

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. J. Volkmann

**Körperachsenorientierungsfehler- ein mit kognitiver Beeinträchtigung
assoziiertes neues klinisches Zeichen**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ottar Gadeholt

aus Tromsø, Norwegen

Würzburg, Mai 2011

Referent: Prof. Dr. J. Claßen
Koreferent: Prof. Dr. M. Scheurlen

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23.3.2012

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
<u>1.1: Allgemeine Beobachtungen</u>	<u>1</u>
<u>1.2: MCI (minor cognitive impairment)</u>	<u>1</u>
<u>1.3: Screening bei Demenz</u>	<u>2</u>
<u>1.4: Räumliche Orientierung beim Gesunden</u>	<u>3</u>
<u>1.5: Allgemeine Bedeutung klinischer Zeichen</u>	<u>4</u>
<u>1.6: Ziel der Studie</u>	<u>4</u>
2 Material und Methodik:	4
<u>2.1: Patientengut und Untersuchungsmethoden</u>	<u>4</u>
<u>2.2: Bestimmung der Körperachsenorientierung</u>	<u>4</u>
<u>2.3: Testung kognitiver Funktionen</u>	<u>6</u>
<u>2.4: Datenanalyse und statistische Analyse</u>	<u>7</u>
3 Ergebnisse:	9
<u>3.1: Allgemein</u>	<u>9</u>
<u>3.2 Verhältnis zwischen Körperachsenwinkel und Ergebnissen</u>	
<u>der kognitiven Screeningtests</u>	<u>10</u>
<u>3.3: Analyse der Subtests von MMSE und DemTect</u>	<u>13</u>
4 Diskussion:	14
<u>4.1</u>	<u>14</u>
<u>4.2</u>	<u>15</u>
<u>4.3</u>	<u>17</u>

<u>4.4</u>	<u>17</u>
<u>4.5</u>	<u>18</u>
<u>4.6</u>	<u>19</u>
<u>4.7</u>	<u>20</u>
<u>4.8</u>	<u>20</u>
<u>4.9</u>	<u>21</u>
<u>4.10</u>	<u>22</u>
<u>4.11</u>	<u>22</u>
<u>4.12</u>	<u>24</u>
5 Zusammenfassung	24
6 Abbildungsverzeichnis	26
7 Literaturverzeichnis	27

Körperachsenorientierungsfehler- ein mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiertes neues klinisches Zeichen.

1 Einleitung:

1.1: Allgemeine Beobachtungen

Kognitive Beeinträchtigung ist ein häufiges Problem in der medizinischen Praxis und, aufgrund der alternden Bevölkerung der industrialisierten Welt, eines von zunehmender Bedeutung¹. Eine kognitive Beeinträchtigung, die die sozialen Funktionen des Betroffenen beeinflusst und mit multiplen Defiziten, darunter Gedächtnisschwäche und mindestens einer der folgenden Störungen wie Agnosie, Aphasie, Apraxie oder einer Störung der Exekutivfunktionen², einhergeht, wird als Demenz bezeichnet. Ohne strukturiertes Interview, allein durch Anamnese und körperliche Untersuchung lässt sich die Diagnose einer Demenz nur bedingt stellen. Obwohl populationsbasierte Studien das Vorhandensein von Demenz in der westlichen Bevölkerung bei über 60-Jährigen auf etwa 6% beziffern¹ -mit Prävalenzraten, die mit dem Alter exponentiell steigen- wird bei weniger als der Hälfte der betroffenen Patienten die Diagnose jemals von einem Arzt gestellt^{3,4,5}

Ebenso leidet ein erheblicher Anteil (>30%) von älteren stationären Patienten auf allgemein-internistischen Stationen an bedeutenden kognitiven Beeinträchtigungen^{6,7,8}, die häufig unerkannt bleiben.^{6,7} Um kognitiv beeinträchtigte Patienten mit der aktuell verfügbaren symptomatischen und in der Zukunft zu erwartenden verlaufsmodifizierenden antidementiellen Therapie behandeln zu können, ist es von großer Wichtigkeit, die Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren.

1.2: MCI (minor cognitive impairment)

Zusätzlich zu den Patienten, die das Vollbild einer Demenzerkrankung zeigen, gibt es auch Patienten, bei denen zwar eine objektivierbare kognitive Beeinträchtigung vorliegt, die sozialen Funktionen jedoch nicht beeinträchtigt sind. Dieses Kollektiv wird in der aktuellen Literatur als MCI bezeichnet⁹. Der Unterschied zwischen MCI und der physiologischen kognitiven Verschlechterung im Alter liegt im Schweregrad und in der Prognose⁹.

Für die Beziehung zwischen MCI und Demenz sind mehrere Möglichkeiten prinzipiell denkbar: dass MCI eine Vorstufe der Demenz ist; dass MCI eine eigenständige Erkrankung ist, die sich in ihrer Pathophysiologie von der der Demenz unterscheidet; dass die physiologische Altersvergesslichkeit, das MCI und die Demenz zusammen ein Kontinuum der Gedächtniseinschränkung im Alter bilden; dass verschiedene MCI-Formen im Verlauf in einander Übergehen und eine gemeinsame Endstrecke haben; oder dass sich unter dem relativ

unklar definierten Begriff MCI mehrere verschiedene Entitäten befinden, die zum Teil als Vorstufen unterschiedlicher Demenzformen gelten könnten¹⁰. Jedoch können klinisch ähnliche Verläufe unterschiedliche Ursachen haben.

Durch Berücksichtigung der betroffenen kognitiven Bereiche lässt sich der Begriff weiter differenzieren. Zuerst wird unterschieden, ob einer oder mehrere kognitive Bereiche betroffen sind. Wenn lediglich eine einzelne („single“) kognitive Funktion beeinträchtigt ist, wird das Phänomen S-MCI genannt, wenn mehrere („multiple“) Bereiche beeinträchtigt sind, ist die Bezeichnung M-MCI. Je nachdem, ob die Gedächtnisleistung mitbetroffen ist, wird der Zusatz a („amnesic“) oder na („non-amnesic“) hinzugegeben, so dass letzten Endes vier Entitäten entstehen: S-aMCI, M-aMCI, S-naMCI und M-naMCI, wobei die Terminologie nicht einheitlich ist. Von den beiden ersteren wird angenommen, dass es sich um Vorstufen der Alzheimer-Erkrankung handeln könnte. Die beiden letzteren können Vorstufen von Nicht-Alzheimer-Demenzen wie Lewykörperchen-Demenz und frontotemporaler Demenz darstellen.

Eine gesetzmäßige Konversion von aMCI zu AD ist nicht gegeben, und obwohl Konversionsraten von 10-15% angegeben werden¹¹, haben etwa 20% aller aMCI-Patienten, die in diesem Stadium versterben, einen histopathologischen Befund, der nicht mit AD vereinbar ist¹². Vieles deutet deshalb darauf hin, dass die Unterteilung des MCI zwar zu einer größeren Sensitivität und Spezifität führt, eine gewisse Heterogenität jedoch immer noch vorhanden ist. Weitere Differenzierungsmerkmale oder Prädiktoren über die Geschwindigkeit und Schwere der weiteren Entwicklung des MCI sind nicht bekannt.

Bildgebende Studien zeigen, dass S-aMCI-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine Verdünnung des medialen temporalen Kortex aufweisen. Im Vergleich zu S-aMCI-Patienten zeigen M-aMCI-Patienten eine ausgedehntere Verdünnung des Kortex mit Maximum im Precuneus¹³.

S-naMCI sind seltenere Entitäten, bei denen einzelne kognitive Bereiche beeinträchtigt sind, z.B. Apraxie, Aphasie oder Störungen der Exekutivfunktionen. Für diese Arbeit sind Ausfälle im Bereich der visuospatialen Funktionen von besonderem Interesse. In mehreren Arbeiten hat sich herausgestellt, dass die Neigung älterer Menschen, sich zu verlaufen, eine Folge visuospatialer Ausfälle und nicht nur von Gedächtnisschwäche sein könnte¹⁴

1.3: Screening bei Demenz

Screeningtests wie die weit verbreitete Mini Mental State Examination (MMSE)¹⁵ können dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, bei denen weiterführende formal kognitive und verhaltensbezogene Untersuchungen gerechtfertigt sind. Einige dieser Screeningwerkzeuge

haben eine gute Testvalidität bezüglich der Diagnose Demenz¹⁶, jedoch ist die Leistung der Tests hinsichtlich der Diagnose „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) schwach.

Die Entität MCI ist nicht unumstritten^{17,18}, und die Unterscheidung zwischen ausgeprägter, aber physiologischer Abnahme der Gedächtnisleistungen im Alter und einer beginnenden Alzheimererkrankung schwierig.

Das MCI lässt sich formal ausschließlich durch eine formale neuropsychologische Untersuchung diagnostizieren⁹. Bisher hat sich kein Screeningtest als geeignet herausgestellt, um diese Entität ausreichend sensitiv und spezifisch zu diagnostizieren. Mitchell¹⁹ rät ausdrücklich davon ab, die MMSE für diesen Zweck zu verwenden.

1.4: Räumliche Orientierung beim Gesunden

Die räumliche Orientierung des gesunden Menschen kann gemäß dem Bezugssystem in eine egozentrische und eine allozentrische Orientierung unterteilt werden. Egozentrische Orientierung heißt, dass der Mensch sich auf die Relation zum eigenen Körper bezieht, während für die allozentrische Orientierung die Beziehung zu äußeren Gegenständen entscheidend ist. Es ist gezeigt worden, dass der Gyrus parahippocampalis (Orientierung in neuer Umgebung) sowie Bereiche des Neocortex wie z.B. der Präcuneus für die allozentrische Orientierung wichtig sind²⁰. Strukturen im Bereich des posterioren parietalen Kortex scheinen für die egozentrische Orientierung von Bedeutung zu sein, wobei die genaue Funktion dieser Bereiche nicht endgültig geklärt sind (für Übersicht, siehe Aguirre et. al. ²¹) Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit MCI und AD eine beeinträchtigte räumliche Orientierung aufweisen^{22,23}.

