P. Lyons & N.A. Krasnegor (Eds.): Attention, memory and executive function. Baltimore: Paul Brooks.

European Collaboration on Dementia. (2009). Im Internet abrufbar unter: <http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe> (zitiert am 02.04.2015).

Fernandez-Duque D., Baird J.A., Posner M.I., (2000) Executive Attention and Metacognitive Regulation. *Consciousness and Cognition*, (9) 288-307.

Ferrer E., Shaywitz B.A., Holahan J.M., Marchione K.E., Shaywitz S.E., (2009) Uncoupling of reading an IQ over time: empirical evidence for a definition of dyslexia. *Psychological Science*, (21) 93-101.

Ferri C.P., Prince M., Brayne C., et al., (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, (366) 2112-2117.

Ferrier I.N., Stanton B.R., Kelly T.P., Scott J., (1999) Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, (175) 246-251.

Fillenbaum G., van Belle G., Morris J.C., Mohs R.C., Mirra S.S., Davids P.C., Tariot P.N., Silverman J.M., Clark C.M., Welsh-Bohmer K.A., Heyman A., (2008) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimer's & Dementia* (4) 96-109.

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., (1978) Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). *Journal of Psychiatric Research*, (12) 189-198.

Fossati P., Ergis A.M., Allilaire J.F., (2002) Executiv function in unipolar depression: a review. *Encephale*, (28) 97-107.

Fratiglioni L., von Strauss E., Qiu C., (2004) Epidemiology of the dementias of old age. In: Jacoby R., Dening T., Thomas A., Oppenheimer C.: *The Oxford Textbook of Old Age Psychiatry*. London: Oxford University Press.

Friedman A.S., (1964) Minimal Effects of Severe Depression on Cognitive Funktioning. *Journal of Abnormal Psychology*, (69) 237-243.

Fristoe N.M., Salthouse T.A., Woodard J.L., (1997) Examination of age-related deficits on the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychology*, (11) 428-436.

Funke J., (2003) *Problemlösendes Denken*. Stuttgart: Kohlhammer.

Gasser T., Maetzler W., (2012) Molekulargenetik und Neurobiologie neurodegenerativer Demenzen. In: Wallesch C.W. und Förstl H. (Hrsg.): *Demenzen (RRN Referenz-Reihe-Neurologie*. (2. Aufl.) Stuttgart: Thieme: 36-51.

Gazzaley A., D'Esposito M., (2007) Top-down modulation and normal aging. *Annals of the New York Academy of Science*, (1097) 67-83.

Gioia G.A., Isquith P.K., Guy S.C., Kenworthy L., (2000) Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychology*, (6) 235-238.

Goel V., Grafman J., Tajik J., Sheldon G., Danto D., (1997) A study of the performance of patients with frontal lobe lesions in a financial planning task. *Brain*, (120) 1805-1822.

Goldstein K., (1994) The mental changes due to frontal lobe damage. *The Journal of Psychology*, (17) 187-208.

Grady C.L., Haxby L.V., Horwitz B., Sundaram M., Berg G., Schapiro M. et al., (1988) Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer's type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, (10) 576-596.

Grant D.A., Berg E.A., (1948) A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, (38) 404-411.

- Grant M., Thase M.E., Sweeney J.A., (2001) Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry*, (50) 35-39.
- Graves J.O. (2007) Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*, (12) 1079-1088.
- Green R.C., Cupples L.A., Kurz A. et al., (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of Neurology*, (60) 753-759.
- Grigsby J., Kaye K., Robbins L.J., (1995) Behavioral disturbance and impairment of executive functions among the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, (21) 167-177.
- Hammar A., (2003) Automatic and effortful information processing in unipolar major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, (44) 409-413.
- Hautzinger M., (1991) Das Beck Depressioninventar (BDI) in der Klinik. *Nervenarzt*, (62) 689-696.
- Hedden T., Gabrieli J.D.E., (2004) Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews*, (5) 87-97.
- Henry J.D., Crawford J.R., Phillips L.H., (2004) Verbal performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, (42) 1212-1222.
- Hirt E.R., Devers E.E., McCrea S.M., (2008) I want to be creative: exploring the role of hedonic contingency theory in the positive mood-cognitive flexibility link. *Journal of Personality and Social Psychology*, (94) 214-230.
- Holsboer F., (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, (23) 477-501.
- Hugdahl K., Westerhausen R., Alho K., Medvedev S., Laine M., Hämäläinen H., (2009) Attention and cognitive control: unfolding the dichotic listening story. *Scandinavian Journal of Psychology*, (50) 11-22.
- Jahn T., (2010) Neuropsychologie der Demenz. In: Lauterbach S., Gauggel S., Hrsg. Neuropsychologie psychischer Störungen. 2. Aufl. Berlin: Springer: 347-381.
- Jonides J., Lacey S.C., Nee D.E., (2005) Processes of working memory in mind and brain. *Current Directions in Psychological Science*, (14) 2-5.
- Jorm A.F., Jolly D., (1998) The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology*, (51) 728-733.
- Kaplan E., Goodglass H., Weintraub S., (1983) Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Karl A.V., (1962) Senescent forgetfulness: Benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, (86) 257-260.