Ferner ist gezeigt worden, dass die Empfindlichkeit bezüglich der subjektiven Vertikale im Alter abnimmt. Dies bedeutet, dass die subjektiv als senkrecht empfundene Körperachsenstellung sich zunehmend von der objektiven, d.h. vom 90°-Winkel zur Unterlage.²⁴

Somit ist die Orientierung bei Bewegung im dreidimensionalen Raum bei Dementen nachweislich beeinträchtigt, während die Einstellung des eigenen Körpers im Raum im Laufe des Lebens zunehmend unpräzise wird. Die vertikale Einstellung des Körpers ist hauptsächlich durch somatosensorische gravizeptorische Information des Rumpfes (taktile und propriozeptorisch) sowie visuelle und vestibuläre Informationen bedingt²⁵.

Die Bedeutung der räumlichen Orientierungsstörung bei kognitiver Beeinträchtigung wird klar, wenn man bedenkt, dass die Demenz durch eine Störung der sozialen Funktion definiert ist¹. Eine relevante Beeinträchtigung der Orientierung kann per se zu einer erheblichen sozialen Einschränkung führen und damit an sich mit entscheiden, ob der Patient als dement

oder als nur leicht kognitiv beeinträchtigt ("MCI") eingestuft wird.

1.5: Allgemeine Bedeutung klinischer Zeichen

Klinische Zeichen werden im Allgemeinen während der körperlichen Untersuchung des Patienten geprüft. Klinische Zeichen der Demenz könnten wichtige Hinweise in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten des Patienten liefern, ohne dass die Ergebnisse durch eine spezifische Testsituation verfälscht werden können. Im Hinblick auf die Diagnose einer Demenz haben sich klinische Zeichen jedoch bisher nicht als nützlich erwiesen²⁶. So können primitive Reflexe, wie beispielsweise der Palmomental-, Schnauz- und Greifreflex mit gleicher Frequenz bei dementen und nicht-dementen Patienten mit Parkinsonerkrankung auftreten²⁷. Zusätzlich zu der diagnostischen Bedeutung können klinische Zeichen zu einem besseren Verständnis der Krankheitsentität und deren Pathophysiologie sowie möglicherweise der kognitiven Funktionen beim Gesunden führen.

1.6: Ziel der Studie

In dieser Arbeit wurde die klinische Beobachtung untersucht, dass Patienten, die beim Hinlegen ihre Körperachse nicht spontan der longitudinalen Achse des Bettes angleichen, häufig an einer kognitiven Beeinträchtigung leiden. Dieses Phänomen bezeichneten wir als Körperachsenorientierungsstörung (KAOS).

2 Material und Methodik:

2.1: Patientengut und Untersuchungsmethoden

Die Studie wurde nach den Prinzipien der Helsinki-Deklaration durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt. Die Patienten, die aufgrund verschiedener neurologischer Krankheitsbilder in der Universitätsklinik behandelt wurden, wurden während eines Zeitraums von 13 Monaten rekrutiert. Einschlusskriterium war ein Lebensalter ≥ 60 Jahre. Ausschlusskriterien waren fokale, durch bildgebende Verfahren bestätigte Hirnläsionen, ein aktuelles zerebrovaskuläres Ereignis sowie eine motorische Beeinträchtigung, die die Fähigkeit des Patienten herabsetzte, seine Körperachse im Bett auszurichten. Die spontane Körperachsenorientierung wurde anhand von überkopf aufgenommenen Photographien bei 110 stationären neurologischen Patienten (Durchschnittsalter 70,9 \pm 6,8 Jahren) beurteilt.

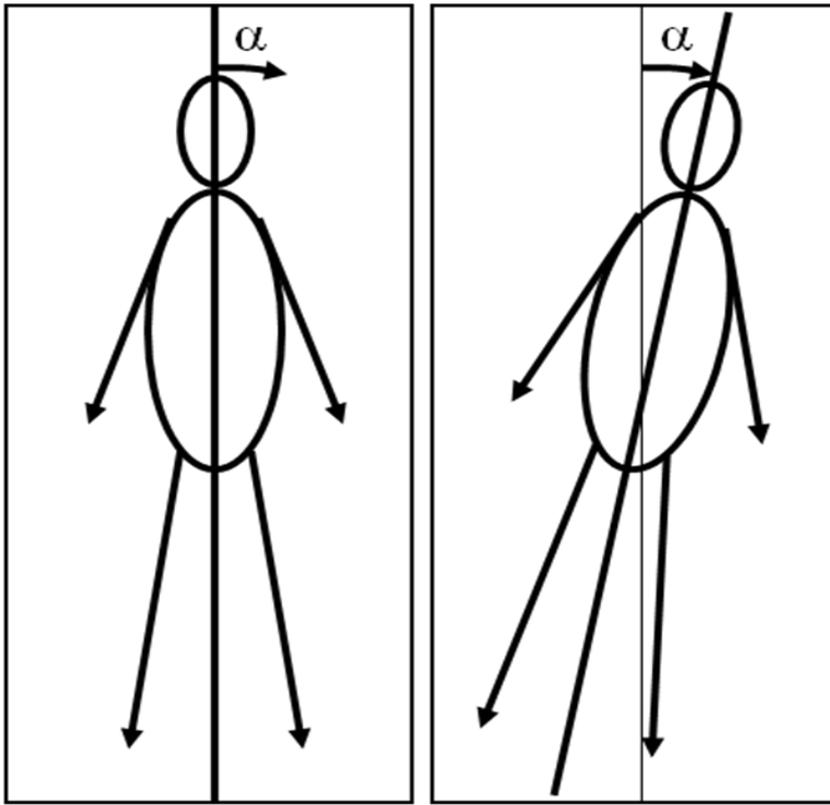
2.2: Bestimmung der Körperachsenorientierung

Die Patienten wurden darüber informiert, dass eine Studie bezüglich des täglichen motorischen Verhaltens durchgeführt werde und dass dies anhand digitaler Photographien dokumentiert werde. Der Patient saß am Rande eines gewöhnlichen Krankenhausbettes

(Breite 0,9m, Länge 2,0 m). Die Ausgangsstellung wurde mithilfe einer Digitalkamera dokumentiert. Der Patient wurde daraufhin aufgefordert, sich auf den Rücken auf das Bett zu legen. Es wurde keine weitere Anweisung gegeben, bis der Patient mit seiner Lage zufrieden war. Der Patient wurde von oben mit einer Digitalkamera photographiert. Wenn dem Untersucher eine zur Längsachse des Bettes abweichende Körperachse auffiel, wurde der Patient verbal angeleitet, seinen Körper zu bewegen, bis die Körperachse nach Auffassung des Untersuchers mit der Längsachse des Bettes übereinstimmte. Dieser Teil der Untersuchung diente dem Zweck zu zeigen, dass die zuvor abweichende Körperachse nicht einfach aufgrund einer motorischen Beeinträchtigung des Patienten entstanden war und ausschließlich seinem spontanen motorischen Verhalten zuzurechnen war. Die Prozedur wurde dann bei den meisten Patienten von der anderen Bettseite wiederholt. Digitale Photographien von oben wurden mit Hilfe einer Kamera gemacht, die an einem beweglichen, verlängerbaren Rahmen befestigt war. Da dieser Rahmen an den Bettrahmen angepasst war, erlaubte die Konstruktion die Beurteilung der Körperachse im Vergleich zur Längsachse des Bettes auf einer einzigen Photographie.

Es wurde daraufhin die Winkelabweichung der Körperachse von der Längsachse des Bettes bestimmt (Fig. 1). Die Körperachse des Patienten wurde als Gerade zwischen der Fossa jugularis und der Symphyse definiert und anhand der Photographien gemessen. Die Achse des Bettes wurde durch Kopf- oder Fußende oder die parallelen Längsseiten des Bettes bestimmt. Das Winkelmaß der Körperachsenorientierung wurde definiert als der Absolutwinkel zwischen der Körperachse des Patienten und der Längsachse des Bettes. Das Ausmessen der Körperachsenorientierung wurde geblindet zum Ergebnis der kognitiven Testung durchgeführt, indem die Auswertung der Winkelmessung und die Demenztestung von verschiedenen Untersuchern ohne Kenntnis des jeweiligen Ergebnisses durchgeführt wurden.

Fig. 1 Bestimmung der Körperachsenabweichung (schematische Illustration). Der Winkel α wurde zwischen der Körperachse und der Bettachse bestimmt.



2.3: Testung kognitiver Funktionen

Das kognitive Screening wurde mit Hilfe der Mini Mental State Examination (MMSE)¹⁵, des Demtect²⁸ und des Clock drawing test (CDT,^{29,30}) durchgeführt. Diese Tests haben sich im ambulanten Rahmen als nützlich erwiesen und zeichnen sich durch eine hohe Validität aus¹⁶. Die MMSE ist der vermutlich populärste³¹ und am besten evaluierte kognitive Screeningtest³². Der DemTect wurde aufgrund der hohen Validität und hohen Sensitivität zur Erfassung und Bezifferung von milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI) herangezogen³³. Der Test ist nachweislich von Alter und Bildungsstand unabhängig²⁸. Der CDT wurde aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit und wegen seines kurzen Zeitbedarfs ausgewählt. Seine Sensitivität bezüglich visuospatialer Beeinträchtigung und Störung der Exekutivfunktionen ist ebenfalls dokumentiert^{34,35,36}.

Da wir einerseits im Rahmen dieser Studie, formal gesehen, keine validierten Instrumente hatten, um ein MCI zu diagnostizieren, und andererseits die klinische Bedeutung des KAOS gerade bei jenen Patienten, deren kognitive Beeinträchtigung noch nicht dramatische Ausmaße erreicht hat, am größten sein könnte, wurde in dieser Studie der kognitive Bereich

zwischen normaler kognitiver Leistung und manifester Demenz als „CIND“ (cognitive impairment- no dementia) bezeichnet. Dieser Begriff wird zwar in der Literatur eingesetzt, ist aber eher unscharf definiert⁹ und somit formal eher mit der von uns verwendeten Diagnostik vereinbar. Der in dieser Studie eingesetzte, rein instrumentelle Begriff CIND als Bezeichnung für den Zustand zwischen normalem kognitivem Status und manifester Demenz verhindert Verwechslungen mit dem fest definierten klinischen Begriff MCI.