Karnath H.O., Wallesch C.W., Zimmermann P., (1991) Mental planning and anticipatory processes with acute and chronic frontal lobe lesions: a comparison of maze performance in routine and non-routine situations. *Neuropsychologia*, (29) 271-290.

Karnath H.O., (1991) Zur Funktion des präfrontalen Cortex bei mentalen Planungsprozessen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, (2) 14-28.

Katzman R., Lasker B., Bernstein N., (1988) Advances in the diagnosis of dementia: accuracy of diagnosis and consequences of misdiagnosis of disorders causing dementia. In: Terry RD, editor. *Aging and the brain*. New York: Raven Press: 17-62.

Kessing L.V., Andersen P.K., (2004) Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, (75) 1662-1666.

Kessler J., Kalbe E., (2000) Gerontopsychologie – Grundlagen und Pathologie. In: Sturm W., Hermann M., Wallesch C.W. Hrsg. *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Lisse: Swets & Zeitlinger: 648-662.

Kircher T.T.J., Brammer M.J., Levelt W.J., Bartels M., McGuire P.K.; (2004) Pausing for thought: activation of left temporal cortex during pauses in speech. *Neuroimage*, (21) 84-90.

Kopp B., Tabeing S., Moschner C., Wesel K., (2008) Kognitive Hirnleistungen des präfrontalen Kortex. *Nervenarzt*, (79) 143-152.

Koran M.E., Wagener M., Hohman T.J., (2016) Alzheimer's Neuroimaging Initiative. Sex differences in the association between AD biomarkers and cognitive decline. *Brain Imaging and Behavior*, 03.02.2016 [Epub ahead of print].

Kreutzer J., Sander A.M., Witol A.D., (1999) Das unterstützte Beschäftigungsmodell: Berufliche Reintegration nach traumatischer Hirnschädigung. In: Frommelt P., Grotzbach H., (Hrsg.). *Neurorehabilitation*. Berlin: Blackwell Wissenschaftsverlag: 609-622.

Krug E.G., Dahlberg L.L., Mercy J.A. et al., (2002) *World report on violence and health*. Genf: World Health Organization.

Lafleche G., Albert M.S., (1995) Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, (9) 313-320.

Lampe K.I., Sitskooren M.M., Heeren T.J., (2004) Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Research*, (125) 73-79.

Landro N.I., Stiles T.C., Sletvold H., (2001) Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, (14) 233-240.

Lange K.W., Sahakian B.J., Quinn N.P., Marsden C.D., Robbins T.W., (1995) Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia

of Alzheimer type matched for degree of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, (58) 598-606.

Larson E.B., Yaffe K., Langa K.M., (2013) New insights into the Dementia Epidemic. *New England Journal of Medicine*, (369) 2275-2277.

Lawson R.W., Singal B.M., (2003) Do Depressive Symptoms Increase the Risk for the Onset of Coronary Disease? A Systematic Quantitative Review. *Psychosomatic Medicine*, (65) 201-210.

Lazeron R.H., Rombouts S.A., Machielsen W.C., Scheltens P., Witter M.P., Uylings H.B., Barkhof F., (2000) Visualizing brain activation during planning: The Tower of London test adapted for functional MR imaging. *American Journal of Neuroradiology*, (21) 1407-1414.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2008); 4. überarbeitete Auflage, Diagnostik und Therapie von Exekutiven Dysfunktionen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Levine B., Stuss D.T., Milberg W.P., (1995) Concept generation: Validation of a test of executive function in a normal aging population. *Journal of Clinical and Experimental Psychology*, (17) 740-758.

Lezak M.D., (2004) Neuropsychological assesment (4.Ed.). New York: Oxford University Press.

Liston C., McEwen B.S., Casey B.J., (2009) Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (106) 912-917.