Alle kognitiven Tests wurden getrennt von der Beurteilung der Körperachsenorientierung in zufälliger Reihenfolge im Verlauf einer einzigen Sitzung durchgeführt. Demenz wurde als ein MMSE-Score von <24 ¹⁵ und/oder ein DemTect-Score von <9 ²⁸ definiert, CIND wurde als ein MMSE-Score von 24 bis einschließlich 26^{28, 37} und/oder ein DemTect-Score von 9 bis einschließlich 12²⁸ definiert.

Um die Korrelation für den CDT anschaulicher zu machen und eine einheitliche Betrachtungsweise mit den beiden anderen Tests zu erleichtern, wurde die Bewertung nach Shulman transponiert, so dass eine hohe Zahl einer normalen Leistung entspräche. Der CDT wurde bei einer Score von <4 ³⁸ als pathologisch verändert bezeichnet.

Um einen Körperachsenwinkel zu veranschlagen, der von neurologisch geschulten Ärzten als „schief“ betrachtet wird, wurden 23 Ärzten Photographien vorgelegt, die eine männliche Testperson darstellten, deren Körperachse in 14 unterschiedliche Winkel zwischen 0° und 15° zur Längsachse des Bettes ausgerichtet war. Die Ärzte, die alle über das Ziel der Studie nicht informiert waren, wurden gebeten, die Körperachsenorientierung der Testperson als „einigermaßen gerade“ oder „schief“ zu klassifizieren. Die vorgelegten Photographien wurden vom Fußende des Bettes gemacht. Der tatsächliche Winkel der Körperachsenorientierung der Testperson wurde jedoch mit Hilfe von Photographien von oben gemäß dem oben beschriebenen Verfahren gemessen. Die den Probanden von oben zeigenden Photographien waren den Ärzten nicht zugänglich. Der kleinste Winkel, der von mindestens 90% der Ärzte als abweichend eingestuft wurde, wurde als Grenzwert betrachtet.

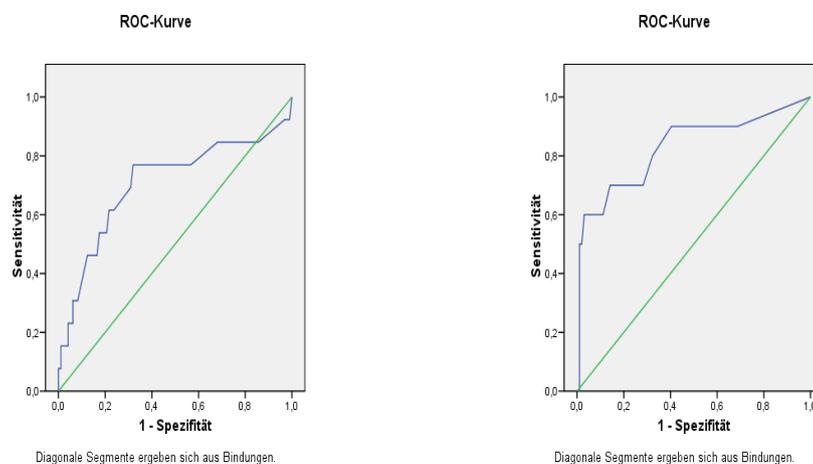
2.4: Datenanalyse und statistische Analyse

Die Pearsons product moment-Korrelation und eine univariate Korrelation wurden durchgeführt, in der die Winkelabweichung mit MMSE beziehungsweise DemTect oder CDT korreliert wurde. In einer separaten Analyse wurde das Alter als Kovariable eingeschlossen, um dieses als mögliche Einflussgröße auszuschließen. Um die Korrelationen zwischen kognitiven Tests und Winkelabweichung vergleichen zu können wurden t-Statistiken für die Differenzen zwischen den Korrelationskoeffizienten ausgerechnet³⁹.

Die Sensitivität der KAOS bezieht sich auf den Anteil der Patienten mit einer kognitiven

Beeinträchtigung, der auch anhand der Körperachsenuntersuchung als beeinträchtigt eingestuft wird. Die Spezifität bezieht sich auf die Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung, die anhand des KAOS als unbeeinträchtigt eingestuft werden. Der positive prädiktive Wert bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein im Test als kognitiv beeinträchtigt eingestufte Patient dies auch tatsächlich ist. Der negative prädiktive Wert bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein im Test als kognitiv gesund eingestufte dies auch tatsächlich ist. Die positive Likelihood ratio bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis mit der Erkrankung verbunden ist. Sie wird durch das Verhältnis zwischen Sensitivität und 1-Spezifität errechnet. Die Präzision wird durch den Anteil korrekter Ergebnisse (richtig positive und richtig negative) definiert.

Fig. 2 A+B: ROC-Kurven über Prädiktion von (A) MMSE- Ergebnisse <24 ("dementia") und (B) DemTect scores < 13 ("CIND" oder "Demenz") von Körperachsenwinkel.



Eine receiver operating curve (ROC-Kurve)⁴⁰ wurde erzeugt, indem die Sensitivität und Spezifität für jeden Wert des Körperachsenwinkels berechnet und 1-Spezifität gegen Sensitivität für jeden der drei kognitiven Screeningtests aufgezeichnet wurde. Anhand dieses Diagramms kann die Sensitivität und Spezifität jedes einzelnen Winkels bestimmt werden, die an jedem Punkt der ROC-Kurve abgelesen werden und vom Datensatz abgelesen werden kann. Die ROC-Kurve ermöglicht die Festlegung des Cut-Off-Werts, der das best mögliche Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität anzeigt. Dieser Cut-Off-Wert wird durch die minimale euklidische Distanz zwischen der linken oberen Ecke (1,1, der Punkt der perfekten Sensitivität und Spezifität) und der Kurve ermittelt. Um die Genauigkeit der Körperachsenstörung zu veranschlagen, wurde die Fläche unter der ROC-Kurve berechnet.

Die statistische Analyse der Untersuchungsergebnisse wurde mit Hilfe der SPSS 16.0

Software (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt. Deskriptive Statistik wird als Durchschnitt und Standardabweichung (SD) angegeben. Ergebnisse galten bei $p < 0,05$ als signifikant.

3 Ergebnisse:

3.1: Allgemein

Einhundertzehn Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (Tab. 1). 109 Patienten führten alle Tests durch. Ein Patient weigerte sich, die MMSE zu vervollständigen. Alle Patienten hielten sich an die Anweisungen des Untersuchers und führten die Aufgabe, sich ins Bett zu legen korrekt und ohne Einspruch durch. Demographische und klinische Daten der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tab. 1: Übersicht der klinischen Profile und demographischen Daten der Patienten

Diagnose	Beispiel Diagnose	Patienten (n)	Männer (n)	Frauen (n)	Durchschnitts- (SD)-alter (Jahre)	Pat. mit mind. 1 pathologischem Test-ergebnis (%)
Periphere Nerven-erkrankung	Neuropathie, Radikulopathie	51	33	18	69,9 (6,2)	43
Erkrankungen der Muskeln u. d. Neuro-muskulären Übertragung	Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, Myopathie	13	5	8	72,2 (7,1)	31
Vorübergehende Störung des Gedächtnisses	Krampfanfall, Synkope, transiente globale Amnesie	11	5	6	73,2 (7,9)	64
Meningo-enzephalo-pathien und Myelopathien	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, kompressive Myelopathie	5	3	2	75,0 (6,3)	40
Neurodegen. Erkrankungen	M. Parkinson, ALS	15	9	6	72,6 (8,5)	47
Andere		15	7	8	69,7 (7,0)	73
Insgesamt		110	62	48	70,9(6,8)	

Alle Patienten, deren Körperachsenorientierung nach Ansicht des Untersuchers von der Längsachse des Bettes abwich, waren im Stande, ihren Körper nach mündlicher Anweisung so zu bewegen, dass eine gerade Körperachsenorientierung erreicht wurde. Die Winkel, die auf der ersten Bettseite während der Positionierung eingenommen wurden, waren denen signifikant ähnlich, die auf der zweiten Seite erreicht wurden (Pearsons Korrelationskoeffizient $r = 0.631$; $P < 0.001$). Die Winkel der beiden Seiten waren statistisch nicht unterschiedlich ($P = 0,317$ im gepaarten two-tailed t -Test). Für die Patienten, die sich von beiden Seiten ins Bett legten, wurde der Mittelwert der beiden Winkel für die weitere Analyse herangezogen.

Die Testergebnisse der MMSE deuteten bei 24 Patienten auf eine kognitive Beeinträchtigung hin, bei acht Patienten lagen die Ergebnisse unter dem Cut-off für Demenz. Beim DemTect lagen die entsprechenden Zahlen bei 34 und 11 Patienten. Die Ergebnisse des CDT wiesen bei 33 Patienten auf eine kognitive Beeinträchtigung hin. Der Anteil an Patienten mit pathologischen Ergebnissen der kognitiven Screeningtests war unabhängig von den verschiedenen Krankheitsentitäten (Tab. 1).

3.2 Verhältnis zwischen Körperachsenwinkel und Ergebnissen der kognitiven Screeningtests

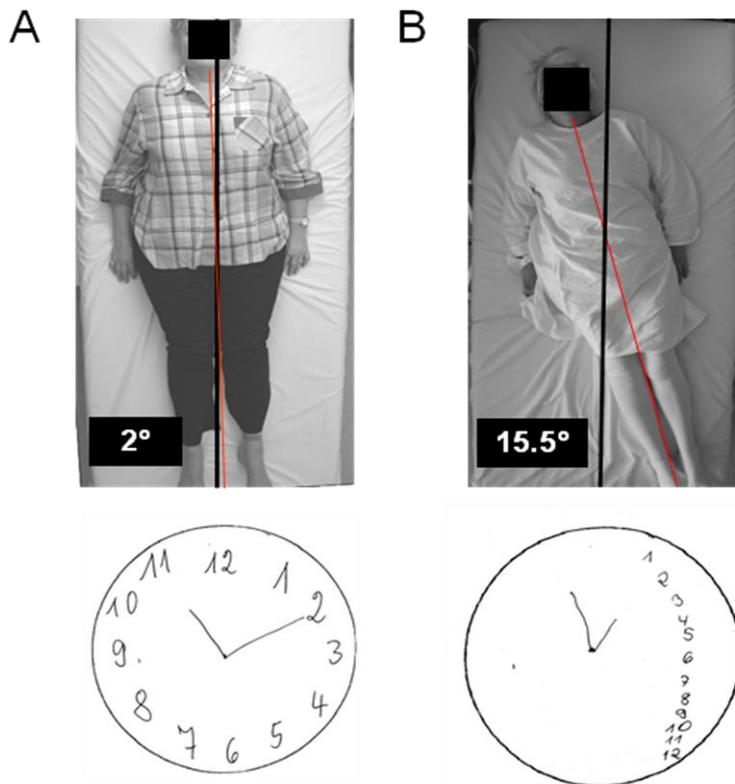
Patienten, die ihren Körper beim Hinlegen schräg zur Längsachse des Bettes ausrichteten, wiesen häufig eine kognitive Beeinträchtigung auf, wie durch die kognitiven Screeningtests nachgewiesen werden konnte.

Größere Winkel wurden bei Patienten beobachtet, deren Testergebnisse höhergradig abweichend waren. Figur 2 zeigt die Körperachse zweier Patienten mit unterschiedlichen kognitiven Ergebnissen. Figur 3 zeigt die Relation zwischen Körperachsenwinkel und kognitiven Testergebnissen für die Patienten.

Eine lineare Regressionsanalyse mithilfe der Pearsons product-moment-Korrelation zeigte, dass die Winkelabweichung signifikant ($p < 0,001$ für alle Tests) mit den Ergebnissen der MMSE ($r = - .480$), des DemTect ($r = - .527$) und des CDT ($r = - .552$) korrelierte. Die Korrelationen blieben signifikant ($p < 0,001$ für alle Tests), auch wenn das Alter als Kovariable herausgerechnet wurde (MMSE, $r = -.407$; DemTect, $r = -.444$; CDT, $r = -.467$).

Die Korrelationen zwischen den einzelnen kognitiven Screeningtests und dem Körperachsenwinkel waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich (alle $t < 1$, alle $P > 0,05$).

Fig. 3: Illustration von zwei Patienten, die intakte (linke Hälfte) und beeinträchtigte (rechte Hälfte) Körperachsenorientierung zeigen. Die Körperachsenwinkel sind in der Kurve gezeigt, darunter die korrespondierenden Uhrentests.



Die Patienten wurden je nach Ergebnis des MMSE und DemTect bezüglich ihres kognitiven Status stratifiziert (“normal”, “CIND”, “Demenz”). Die Varianzanalyse (ANOVA) zeigte einen signifikanten Effekt des kognitiven Status auf den Körperachsenwinkel (Tab.2). Der Körperachsenwinkel von Patienten der “Demenz”-Gruppe war signifikant unterschiedlich von denen aus der Gruppe der kognitiv Unauffälligen (Tab.2). Für den CDT waren die Winkel von Patienten, deren Testergebnisse als “normal” gewertet wurden kleiner als die der Patienten, deren Testergebnisse schlechter waren. Die Assoziation zwischen kognitiven Screeningergebnissen und Körperachsenwinkel verblieb signifikant nach der Exklusion von vier Patienten, die beim Hinlegen auf das Bett ihr Schuhwerk anbehielten aus der Subgruppe (n=78) mit aus den Bildern festlegbarem Schuhstatus.

Tabelle 2 Körperachsenwinkel der verschiedenen kognitiven Gruppen (normal, „CIND“, „Demenz“), wie durch die Ergebnisse der kognitiven Tests bestimmt. Ergebnisse der ANOVAs (Faktor: kognitiver Status).

	Kognitiver Status	Spannweite d. Test-ergebnisse	Anzahl der Pat.	Körperachsenwinkel (grad; Mittel±Standardabweichung)	ANOVA	post-hoc t-test P-Werte	
						Gegen „CIND“	Gegen „Demenz“
MMSE (N=109)	Normal	>26	85	3.6 ± 3.2	F(2,106) = 14,8 P<0.001	109	<0.001
	"CIND"	24–26	16	5.3 ± 3.9		<0.001	
	"Dement"	<24	8	11.4 ± 8.9			
DemTect (N=110)	Normal	>12	76	3.2 ± 3.1	F(2,107) = 12.1 P<0.001	0.001	<0.001
	"CIND"	9–12	23	6.3 ± 4.3		0,12	
	"Dement"	<9	11	8.6 ± 7.8			
CDT (N=110)	Normal "kognitiv beein- trächtigt"	>4 1–4	77 33	3.1 ± 2.5 7.2 ± 6.1	F(2,107) = 24,0	<0.001	Gegen kognitive Beeinträchtigung

Die ROC-Analyse wurde für alle drei Tests durchgeführt (Fig.4). Die Flächen unter der Kurve (AUCs) waren für alle drei kognitiven Screeningtests (Tab.3) signifikant bzgl. der Cut-off-Werte, die Hinweise für kognitive Beeinträchtigung (CIND und Demenz) geben. Die ROC-Analysen für Cut-Off-Werte, die auf Demenz hindeuten, sowohl in MMSE wie in DemTect zeigten ebenfalls signifikante AUCs (Tab.3). Der Körperachsenwinkel, wie er von 23 neurologisch tätigen Ärzten der hiesigen Klinik festgelegt wurde, betrug 7°. Dieser Winkel zeigte eine Sensitivität zwischen 27 und 50% und eine Spezifität zwischen 89 und 96%, je nachdem mit welchem Test der Winkel korreliert wurde (Tab. 3).

Tabelle 3 ROC-Kurvenanalyse für MMSE, DemTect, und CDT. Sensitivität, Spezifität, Prädiktive Werte, Präzision und Likelihood ratio beziehen sich auf den Winkel 7°.

Kognitiver Screening-Test	Kognitiver Status	Cut-off- Score für kognitive Beeinträchtigung	Anzahl d. Patienten, die die Testkriterien erfüllen	Area under curve (AUC) (95% CI)	P-Wert*	Sensitivität† (%) (95% CI)	Spezifität† (%) (95% CI)	Prädiktiver Wert (%)		Präzision (%)	Likelihood Ratio	
								Positiv †	Negativ †		Positiv †	Negativ†
Mini-mental state examination	"CIND" oder "Demenz"	<27	24	0.70 (0.57 bis 0.82)	0.004	29 (17 bis 42)	92 (88 bis 95)	50	82	87	3.5	0.7
DemTect		<13	34	0.77 (0.67 bis 0.87)	<0.001	27 (17 bis 34)	93 (89 bis 97)	64	74	73	4.0	0.8
Clock drawing		<5	33	0.716 (0.60 bis 0.83)	0.001	33 (23 bis 39)	96 (92 bis 99)	79	77	77	8.6	0.7
Mini-mental state examination	"Demenz"	<24	8	0.76 (0.50 bis 1.00)	0.016	50 (23 bis 77)	90 (88 bis 92)	29	96	87	5.1	0.6
DemTect		<9	11	0.75 (0.58 bis 0.91)	0.008	27 (10 bis 53)	89 (87 bis 92)	21	92	83	2.5	0.8

3.3: Analyse der Subtests von MMSE und DemTect

Um die Subtests von MMSE und DemTect, die am engsten mit dem Körperachsenwinkel korrelierten, zu identifizieren, führten wir mehrere multiple Regressionen getrennt für die Subitems von MMSE und DemTect, durch. Dies wurde so durchgeführt, dass die Prädiktoren mit der größten Erklärungsstärke zuerst in das Modell eingeschlossen wurden. Die Analyse der MMSE zeigte, dass 27% der Varianz durch zwei Subtests erklärt wurden: „Sprache“ und „Orientierung“ ($F(2,108) = 21.4, p < .001, \text{bereinigter } R^2 = .27$), wenn für alle sonstigen Störgrößen korrigiert war. Beide Subtests waren negativ mit dem Körperachsenwinkel korreliert, ein niedriges Ergebnis sagte ein großer Winkel voraus. Orientierung war der stärkste Prädiktor, der 22% der Varianz erklärte. Sprache erklärte weitere 5% der Varianz. Bezüglich der DemTect-Subtests zeigte die multiple Regressionsanalyse, dass 26% der Varianz durch zwei Subtests erklärt wurden: Freie verbale Erinnerung und semantische Wortflüssigkeit ($F(2,109) = 19.9, p < .001, \text{adjusted } R^2 = .26$). Weitere Subtests wurden in das Modell nicht eingeschlossen. Freie verbale Erinnerung („Delayed Recall“) war der stärkste Prädiktor, der 23% der Varianz erklärte. Semantische Wortflüssigkeit erklärte weitere 3% der Varianz. Beide Subtests waren negativ mit dem Körperachsenwinkel korreliert. CDT wurde als eigenständiger Test betrachtet^{16,38}, der 29% der Varianz des Körperachsenwinkels ($p < .001, R^2 = .29$) erklärte.

Tabelle 4: Subitemanalyse von MMSE und DemTect in Relation zum Körperachsenwinkel.