Lobo A., Launer L.J., Fratiglion L. et al., (2000) Prevalence of dementia and major subtype in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, (54) 4-9.

Lochwood K.A., Alexopoulos G.S., Kakuma T., van Gorp W.G., (2000) Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, (8) 201-208.

Lockwood K.A., Alexopoulos G.S., Gorp W.G., (2002) Executive dysfunction in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, (159) 1119-1126.

Logan G.D., (2000) Executive processing. *Psychological Research*, (63) 211.

Lürer G., Spada H., (1992) Denken und Problemlösen. In: Spada H. (Hrsg.) Allgemeine Psychologie (2. Aufl.) Bern: Huber: 189-280.

MacLeod C.M., Dodd M.D., Sheard E.D., Wilson D.E., Bibi U., (2003) In opposition to inhibition. *Psychology of Learning and Motivation*, (43) 163-214.

Macmillan M., (2000) An odd kind of fame: Stories of Phineas Gage. Cambridge: The MIT Press.

Madden J.J., Luhan J.A., Kaplan L., Manfredi H.M., (1953) Nondementing psychoses in older person. *Journal of the American Medical Association*, (150) 1567-1572.

Mahendra B., (1987) *Dementia a Survey of the Syndrome of Dementia*. Lancaster: MTP Press Limited.

Matthes von Cramon G., von Cramon D.Y., (2000) Störungen exekutiver Funktionen. In: Sturm W., Hermann M., Wallesch C.W. (Hrsg.) *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie*. Lisse: Swets & Zeitlinger: 392-410.

Matthes von Cramon G., (2006) Exekutive Dysfunktion. In: Karnath H.O., Hartje W., Ziegler W., (Hrsg.) *Kognitive Neurologie*: Stuttgart: Thieme.

McCarrey A.C., An Y., Kitner-Triolo M.H., Ferrucci L., Resnick S.M., (2016) Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychology and Aging*, (31) 166-175.

McKhann G., Drachman D., Folstein M., (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, (34) 939-944.

McKhann G.M., Knopman D.S. et al., (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, (7) 263–269.

McMenemey W., (1963) The dementias and the progressive disease of the basal ganglia. In: Greenfield J., Blackwood W., McMenemey W. et al.,: *Greenfield's Neuropathologie*. London: Productivity Press: 520-546.

Miller W.R., (1975) Psychological deficit in depression. *Psychological Bulletin*, (82) 238-260.

Mishkin M., Pribram K.H., (1955) Analysis of the effects of frontal lesions in monkeys: Variations of delayed alternations. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, (48) 492–495.

Miyake A., Friedman N., Emerson M., Witzki A., Howerter A., (2000) The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, (41) 49-100.

Montag C., Weber B., Fliessbach K. et al., (2009) The BDNF Val66Met polymorphism in healthy humans: Incremental support for a genetic risk factor for depression. *Psychological Medicine*, (1) 1-9.

Morris J.C., Heyman A., Mohs R.C., Hughes J.P., van Belle G., Fillenbaum G. et al., (1989) Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, (39) 1159-1165.

- Morrison R.L., Katz I.R., (1989) Drug-related cognitive impairment: current progress and recurrent problems. *Annual Review of Gerontology and Geriatrics*, (9) 232-79.
- Müller A. et al., (2011) Funktionelle Gehirnsysteme. In: Müller A., Candrian G., Kropotov J. ADHS Neurodiagnostik in der Praxis. Berlin Heidelberg: Springer.
- Müller S.V., Hildebrandt H., Münte T.F., (2004) Kognitive Therapie bei Störungen der Exekutivfunktionen – Ein Therapiemanual. Göttingen: Hogrefe.
- Müller S.V., Münte T.F., (2008) Dysexekutives Syndrom. In: Hermann M., Gauggel S., (Hrsg.). Handbuch der Biologie und Neuropsychologie. Göttingen: Hogrefe: 494-503.
- Müller S.V., Münte T.F., (2009) Störungen von Exekutivfunktionen. In: Sturm W., Herrmann M., Münte T.F. Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Heidelberg: Spektrum.
- Naismith S.L., Hickie I.B., Turner K., Little C.L., Winter V., Ward P.B., Wilhelm K., Mitchell P., Parker G., (2003) Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, (25) 866-877.
- Nelson H.E., (1976) A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, (12) 313-324.
- Norman W., Shallice T., (1986) Attention to action. In: Davidson R.J., Schwartz G.E., Shapiro D. Consciousness and self regulation: Advances in research and theory. New York: Plenum: 1-18.
- Oerter R., Dreher M., (1995) Entwicklung des Problemlösens. In: Oerter R. & Montada L. (Hrsg.) Entwicklungspsychologie. 3. Auflage. Weinheim: Psychologie Verlagsunion: 561-621.
- Ottowitz W.E., Dougherty D., Savage C.R., (2002) The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorders. Implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, (10) 86-99.
- Perry R.J., Hodges J.R., (1999) Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, (122) 383-404.
- Petersen R.C., Negash S., (2008) Mild cognitive impairment: An overview. *CNS Spectrums: The International Journal of Neuropsychiatric Medicine*: (13) 45-53.
- Phillips L.H., Wynn V.E., McPherson S., Gilhooly K.J., (2001) Mental planning and the Tower of London task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, (54) 579-97.
- Posner M.I., Digirolamo G.J., (1998) Executive attention: conflict, target detection and cognitive control. In: Parasuraman R. (Ed.). *The Attentive Brain*. Cambridge: The MIT Press: 401-423.
- Qiu C., De Ronchi D., Fratiglioni L., (2007) The epidemiology of the dementias: an update. *Review Current Opinion in Psychiatry*, (20) 380-385.