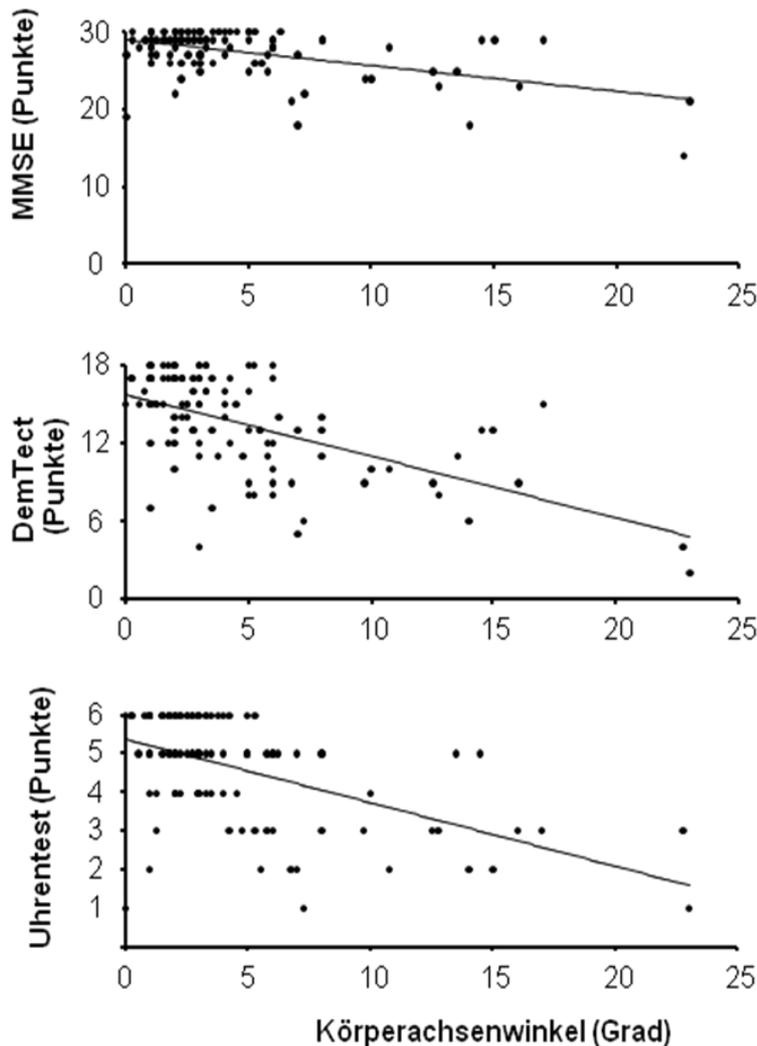
Test	Schritt	Prediktor	Beta	R ²	Änderung in R ²
MMSE	1	Sprache	-.47	.21	.21
	2	Orientierung	-.30	.27	.06
DemTect	1	Verbale freie Erinnerung	-.27	.14	.14
	2	Semantische Flüssigkeit	-.22	.17	.03

4 Diskussion:

4.1

Diese Studie zeigt, dass eine Abweichung des spontanen Körperachsenwinkels von der Längsachse des Bettes hochsignifikant prädiktiv für eine reduzierte Leistung in drei etablierten kognitiven Screeningtests ist. Die Diagnose der Demenz und des MCI erfordert detaillierte formale neuropsychiatrische und neuropsychologische Untersuchungen^{41,42}. Solche umfassende Testungen waren im Rahmen dieser Studie für die meisten der Patienten nicht durchführbar. In der neurologischen Klinik fehlte ein einfacher Zugang zu einer neuropsychologischen Testung durch fachspezifisch geschultes Personal. Eine solche ausführlichere Testung wäre ggf. in der psychiatrischen Klinik leichter durchführbar gewesen. Andererseits bietet das Setting einer neurologischen Klinik mehrere Vorteile gegenüber einer psychiatrischen Klinik. Einerseits ist die Zugänglichkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen wie z.B. Bildgebung in größerem Ausmaß vorhanden. Außerdem konnten auch Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen kein Verdacht auf eine Demenz bestand. Somit ist die Kontrollgruppe in dieser Studie heterogener, was die Aussagekraft der Studie stärkt. Als Surrogatmarker für eine kognitive Beeinträchtigung verwendeten wir den Demtect, den CDT und die MMSE. Die Tatsache, dass jeder der drei Tests im Hinblick auf kognitive Beeinträchtigung validiert¹⁶ ist, erlaubt es, ein pathologisches Ergebnis der Tests als Hinweis auf eine kognitive Beeinträchtigung der untersuchten Patienten zu betrachten und demzufolge, dass die hochsignifikante Korrelation zwischen schräger Körperachsenorientierung und den Testergebnissen der Screeningtests eine Assoziation zwischen der Körperachsenorientierungsstörung und dem kognitiven Status feststellen lässt.

Fig. 4: Beziehung zwischen Körperachsenwinkel und Ergebnis der kognitiven Screeningtests. Er Körperachsenwinkel korrelierte linear mit den Testergebnissen in allen drei Tests. A: Mini mental state Examination; B: Demtect; C: Uhrentest.



4.2:

Die obigen Bemerkungen gelten unabhängig von einer klinischen Anwendbarkeit und dienen vorerst lediglich als Argument für einen Zusammenhang zwischen einer veränderten Körperachsenorientierung beim Hinlegen und einer Demenz. Die Anwendbarkeit wird sich letzten Endes durch die Einschätzung klinisch tätiger Ärzte herausstellen. Dabei ist ein klinisches Zeichen in seiner Natur relativ untersucherabhängig, indem die Untersuchungstechnik des einzelnen unterschiedlich ist. Die diagnostische Wertigkeit eines Gaenslen-Zeichens, zum Beispiel, bei dem ein als schmerzhaft empfundener Händedruck als Hinweis für eine entzündliche Gelenkerkrankung gilt, hängt entschieden von der Festigkeit des Händedrucks ab. Manche bevorzugen einen festen und somit wenig spezifischen Händedruck, während andere einen weicheren und weniger sensitiven bevorzugen. Ob sich

die KAOS als diagnostisches Werkzeug durchsetzt ist derzeit nicht zu beantworten.

Von entscheidender Bedeutung in der Beurteilung dieser Studie ist demnach, bei welchem Winkel das Objekt als „schräg“ eingeschätzt wird. Eine Orientierung an der optimalen Sensitivität und Spezifität, wie sie durch Messung der minimalen euklidischen Distanz zum Punkt (0,1) an der ROC-Kurve ermittelt werden könnte, erwies sich in der Praxis als nicht durchführbar. Die dafür an der Bettkante nötigen Erwägungen wären von der Körpergröße des Patienten und einer möglichst genauen Ausmessung der lateralen Deviation des Körpers abhängig. Ferner bedürften sie einer trigonometrischen Berechnung. Somit wäre die Wertigkeit der KAOS als einfaches klinisches Zeichen erheblich verringert. Anstatt dieser mathematischen Herangehensweise wurde eine rein pragmatische Lösung gewählt. Ein Körperachsenwinkel, der bei einem überwiegenden Teil eines hinsichtlich des Versuchsziels geblindeten Kollektivs als „schräg“ bezeichnet wird, ist auch für den klinischen Alltag gut einsetzbar. Als hypothetischer Vergleich könnte man den Winkel heranziehen, den 50% der Ärzte als schräg bezeichnen würde. Bei einem grenzwertigen Winkel wäre es in diesem Falle jedoch statistisch gesehen zufällig, ob der einzelne Arzt den grenzwertigen Winkel als „gerade“ oder „schräg“ einstufen würde, so dass der Winkel an sich nur wenig zur Entscheidung über weitere Diagnostik beitragen würde. Bei einem Winkel, der von 90% der Beobachter als „schräg“ eingestuft wird, ist im Grenzfall davon auszugehen, dass der Winkel (in 90%) der Fälle als „schräg“ eingestuft wird und ein reales Diskriminationsmerkmal darstellt.

Für einen solchen Winkel bedingt die Beurteilung an sich lediglich eine kleine zusätzliche statistische Ungenauigkeit. Die optimale Abwägung zwischen Sensitivität und Spezifität wird zwar nicht erreicht, dafür ist die klinische Einsetzbarkeit gewährleistet. Aus unserer Sicht scheinen die klinischen Charakteristika unseres vorgeschlagenen Winkels bezüglich Sensitivität und Spezifität für ein derart einfaches klinisches Zeichen akzeptabel. Für den einzelnen Kliniker, jedoch, wird der Grenzwinkel in den meisten Fällen kleiner sein, die Sensitivität und Spezifität verändert sich dementsprechend. Der Untersucher sollte sich dieser Tatsache bewusst sein und ihr Rechnung tragen.

Somit kann die Abweichung des Körperachsenwinkels von der Längsachse des Bettes als klinisches Zeichen betrachtet werden, das im klinischen Alltag auf eine mögliche kognitive Beeinträchtigung hinweisen könnte, woraufhin eine weitere formale neuropsychologische Diagnostik erfolgen kann. Wir schlagen vor, dieses abnormale Verhalten als Körperachsenorientierungsstörung (KAOS) zu bezeichnen. Da das Hinlegen Teil einer jeder körperlichen Untersuchung ist, könnte die Beurteilung der Körperachsenorientierung auch bei

älteren Erwachsenen nützlich sein, die gegenüber kognitiven Leistungstests ablehnend sind.

4.3:

Die Studie ist mit mehreren Einschränkungen verbunden. Die Ergebnisse stammen aus einer Population stationärer neurologischer Patienten, die ausgewählt wurde, um störenden Einfluss durch eine fokale Hirnerkrankung oder motorische Defizite auszuschließen. Dieses Studiendesign und die Patientenauswahl schränken möglicherweise die Aussagekraft der Studie ein. Dies ist unserer Ansicht nach für eine Pilotstudie jedoch vertretbar. Die Patienten wurden alle stationär in einer einzigen Klinik (neurologische Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Würzburg) behandelt und wurden aus praktischen Gründen nicht streng konsekutiv eingeschlossen.

Patienten mit frischem zerebrovaskulären Ereignis, dokumentierten Hirnläsionen oder motorischen Erkrankungen, die ausreichend schwerwiegend waren, um mit der Eigenpositionierung des Patienten zu interferieren, wurden aus dem Protokoll ausgeschlossen. Durch die zwei ersten Ausschlusskriterien wurden alle frischen, insbesondere auch spontan rückläufigen Ischämien einschließlich frischer und älterer Schlaganfälle ausgeschlossen. Aus diesen Kriterien folgt, dass die Studie gegenüber vaskulär bedingter kognitiver Erkrankung eine negative Wichtung hatte. Auch Demenzformen, die mit hypokinetischen Bewegungsstörungen einhergehen, wurden weniger berücksichtigt, da diese Patienten zum Teil allein aus motorischen Gründen nicht im Stande sind, sich adäquat zu positionieren. Da diese Erkrankungen einen erheblichen Anteil aller Demenzen betragen^{43,44}, lag die Verteilung der Studienpopulation zugunsten der restlichen Erkrankungen, insbesondere beginnender Alzheimererkrankung. Jedoch deutet die klinische Beobachtung darauf hin, dass die Verbindung zwischen KAOS und beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten mindestens genauso häufig bei chronischen Schlaganfallpatienten und Patienten, die an Parkinsonerkrankungen mit kognitiver Beeinträchtigung leiden, ist. Demzufolge könnte das Zeichen breite Gültigkeit besitzen. Nichtsdestotrotz wird es wichtig sein, festzustellen, ob die Anwesenheit einer Körperachsenorientierungsstörung auch bei anderen, weniger selektionierten Populationen ein Marker für kognitive Beeinträchtigung ist.

4.4:

Es ist zu betonen, dass unsere Anweisung, sich hinzulegen, keine Formulierung beinhaltet hat, durch die nahegelegt werden könnte, dass die Ausrichtung der Körperachse parallel zur Längsachse des Bettes ein erwünschtes Ziel war. Daraus könnte man folgern, dass kognitiv gesunde Erwachsene, im Gegensatz zu Säuglingen und kleinen Kindern, eine überraschend hochgradig kontrollierte Position auf die einfache Anweisung einnehmen, sich ins Bett zu

legen. Dies könnte einerseits auf eine gesellschaftliche Konvention hindeuten. Wahrscheinlicher aber spiegelt die Kontrolle der Körperachsenorientierung, die selbst während des Schlafs beibehalten zu sein scheint, ein erworbenes motorisches Verhalten wider, dessen ökologischer Vorteil sein könnte, die Wahrscheinlichkeit zu reduzieren, aus dem Bett zu fallen.

4.5:

Theoretisch gibt es eine Reihe von Gründen, warum es einem kognitiv beeinträchtigten Patienten misslingt, den Körper im Bett gerade zu positionieren. Eine Möglichkeit ist, dass das Verhaltensziel, den Körper gerade ins Bett zu legen, nicht vorhanden ist. Dieses Ziel wird im Normalfall nie explizit formuliert, und es ist nicht unplausibel, dass eben diese Art der Befolgung von gesellschaftlichen Konventionen bei beginnendem kognitivem Verfall verloren geht. Durch die Nichtwahrnehmung dieser Konventionen beginnt der Patient zwar, sich ins Bett zu legen, beim Erreichen einer stabilen Lage wird die Aktion jedoch beendet, bevor eine gerade Stellung erreicht wurde.

Dies würde ein Verlust *impliziten* Wissens bei Beibehaltung *expliziten* Wissens darstellen und wäre eine mögliche Erklärung für die KAOS

Die Vorteile dieser Theorie liegen auf der einen Seite in ihrer Einfachheit, indem sie von teils hypothetischen Konstrukten, die recht spezifisch in anatomischer Lokalität oder kognitiver Funktion begrenzt sind, unabhängig ist. Zudem ist Demenz definiert als multiple [kognitive] Defizite, die schwer genug sind, um mit der sozialen Funktion zu interferieren². Soziale Funktion erfordert eine integrative Nutzung verschiedener kognitiver Bereiche, ein kompliziertes Geflecht von explizitem und implizitem Wissen, Observations- und Abstraktionsfähigkeit, Gedächtnis und Antizipation, kurzum, sie erfordert eine intakte Exekutivfunktion, und wenn bloß eines dieser unterschiedlichen Unterbereiche oder die Verknüpfung derer beeinträchtigt ist, ist die adäquate soziale Funktion gefährdet. Insofern könnte man argumentieren, dass Demenz eine Störung der Exekutivfunktionen beinhaltet, die sich teils durch die KAOS enthüllen lässt. Dazu würde passen, dass die multiple Regressionsanalyse dieser Studie zeigte, dass keines der Sub-Items von MMSE und DemTect mehr als 27% der Datenvarianz des Körperwinkels erklärte, während das Performance des CDT allein 29% der Varianz erklärte. Dies könnte als Argument dafür herangezogen werden, dass KAOS und CDT mit ähnlichen oder denselben kognitiven Fähigkeiten verbunden sind. Für den Uhrentest wurde gezeigt, dass er hauptsächlich auf visuospatiale und exekutive Fähigkeiten zurückgreift^{34,38}. Auf der anderen Seite war die Korrelation zwischen Körperachsenorientierungswinkel und CDT-Score ($r=0.467$) nicht so hoch, dass allein

dadurch nahegelegt würde, dass sie zwei Manifestationen der gleichen Störung darstellen. Die Subitems „Sprache“ und „Orientierung“ in der MMSE und „semantische Wortflüssigkeit“ und „Verzögertes Hervorrufen“ stellten sich als die stärksten Prädiktoren für die Varianz der KAOS heraus. Dies lässt vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen diesen Subitems und der KAOS besteht. Dieser Zusammenhang bedarf weiterer Untersuchungen

4.6:

Aus einer neuropsychologischen Perspektive könnte KAOS ein Ausdruck eines perzeptuellen Defizits im Sinne einer Orientierungsagnosie sein, d.h. der Unfähigkeit, die Orientierung eines Objektes im Verhältnis zum anderen zu erkennen, unabhängig von der Fähigkeit, die Identität eines Objektes zu erkennen⁴⁵. Beeinträchtigungen, die auf eine Orientierungsagnosie deuten, sind mit unterschiedlicher Häufigkeit bei Patienten mit Morbus Alzheimer festgestellt worden^{46,47,48}. Bei KAOS ist das Objekt, dessen relationale Orientierung es zu veranschlagen gilt mit dem Körper des Subjektes identisch und da sich die Patienten nicht selbst zusehen konnten, ist die Körperachse nur als eine mentale und nicht als visuelle Representation vorhanden. Deshalb ist es eine besondere Eigenschaft der Handlung, sich im Bett zu positionieren, dass sie gleichzeitig egozentrische und allozentrische⁴⁹ Fähigkeiten der Unterscheidung von Objektorientierungen erfordert. Die enge Assoziation von Störungen der Orientierungsdifferenzierung mit posturalen Störungen ist bereits gezeigt worden. Als Beispiel kann das Pushersyndrom herangezogen werden, ein spontanes Verhalten bei dem sich Schlaganfallpatienten in einer geraden Stellung aktiv von der nichthemiparetischen Seite wegdrücken und der Körper gegen die hemiparetische Seite kippt. Dies ist mit der Unfähigkeit, zu entscheiden, wann sich ihr eigener Körper in der vertikalen Position im Frontalplan befindet, in Verbindung gesetzt worden^{50,51}.

Auch bei Patienten ohne fokale Läsionen ist eine gestörte Perzeption von Vertikalität im Sagittalplan beschrieben.

^{52,53}Es scheint, als ob Patienten mit einer solchen Störung eher zu stürzen neigen⁵⁴). Diese Verschiebung der Vertikalitätsauffassung ist wenigstens zum Teil durch sich verschlechternde Responsivität in anderen Sinnesqualitäten (Propriozeption, visuelle und vestibuläre Impulse) zu erklären. Ein Zusammenhang zwischen gestörter Vertikalitätsauffassung und allgemein-kognitiven Fähigkeiten ist nicht erforscht, ist aber an sich vorstellbar. An sich könnte aber eine Störung der subjektiven Vertikale auch Ausdruck einer beginnenden Defizienz der Gleichgewichtsorgane (im weitesten Sinne) sein. Weitere Studien sind notwendig, um die Beziehung zwischen subjektiver Vertikale und kognitiven Fähigkeiten genauer zu erforschen.

4.7:

Die Körperachsenorientierungsstörung, wie sie in dieser Studie untersucht wurde, könnte als eine gravizeptionsunabhängige posturale Störung gesehen werden, bei der die Patienten nicht im Stande sind, die vorgegebene Längsachse im egozentrischen Frontalplan, beziehungsweise die Längsachse eines rechteckigen Objektes verlängert in der Horizontalebene eines allozentrischen Koordinatensystem zu erkennen. Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass allozentrische und egozentrische räumliche Informationen zumindest zum Teil in getrennten parietofrontalen neuronalen Netzwerke^{55,56} bearbeitet werden, gibt es mehrere neurophysiologische (z.B.⁵⁷), bildgebende (z.B.⁵⁶) und Läsionsstudien(⁵⁸) über die Beurteilung des dreidimensionalen Raums, die eine starke Beteiligung des posterioren parietalen Kortex oder seine anatomische Verbindungen während egozentrischer und allozentrischer Wahrnehmungsaufgaben zeigen. Wenn KAOS tatsächlich eine neuropsychologische Störung ist, so ist das morphologische Korrelat am ehesten in diesem Bereich zu suchen. Eine Präferenz der Lokalisation im Parietallappen würde voraussagen, dass die Prävalenz des KAOS in verschiedenen Stadien von Demenzen unterschiedlich ist, in denen die lobäre Atrophie sich nach einem erkennbaren Muster entwickeln⁵⁹. Ferner ist eine Assoziation zum medialen parietalen Kortex, auch Precuneus genannt, sowohl für die allozentrische Orientierung²⁰ als auch für höhere kognitive Funktionen (siehe Cavanna et. al.⁶⁰) gezeigt worden. Somit ist zumindest denkbar, dass die Ausbildung einer KAOS durch Dysfunktion in diesem Bereich bedingt ist. Andererseits sind aufgrund der anatomischen Gegebenheiten isolierte Läsionen in diesem Bereich selten⁶⁰, so dass die Durchführung kontrollierter Studien zur Prüfung dieser Postulate schwierig werden dürfte.

4.8:

Eine Körperachsenorientierungsstörung war bei kognitiv beeinträchtigten Patienten eindeutig vorhanden, deren Ergebnisse in MMSE oder DemTect sich jedoch nicht zum Bereich der Demenz zuordnen ließen. Darüber hinaus ergaben cut-off-Scores für CIND in der ROC-Analyse erheblich größere AUC-Werte in DemTect (0,77) als in MMSE (0,70). Dies stimmt mit der bekannt unterschiedlichen Sensitivität dieser Tests, um frühe Beeinträchtigung zu erkennen überein¹⁹. Unser Befund, dass eine Körperachsenorientierungsstörung auch bei Patienten festzustellen war, deren kognitive Beeinträchtigung nicht schwer genug war, um als Demenz klassifiziert zu werden, stimmt mit der Annahme überein, dass MCI mit Defiziten in anderen Bereichen als mit dem Gedächtnis einhergehen kann⁹. Dieses wird auch für unseren Surrogatbegriff CIND der Fall sein. Daraus ergibt sich auch die Möglichkeit, dass die

Sensitivität und die Auflösung kognitiver Screeninginstrumente erhöht werden könnten, indem (selbst-referierende) räumliche Orientierungstests einbezogen werden, deren Herausforderung an der Schnittstelle zwischen Perzeption und motorischer Kontrolle zu finden sind.