- Rapp M.A., Schnaider-Beeri M., Purohit D.P. et al., (2008) Increase neurofibrillary tangles in Patients with Alzheimer's disease with comorbid depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, (16) 168-174.
- Reid W., Broe G., Creasey H., Grayson D., McCusker E., Bennett H. et al., (1996) Age of onset and pattern of neuropsychological impairment in mild early-stage Alzheimer's disease: A study of a community based population. *Archives of Neurology*, (53) 1056-1061.
- Reitan R.M. (1958) Validity of the Trailmaking Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, (8) 271-276.
- Repova G., Baddeley A., (2006) The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, (139) 5-21.
- Reppermund S., (2007) Neuropsychologische Charakterisierung depressiver Patienten im Verlauf unter besonderer Berücksichtigung exekutiver Funktionsstörungen. Berlin: Driesen.
- Ritchie K., Kildea D., (1995) Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*, (346) 931-934.
- Robbins T.W., James M., Owen A.M., Sahakian B.J., McInnes L., Rabbitt P., (1994) Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, (5) 266-281.
- Roberts A.C., (2003) Introduction. In: Roberts A.C., Robbins T.W., Weiskrantz L. (Hrsg.) *The prefrontal cortex. Executive and cognitive functions*. Oxford: Oxford University Press
- Rosser A., Hodges J.R., (1994) Initial letter and semantic category fluency in Alzheimer's disease, Huntington's disease, and progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, (57) 1389-1394.
- Sahakian B., Downes J., Eagger S. et al., (1990) Sparing of the attentional relative to mnemonic function in a subgroup of patients with dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, (28) 1197-1213.
- Seiferth N.Y., Thienel R., Kircher T., (2007) Exekutive Funktionen. In: Schneider F., Fink G.R. (Hrsg.). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg: Springer: 266-277.
- Shallice T., (1982) Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, (298) 199-209.
- Simon H.A., (1975) The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychology*, (7) 268-288.

Simons C.J.P., Jacobs N., Derom C., Thiery F., Jolles J., van Os J., Krabbendam L., (2009) Cognition as predictor of current and follow up depressive symptoms in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (120) 45-52.

Smith E.E., Jonides J., (1999) Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, (283) 1657-1661.

Spreen O., Strauss E., (1998) A compendium of neuropsychological test. New York: Oxford University Press.

Stoppe G., (2006) In: Stoppe G., Bramesfeld A., Schwartz F.W. (Hrsg) Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven. Berlin: Springer: 245-256.

Stordal K.I., Lundervold A., Mykletun A., Asbjørnsen A., Biringer E., Egeland J., Hammar Å., Landrø N.I., Roness A., Rund B.R., Sundet K., (2005) Frequency and characteristics of recurrent major depressed patients with unimpaired executive functions. *The World Journal of Biological Psychiatry*, (6) 36-44.

Stordal K.I., Lundervold A.J., Egeland J., Mykletun A., Asbjørnsen A., Landrø N.I. et al., (2004) Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nordic Journal of Psychiatry*, (58) 41-47.

Strauss E., Sherman E.M.S., Spreen O., (2006) A compendium of neuropsychological test: administration, norms, and commentary. 3. Aufl. New York: Oxford University Press.