4.9

Gebräuchliche Demenztests werden oft wegen der übermäßigen Gewichtung des Gedächtnisses kritisiert, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass nicht-Alzheimer-Demenzen oft andere initiale Manifestationen als Amnesie aufweisen. Eine gezielte Prüfung der gebräuchlichsten Demenztests aus der Übersicht von Cullen et. al¹⁶ mit dieser Fragestellung zeigt, dass 15 von 30 Tests zwar eine visuospatiale Aufgabe enthalten, sieben von diesen enthalten Uhrentests, vier die zwei miteinander verbundenen Fünfecke, die der MMSE entnommen sind, und vier enthalten andere Arten visuospatialer Aufgaben. Egozentrische Aufgaben, dreidimensionale Aufgaben oder praktische Aufgaben des Patienten sind in keinem der Tests vorhanden. Somit scheint die KAOS eine sinnvolle Ergänzung zu den gängigen Demenztest. Redundanz ist bei keinem der Tests vorhanden.

Der größte Nutzen als Zeichen für kognitive Beeinträchtigung hätte die KAOS bei nur leicht beeinträchtigten Patienten, die nosologisch am ehesten als leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) einzustufen sind. Auch für dieses Kollektiv ergibt die KAOS statistisch signifikante Ergebnisse, wobei die methodischen Schwächen der Studie hier am bedeutendsten sind. Die Diagnose eines MCI lässt sich aktuell ausschließlich durch eine strukturierte neuropsychologische Untersuchung stellen, im Gegensatz zur Demenz ist die Validierung von Screeningtests mit relativ wenig Daten belegt. In dem Punktebereich der subitembasierten Tests jedoch, der weder ein normales Ergebnis noch ein eindeutiges Hinweis auf eine Demenz darstellt, werden sich auch die meisten Patienten mit MCI finden. Diese sind per definitionem sozial nicht beeinträchtigt und wahren oft eine unauffällige Fassade, so dass sie erst durch aufwändige Diagnostik erfasst werden können. Dass die KAOS nicht als Test erscheint, ermöglicht gewissermaßen den Blick hinter die Blendwerke, die ein beginnend kognitiv beeinträchtigter Patient aufbaut, um sein Defizit zu verbergen. In der Zukunft, wenn krankheitsmodifizierende Medikamente zugänglich sein könnten, wäre es von großer Wichtigkeit, diese Patienten in der ambulanten Betreuung möglichst frühzeitig zu identifizieren. Studien haben gezeigt, dass der Zeitaufwand von konventionellen Screenings als Hindernis empfunden wird.⁶¹ Die Testung der Körperachsenorientierung erweitert eine normale körperliche Untersuchung nicht, da das Hinlegen ein integraler Teil der Untersuchung ist. Als solches könnte es als einleitendes klinisches Zeichen genutzt werden,

das einen Mehraufwand in der klinischen Praxis vermeidet und trotzdem möglichst viele erkrankte Menschen erfasst. Ein zusätzlicher Vorteil der Beobachtung der Körperachsenorientierung ist, dass sie eine explizite Testsituation vermeidet. Erstens gibt es eine subtile Änderung des Verhaltens, wenn eine Person weiß, dass sie getestet wird, zweitens wird die Person eine Rückmeldung zum Ergebnis des Tests erwarten. Ein subnormales Ergebnis eines Demenztests kann ein emotionales Trauma mit sich führen, insbesondere in Anbetracht der begrenzten therapeutischen Möglichkeiten. Aus diesem Grund gibt es von den Autoren eines Übersichtsartikels über Demenzscreening ausdrücklich keine Empfehlung zu einem globalen Screeningprogramm⁶². KAOS würde den Arzt befähigen, Patienten zu identifizieren, die diesbezüglich beobachtet werden sollten.

4.10:

Obwohl die unterschiedlichen Demenzerkrankungen in letzter Instanz alle größeren kognitive Bereiche betreffen, können initial kognitive und verhaltensbezogene Defizite unterschieden werden⁶³. Als Parallele zu diesem Konzept ist oben festgestellt worden, dass MCI sich auch in nicht-amnestischen Formen äußern kann, und dass es auch andere kognitive Bereiche als das Gedächtnis relativ isoliert betreffen kann⁶⁴. Ein Grund für die schwache Leistung von Screeningtests im Hinblick auf mildere Formen von kognitiver Beeinträchtigung könnte sein, dass sie vorwiegend auf die Gedächtnisleistung ausgerichtet sind, und demzufolge andere kognitive Bereiche vernachlässigen¹⁶.

Auf der anderen Seite ist davon auszugehen, dass die Patienten, die an einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung leiden, sich eine Zeitlang in einem Zustand befinden, in dem die kognitive Leistung beeinträchtigt ist, ohne dass dies sich auf die soziale Funktion auswirkt. Diese kognitive Beeinträchtigung wird sich, analog zum Vollbild einer Alzheimer-Erkrankung, eher als amnestisches MCI bemerkbar machen, indem sie zuerst als Gedächtniseinschränkung manifest wird. Auch bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass die Spezifität und Sensitivität von Screeningtests eher gering ist, insofern als dass eine isolierte Gedächtnisstörung im höheren Alter einerseits nicht ungewöhnlich ist und andererseits nicht unbedingt in den relativ grob diskriminierenden Tests auffallen muss. Eine genaue und damit sensitive Erfassung der kognitiven Fähigkeiten eines Menschen mit dem notwendigen Diskriminierungsvermögen in derart kurzer Zeit und mit derart wenig Aufwand ist möglicherweise nicht realistisch erreichbar.

4.11:

Da in der Studie kein adäquates Instrument herangezogen wurde, um ein MCI festzustellen, ist es in deren Rahmen nicht möglich, eine Korrelation zwischen KAOS und MCI

herzustellen, sondern nur eine Aussage, wie häufig KAOS bei den Patienten anzutreffen ist, bei denen die Screeningtests pathologisch ausfallen, ohne dass dabei der hochgradige Verdacht auf eine Demenz besteht. Aus diesem Grund verzichteten wir auf den Begriff und benutzte in der Tabelle 2 stattdessen den älteren, weniger genau definierten Begriff CIND (Cognitive Impairment not Demented). Für die Diagnose „Demenz“ ist formal zwar auch eine strukturierte neuropsychiatrische Untersuchung notwendig², aufgrund der besseren Validität der Screeningtests hinsichtlich der Diagnose „Demenz“¹⁶ ist aus unserer Sicht die Übereinstimmung zwischen dem in dieser Arbeit benutzten Demenzbegriff (durch die Screeningtests belegt) und der Krankheitsentität gut genug, um den Begriff uneingeschränkt anzuwenden.

Tab. 5: Übersicht über gängige kognitive Screeningtests mit Angabe über das Vorhandensein von Räumlich-visuelle Aspekte.

Titel	Akronym	Art der Aufgabe	Erstpublikationsort und Titel
Modified MMSE	3MS	Zeichnen zweier verbundener Fünfecke	⁶⁵
3 Word Recall	3WR		⁶⁶
7-minute Screen	7MS	Uhrentest	⁶⁷
AB cognitive screen	ABCS	Uhrentest	⁶⁸
Addenbrooke's cognitive ex.-Revised	ACE-R	Zählen von Punktkonstellationen, Identifikation fragmentierter Buchstaben.	⁶⁹
Abbreviated mental test	AMT		⁷⁰
Brief Alzheimer screen	BAS		⁷¹
Cognitive abilities screening inst.	CASI	Zeichnen zweier verbundener Fünfecke	⁷²
Cognitive assessment screening test	CAST	Zeichnen (z.B. eine Würfel, Uhrentest	⁷³
Cognitive capacity screening exam.	CCSE		⁷⁴
Clock Drawing test	CDT	Uhrentest	³¹
	DemTect		²⁸
GP Assessment of cognition	GPCOG	Uhrentest	⁷⁵
Hopkins verbal learning test	HVLT		⁷⁶
	Mini-COG	Uhrentest	⁷⁷
Memory imp. screen	MIS		⁷⁸
Mini-Mental State examination	MMSE	Zeichnen zweier verbundener Fünfecke	¹⁵

Montpellier screen	Mont	Visuospatiale Konstruktion	79
Neurobehavioral cogn. status examination (AKA Cognistat)	NCSE	Manipulation von roten und weißen Blöcken, um geometrische Formen zu bilden, wie sie auf Photographien gezeigt werden.	80
Rotterdam v. Cambridge cog. Exam.	R-CAM-COG	Erkennen von Objekten auf Photographien aus ungewöhnlichen Winkeln	81
Rapid dementia screening test	RDST		82
Short and sweet screening instrument	SASSI	Zeichnen zweier verbundener Fünfecke	83
Six item screener	SIS		84
Short orientation memory concentration test	S-OMC		85
Short portable mental status questionnaire	SPMSQ		86
Short test of mental st.	STMS	Uhrentest	87
Time and Change	T&C		88
Trail making test	TMT		89
Verbal fluency categories	VFC		90
Modified world test	WORLD		91

4.12:

Die Beobachtung und Beschreibung der KAOS eröffnet neue Perspektiven in der Aufgabe und Herausforderung, kognitive Beeinträchtigung zu erkennen. Hierbei ist es wichtig zu betonen, dass keiner der gängigen Tests mit einem Item ausgestattet ist, was sich auf die KAOS bezieht oder gar dieser ähnlich ist. Der Montpellier Screen und R-CAMCOG beinhalten zwar visuospatiale Aufgaben, jedoch sind diese nicht wie die Körperachsenorientierung egozentrisch. Wie die sonstigen Items und Tests sind sie zudem Compliance-abhängig, während die Untersuchung der Körperachsenorientierung sich ohne aufzufallen im Rahmen der klinischen Untersuchung durchführen lässt.