Stroop J.R. (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, (18) 643-662.

Stuss D.T., Alexander M.P., (2007) Is there a dysexecutive Syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society*, (368) 901-915.

Stuss D.T., Levine B., Alexander M.P., Hong J., Palumbo C., Hamer L., Murphy K.J., Isukawa D., (2000) Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: Effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, (38) 388-402.

Stuss D.T. (2006) Frontal lobes and attention: Processes and networks, fractionation and integration. *Journal of International Neuropsychological Society*, (12) 261-271.

Sürer F., (2009) Der „Turm von Hanoi“ und „Turm von London“ auf dem Tablet-PC: Untersuchung des Problemlöseverhaltens von gesunden Kontrollpersonen und von Patienten mit umschriebenen Hirnläsionen. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Taylor Tavares J.V., Clark L., Cammon D.M., Erickson K., Drevets W.C., Sahakian B.J., (2007) Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II Depression. *Biological Psychiatry*, (62) 17-24.

Thalman B., Monsch A.U., Schneitter M., Bernasconi F., Aebi C., Camachova Davet Z., Stähelin H.B., (2000) The CERAD neuropsychological assessment battery (CERAD-

NAB) – A minimal dataset as a common toll for German-speaking Europe. *Neurobiology of Aging*, (21) 30.

The Canadian Study of Health and Aging Working Group, (2000) The incidence of dementia in Canada. *Neurology*, (55) 66-73.

The US Center for Disease Control and Prevention, (2003) Public health and aging: trends in aging United States and worldwide. *Journal of the American Medical Association*, (289) 1371-1373.

Theml T., Jahn T., (2011) Neuropsychologische Untersuchung. In: Förstle H., Hrsg. Demenzen in Theorie und Praxis. 3. Aufl. Berlin: Springer: 337-352.

Tranel D., Anderson S.W., Benton A., (1994) Development of the concept of “executive function” and its relationship to the frontal lobes. In: Boller F., Grafman J. (Eds.). *Handbook of Neuropsychology*. New York: Elsevier Science.

Tucha O., Lange K.W., (2004) Turm von London (TL-D) – Deutsche Version. Göttingen: Hogrefe.

Veiel H.O., (1997) A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, (19) 587-603.

Von Cramon D.Y., Matthes von Cramon G., (1993) Problemlösendes Denken. In: Cramon D.Y., von Mai N., Ziegler W. (Hrsg.). *Neuropsychologische Diagnostik*. Weinheim: VCH: 123-152.

Voss M.W., Nagamatsu L.S., Lui-Ambrose T., Kramer A.F., (2011) Exercise, brain, and cognition across the lifespan. *Journal of Applied Physiology*, (111) 1503-1513.

Vythilingam M., Vermetten E., Anderson G.M., Luckenbaugh D., Anderson E.R., Snow J., Staib L.H., Charney D.S., Bremner D., (2004) Hippocampal volume, memory and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biological Psychiatry*, (56) 101-112.

Wagner S., Doering B., Helmreich I., Lieb K., Tadic A., (2012) A meta-analysis of executive dysfunction in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (125) 281-292.

Wang P.L., (1987) Concept formation and frontal lobe function. In: Perecman E. (Ed.), *The frontal lobes revisited*. New York: The IRBN Press: 189-205.

Ward G., Allport A., (1997) Planning and problem-solving using the 5-disc Tower of London task. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, (50) 49-78.

Wehmann P.H., West M.D., Kregel J., Sherron P., Kreutzer J.S., (1995) Return to work for a person with severe traumatic brain injury: A data-based approach to program development. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, (10) 27-39.

Welch K.A., Butters N., Hughes J.P., Mohs R.C., Heyman A., (1992) Detection and staging of dementia in Alzheimer's Disease: Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Archives of Neurology*, (49) 448-452.

Welch K.A., Butters N., Mohs R.C., Beekly D., Edland S., Fillenbaum G., Heyman A., (1994) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*, (44) 609-614.

Welch-Bohmer K.A., Mohs R.C., (1997) Neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, (49) 11-13.

Wilk K., Havers I., Bramesfeld A. et al., (2007) Früherkennung von Depression und Prävention von Suizidalität im Alter. *Public Health Forum*, (15) 26-28.

Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., von Strauss E., (2003) The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, (17) 63-67.

Wittchen H.U., Müller N., Schmidtke B., Winter S., Pfister H., (2000) Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys "Psychische Störungen". *Fortschritte der Medizin*, (118) 4-10.

Wodruff-Pak D.S., (1997) The neuropsychology of aging. Malden: Blackwell Publishers Inc.

World Health Organization, (2008) The Global Burden of Disease 2004 update. Im Internet abrufbar unter: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf (zitiert am 16.6.2016).

Yamada Y., Yamamoto M., Ozawa H. et al., (2003) Reduced phosphorylation of cyclic AMP-responsive element binding protein in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depression disorder. *Journal of Neural Transmission*, (110) 671-680.

Zietemann V., Zietemann P., Weitkunat R. et al., (2007) Depressionshäufigkeit in Abhängigkeit von verschiedenen Erkrankungen bei geriatrischen Patienten. *Nervenarzt*, (78) 657 – 664.

8.1 Probandeninformation

Probandeninformation im Rahmen einer Doktorarbeit

„Untersuchung exekutiver Hirnfunktionen mit dem "Turm von London"-Test bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz im Vergleich zu depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen“

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

vielen Dank für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Untersuchung. Bitte lesen Sie sich die folgenden Informationen sorgfältig durch und entscheiden Sie dann mit ihrer Unterschrift unter die Einverständniserklärung über Ihre Teilnahme.

Um an dieser Untersuchung zu Hirnfunktionen bei Alzheimer Patienten teilnehmen zu können müssen Sie nicht an Alzheimer erkrankt sein.

Wir benötigen auch gesunde Probanden um deren Testergebnisse mit denen von Alzheimer-Patienten zu vergleichen, bzw. Vergleichspersonen, die an einer Depression leiden.

Ziel dieser Untersuchung sind Funktionen des vorderen Teils des Gehirns. Es geht um das Erkennen von Problemen, das Entwickeln von Lösungswegen und deren Umsetzung. Dabei werden mit Ihnen drei Tests durchgeführt, die sog. "CERAD"-Testbatterie, der "Turm von London"-Test und das "Beck-Depressions-Inventar".

Die "CERAD"-Testbatterie enthält verschiedene Aufgaben. So werden Sie z.B. aufgefordert innerhalb einer Minute zur Kategorie „Tiere“ so viele Beispiele wie möglich zu nennen. Oder Sie sollen eine Reihe von Bildern benennen. Wir werden Sie auch bitten, sich kurze Wortlisten zu merken und werden diese dann Abfragen. Auch das zeichnerische Verbinden von Zahlen und das Abzeichnen von Figuren sind Bestandteile des Testes. Insgesamt erfasst dieser Test Ihre Fähigkeit zur Informationsverarbeitung, Orientierung, Sprache und Gedächtnis und ermöglicht eine Unterscheidung zwischen „normalen“ und durch die Alzheimer Krankheit beeinflussten Leistungen. Beim „Turm von London“ Test werden Sie gebeten, anhand eines Holzmodells die Anordnung von 3 verschieden farbigen Kugeln von einem Ausgangszustand in einen Zielzustand zu überführen. Dieses kann in einem Zug gehen oder mehrere Züge erforderlich machen. Die Aufgabe wird also immer etwas schwieriger. Im Vordergrund steht dabei Ihre Fähigkeit zur Problemlösung und zum schlussfolgernden Denken. Beim Beck-Depressions-Inventar sollen Sie anhand eines Fragebogens ihre Gefühle zu verschiedenen Fragen angeben z.B. ob Sie sich traurig oder einsam fühlen. Dabei geht es um das Ausmaß bzw. das Vorhandensein von Symptomen die für eine Depression sprechen.

Für Sie ergibt sich durch die Teilnahme an der Untersuchung ein **Zeitaufwand von ca. 65 Minuten**.

Wir erhoffen uns durch die Untersuchung Aufschlüsse über das Ausmaß und die Schwere von Beeinträchtigungen im problemlösenden Denken bei Patienten mit einer leichten bzw. beginnenden Demenz von Alzheimer Typ.

Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung ist selbstverständlich freiwillig. Durch die Nichtteilnahme an der Studie entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Sie können darüber hinaus Ihre freiwillige Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen, ohne dass Ihnen hieraus Nachteile entstehen. Alle Personen, die Sie im Rahmen dieser Studie betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Sollten Sie weitere Fragen zur Studie haben, beantworten wir Ihnen diese selbstverständlich gern.

Ihr Ansprechpartner ist:

Mike Zeiffer

8.2 Einverständniserklärung

Einverständniserklärung

Name, Vorname _____

Wohnort, Strasse _____

Geburtsdatum _____

Ich erkläre, dass ich die Probandeninformation zur Untersuchung:

„Untersuchung exekutiver Hirnfunktionen mit dem "Turm von London"-Test bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz im Vergleich zu depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen“

und diese Einwilligungserklärung zur Teilnahme erhalten habe.

Des Weiteren erkläre ich:

- Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie informiert. Zudem hatte ich die Möglichkeit Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden.
- Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung über mich erhobenen (Krankheits-) Daten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nur an autorisierte, zur Verschwiegenheit verpflichtete Person und nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.**
- Mit den in der Probandeninformation geschilderten Testverfahren und deren Durchführung bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Studienunterlagen. Eine Kopie und eine Kopie der Probandeninformation werden dem Probanden ausgehändigt.

(Ort) (Datum) (Proband)

(Ort) (Datum) (Aufklärender)

8.3 Ursachen reversibler Demenzen

System- oder Hirnerkrankungen die Ursache dementieller Symptome sein können und ausgeschlossen werden sollten:

Nach Katzman et al. 1988:

1. Neoplasmen
 - a. Gliome
 - b. Meningiome
 - c. Metastasierende Tumore: Karzinome, Lymphome, Leukämien
 - d. Fernwirkungen von Karzinomen
2. Metabolische Erkrankungen
 - a. Schilddrüsenerkrankungen (Hyperthyreose und Hypothyreose)
 - b. Hypoglykämie
 - c. Hypernatriämie und Hyponatriämie
 - d. Hypercalcämie
 - e. Nierenversagen
 - f. Leberversagen
 - g. Morbus Cushing
 - h. Morbus Addison
 - i. Hypopituitarismus
 - j. Morbus Wilson
3. Trauma
 - a. Zerebrales Trauma
 - b. Akutes und chronisches subdurales Hämatom
4. Infektionen
 - a. Durch Bakterien/Parasiten/Pilze/Viren verursachte Meningitis/Enzephalitis
 - b. Hirnabszesse
 - c. Neurosyphilis: meningovaskulär, Tabes dorsalis, generalisierte Parese
5. Autoimmunerkrankungen
 - a. Systemische Vaskulitis mit ZNS-Beteiligung, temporale Arteriitis
 - b. Systemischer Lupus Erythematosus mit ZNS-Beteiligung
 - c. Multiple Sklerose
6. Mangelernährung
 - a. Thiamin Mangel
 - b. Vitamin B₁₂ Mangel
 - c. Folsäure Mangel
 - d. Vitamin B₆ Mangel
7. Psychiatrische Erkrankungen
 - a. Depression
 - b. Schizophrenie
 - c. Andere Psychosen
8. Andere Erkrankungen
 - a. Normaldruck-Hydrozephalus
 - b. Morbus Whipple
 - c. Sarkoidose

8.4 NINCDS-ADRDA Kriterien

Klinische Diagnosekriterien für die Alzheimer-Demenz

Nach McKhann et al. 1984

Wahrscheinliche AD

- Nachweis einer Demenz in einer klinischen Untersuchung unter Einbeziehung neuropsychologischer Testverfahren
- Defizite in mindestens zwei kognitiven Bereichen
- Progrediente Störungen des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
- Keine Bewusstseinsstörungen
- Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, meistens nach dem 65. Lebensjahr
- Kein Hinweis für andere ursächliche System- oder Hirnerkrankungen

Unterstützende Befunde für die Diagnose einer wahrscheinlichen AD

- Zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen, wie z.B. der Sprache
- (Aphasie), der Motorik (Apraxie) oder der Wahrnehmung (Agnosie)
- Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensänderungen
- Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen (insbesondere, wenn neuropathologisch gesichert)
- Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen:
 - Hinweise auf eine - in Verlaufskontrollen zunehmende - zerebrale Atrophie in bildgebenden Verfahren
 - Normalbefund bzw. unspezifische Veränderungen im EEG
 - Unauffälliger Liquorbefund (bei Standardprozeduren)

Klinische Befunde, die nach Ausschluss anderer Ursachen für die demenzielle Entwicklung mit einer wahrscheinlichen AD vereinbar sind

- Vorübergehender Stillstand im Verlauf der Erkrankung
- Begleitbeschwerden wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Illusionen, Halluzinationen,
- Wahnvorstellungen, plötzliche aggressive Ausbrüche, sexuelle Dysfunktionen und Gewichtsverlust
- Neurologische Auffälligkeiten (v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung) wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonien oder Gangstörungen
- Epileptische Anfälle bei fortgeschrittener Erkrankung
- Altersentsprechendes CT

Ausschlusskriterien

- Plötzlicher, apoplektischer Beginn
- Fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, sensorische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte
- oder Koordinationsstörungen in frühen Krankheitsstadien
- Epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in frühen Stadien der Erkrankung

8.5 Geänderte Anweisung TLD

Anweisung an den Probanden zur Durchführung des „Turm von London“ Test

1. Bei der folgenden Aufgabe soll eine Reihe von Problemen gelöst werden. Sie sehen hier ein Modell, das aus drei unterschiedlich langen Stäben und drei farbigen Kugeln besteht. Wie Sie sehen, finden auf dem langen Stab alle drei Kugeln Platz, auf den mittleren Stab passen zwei Kugeln, auf den kurzen Stab passt hingegen nur eine Kugel.
2. Herstellen der Konfiguration TL A durch den Untersucher.
3. Weiterhin sehen Sie auf dieser Zeichnung (TL B – 2 Zug) die drei bunten Kugeln in einer anderen Anordnung. Ihre Aufgabe besteht nun darin, an diesem Modell durch Ziehen der Kugeln den Zielzustand auf der Zeichnung herzustellen. Bei dem ersten Beispiel (auf die Zeichnung TL B – 2 Zug zeigen) benötigen Sie zwei Züge, um den Zielzustand auf der Zeichnung zu erreichen (TL A -> TL B – 2 Zug durch den Probanden herstellen lassen).
4. Wichtig ist, dass Sie nacheinander mit einer Hand immer nur eine Kugel ziehen und auf einem der Stäbe platzieren. Bei jedem Problem werde ich ihnen vorher sagen, mit wie vielen Zügen Sie das Problem lösen sollen. Sie sollten daher zunächst gut überlegen, wie Sie das Problem mit der vorgegebenen Zahl an Zügen lösen können. Erst dann sollen Sie mit dem Ziehen der Kugel beginnen.
5. Anschließend wird der Proband gebeten, das zweite Übungsbeispiel (TL B – 2 Zug -> TL C – 2 Zug) zu lösen. Nachdem beide Übungsbeispiele von dem Probanden bearbeitet wurden, werden die 20 Testaufgaben (Problem TL 1 bis TL 20) durchgeführt.
6. Dabei wird folgende Instruktion gegeben:
Nun beginnt der eigentliche Test. Ich werde nun auch die Zeit messen, in der Sie über die Lösung des Problems nachdenken. Diese Zeit ist aber nicht so bedeutsam. Viel wichtiger ist es, dass Sie das Problem in der Anzahl der Züge lösen, die ich ihnen nenne. Ich bitte Sie nun folgendes Problem (TL C – 2 Zug -> TL 1 – 3 Zug) in drei Zügen zu lösen.
7. Im Anschluss wird dem Probanden die Testvorlage des ersten Problems (Bezeichnung: TL 1 – 3 Zug) präsentiert.
8. Nachdem der Proband das erste Problem bearbeitet hat, wird sofort mit dem zweiten Problem (TL 2) fortgefahren. Der Proband erhält folgende Instruktion: Ich bitte Sie nun, das folgende Problem (TL 1-> TL 2) in drei Zügen zu lösen. Anschließend wird dem Probanden die Testvorlage des zweiten Problems (Bezeichnung: TL 2 – 3 Zug) präsentiert.
9. Die Anweisungen für die übrigen Probleme (TL 3 bis TL 20) sind analog mit der entsprechenden Anzahl von Zügen, in denen die Probleme gelöst werden sollen, zu geben.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. T. Supprian für die Überlassung des Themas, der produktiven Betreuung und konstruktiven Rückmeldung bei der Durchführung sowie Fertigstellung dieser Dissertation sowie für seine außergewöhnliche Geduld.

Ebenso bedanke ich mich bei den Ärzten und Pflegekräften der gerontopsychiatrischen Abteilung, die mir Daten zu den Patienten und deren Erkrankungen zur Verfügung stellten und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Meiner Lebenspartnerin und meiner Familie möchte ich von ganzem Herzen dafür danken, dass Sie geduldig mit mir waren und mich vorbehaltlos unterstützten.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei den Probandinnen und Probanden sowie Patientinnen und Patienten bedanken, die trotz ihrer schweren Erkrankung bereit waren, an der Untersuchung teilzunehmen.