5 Zusammenfassung:

Diese Studie zeigt, dass eine Körperachsenorientierungsstörung ein frühes und sensitives Zeichen von kognitiver Beeinträchtigung bei stationären neurologischen Patienten sein kann, bei denen Faktoren, die als Einflussgrößen für eine adäquate Positionierung im Bett wirken

könnten, ausgeschlossen sind. Die Anwesenheit dieses Zeichen könnte den behandelnden Arzt darauf hinweisen, dass eine kognitive Beeinträchtigung vorhanden sein könnte, und dass weitere Untersuchungen angebracht sein könnten. Wenn die Verbindung von KAOS und kognitiver Beeinträchtigung sich auch für unselektierte Patientenkollektive bestätigen lässt, könnte es ein Hinweis auf eine fundamentale kognitive Störung sein, deren verhaltensmäßige und klinisch relevante Korrelate wichtig sein könnten. Weitere Erforschung des Zeichens, insbesondere bezüglich des Vorhandenseins bei verschiedenen Demenzen, könnte zu einer Verfeinerung und Verbesserung der Screeninginstrumente führen, was in der Zukunft von zunehmender Bedeutung sein kann.

6: Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1. Übersicht der klinischen Profile und demographischen Daten der Patienten

Tabelle 2. Körperachsenwinkel der verschiedenen kognitiven Gruppen (normal, "CIND", "Demenz"), wie durch die Ergebnisse der kognitiven Tests bestimmt. Ergebnisse der ANOVAs (Faktor: kognitiver Status).

Tabelle 3. ROC-Kurvenanalyse für MMSE, DemTect, und CDT. Sensitivität, Spezifität, Prediktive Werte, Präzision und Likelihood ratio beziehen sich auf den Winkel 7°.

Tabelle 4. Subitemanalyse von MMSE und DemTect in Relation zum Körperachsenwinkel.

Tabelle 5. Übersicht über gängige kognitive Screeningtests mit Angabe über das Vorhandensein von Räumlich-visuelle Aspekte.

Figur 1. Bestimmung der Körperachsenabweichung (schematische Illustration). Der Winkel α wurde zwischen der Körperachse und dem Bett bestimmt.

Figur 2. ROC-Kurven über Prädiktion von (A) MMSE- Ergebnisse <24 ("dementia") und (B) DemTect scores < 13 ("CIND" oder "Demenz") von Körperachsenwinkel

Figur 3 A+B: Illustration von zwei Patienten, die intakte (linke Hälfte) und beeinträchtigte (rechte Hälfte) Körperachsenorientierung zeigen. Die Körperachsenwinkel sind in der Kurve gezeigt, darunter die korrespondierenden Uhrentests.

Figur 4. Beziehung zwischen Körperachsenwinkel und Ergebnis der kognitiven Screeningtests. Er Körperachsenwinkel korrelierte linear mit den Testergebnissen in allen drei Tests. A: Mini mental state Examination; B: Demtect; C: Uhrentest.

7 Literaturverzeichnis:

- 1 C. Ferri, M. Prince, C. Brayne, H. Brodaty, L. Fratiglioni, M. Ganguli, K. Hall, K. Hasegawa, H. Hendrie, Y. Huang Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study *The Lancet*, Volume 366, Issue 9503, 2112-2117
- 2 American Psychiatric Association, ed. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV-TR*. 4th edition, Text Revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 3 O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Brook CP, Reiss BB, Roth M. Do general practitioners miss dementia in elderly patients? *BMJ* 1988;297:1107-10
- 4 Olafsdottir M, Skoog I, Marcusson J. Detection of dementia in primary care: the Linköping study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:223-9;
- 5 Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL. The detection of dementia in the primary care setting. *Arch Intern Med* 2000;160:2964-8]
- 6 Hickey A, Clinch D, Groarke EP. Prevalence of cognitive impairment in the hospitalized elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:27-33
- 7 Raymont V, Bingley W, Buchanan A, David AS, Hayward P, Wessely S, et al. Prevalence of mental incapacity in medical inpatients and associated risk factors: cross-sectional study. *Lancet* 2004;364:1421-7;
- 8 Bickel H, Mosch E, Seigerschmidt E, Siemen M, Forstl H. Prevalence and persistence of mild cognitive impairment among elderly patients in general hospitals. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:242-50]
- 9 Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 2008;13:45-53]
- 10 Petersen Mild cognitive impairment as a diagnostic entity, R, *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 183–194
- 11 Grundman et al, Mild Cognitive Impairment Can Be Distinguished From Alzheimer Disease and Normal Aging for Clinical Trials, *Arch Neurol(Chicago)* 61:59–66
- 12 Jicha et al, Neuropathologic Outcome of Mild Cognitive Impairment Following Progression to Clinical Dementia, *Arch Neurol*. 2006;63:674-681.
- 13 Sang Won Seo, et al, Cortical thickness in single- versus multiple-domain amnesic mild cognitive impairment, *NeuroImage* 36 (2007) 289–297
- 14 Mark Mapstone, PhD; Teresa M. Steffenella, MA; and Charles J. Duffy.:A visuospatial variant of mildcognitive impairment, Getting lost between aging and AD *Neurology* 2003;60:802-808
- 15 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98
- 16 Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, Coen RF, Lawlor BA. A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:790-9
- 17 Gauthier S, Touchon J. Mild Cognitive Impairment is not a clinical entity and should not be treated. *Arch Neurol* 2005; 62: 1164-1166;
- 18 Visser and Brodaty MCI is not a clinically useful concept. *Int Psychogeriatr*. 2006 Sep;18(3):402-9]
- 19 AJ Mitchell, A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive

impairment. *J Psychiatr Res.* 2008 Jun 23

20 Frings et al: Precuneus is involved in allocentric spatial location encoding and recognition, *Exp Brain Res.* 2006 Sep;173:661-72

21 Aguirre G, Zarahn E, D'Esposito M, Neural components of topographical representation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 95, pp. 839–846, February 1998

22 Jakub Hort, Jan Laczó, Martin Vyhnálek, Martin Bojar, Jan Bures, and Kamil Vlcek: Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment, *PNAS* 2007;104:4042-4047

23 Eva Kalova, Kamil Vlcek, Eva Jarolimova, Jan Bures: Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests: *Behavioural Brain Research* 159 (2005) 175–186

24 Barbieri G, Gissot A-S, Pérennou D; Ageing of the postural vertical, *AGE* (2010) 32:51–60

25 Barbieri G, Gissot AS, Fouque F, Casillas JM, Pozzo T, Perennou D (2008) Does proprioception contribute to the sense of verticality? *Exp Brain Res* 185:545–552

26 Landau WM. Reflex dementia: disinhibited primitive thinking. *Neurology* 1989;39:133-7

27 Marterer-Travniczek A, Danielczyk W, Muller F, Simanyi M, Fischer P. Release signs in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1992;4:207-12

28 Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:136–43

29 Critchley M. *The Parietal Lobes.* New York: Hafner, 1953

30 Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:725-9]

31 Shulman KI, Herrmann N, Brodaty H, Chiu H, Lawlor B, Ritchie K, et al. IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr* 2006;18:281-94]

32 Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW, Jr. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007;297:2391-404

33 Kalbe 2004; Troyer AK. DemTect effective in screening for mild cognitive impairment and mild dementia. *Evid Based Ment Health* 2004;7:70

34 Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:588-94;

35 Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:548-61;

36 Freedman M, Leach L, Kaplan E. *Clock drawing: a neuropsychological analysis.* New York: Oxford University Press, 1994]

37 Kukull WA, Larson EB, Teri L, Bowen J, McCormick W, Pfanschmidt ML. The Mini-Mental State Examination score and the clinical diagnosis of dementia. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1061-7

38 Shulman KI, Gold D, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993;8:487-496

39 Cohen J, Cohen P. *Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences.* Second Edition ed. Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, 1983

-
- 40 Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters* 2006;27:861-874
- 41 Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53
- 42 Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42
- 43 Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008;7:246-55
- 44 McKeith IG, Mosimann UP. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10 Suppl 1:S15-8
- 45 Turnbull OH, Beschin N, Della Sala S. Agnosia for object orientation: implications for theories of object recognition. *Neuropsychologia* 1997;35:153-63]
- 46 [Della Sala S, Turnbull O, Beschin N, Perini M. Orientation agnosia in pentagon copying. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:129-30;
- 47 Caterini F, Della Sala S, Spinnler H, Stangalino C, Tumbull OH. Object recognition and object orientation in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2002;16:146-55;
- 48 Harris IM, Harris JA, Caine D. Object orientation agnosia: a failure to find the axis? *J Cogn Neurosci* 2001;13:800-12]
- 49 Howard IP, Templeton WB. *Human spatial orientation*. London: Wiley, 1966
- 50 Karnath HO. Pusher syndrome--a frequent but little-known disturbance of body orientation perception. *J Neurol* 2007;254:415-24;
- 51 Perennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty MA, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain* 2008;131:2401-13]
- 52 Manckoundia P, Mourey F, Pfitzenmeyer P, Van Hoecke J, Perennou D. Is backward disequilibrium in the elderly caused by an abnormal perception of verticality? A pilot study. *Clin Neurophysiol* 2007;118:786-93]
- 53 Barra J, Oujamaa L, Chavineau V, Rougier P, Perennou D Asymmetric standing posture after stroke is related to a biased egocentric coordinate system, *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1582-7.
- 54 Tobis JS, Nayak L, Hoehler F. Visual perception of verticality and horizontality among elderly fallers. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:619-22
- 55 Nadel L, Hardt O. The spatial brain. *Neuropsychology* 2004;18:473-6;
- 56 Zaehle T, Jordan K, Wustenberg T, Baudewig J, Dechent P, Mast FW. The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain Res* 2007;1137:92-103
- 57 Crowe DA, Averbek BB, Chafee MV. Neural ensemble decoding reveals a correlate of viewer- to object-centered spatial transformation in monkey parietal cortex. *J Neurosci* 2008;28:5218-28
- 58 Hyvarinen J. *The parietal cortex of monkey and man*. Berlin: Springer, 1982
- 59 Du AT, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, et al. Different regional patterns of cortical thinning in

Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain* 2007;130:1159-66

60 Cavanna A, Trimble M.R., The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioral correlates. *Brain* (2006), 129, 564–583

61 Valcour VG, Masaki KH, Curb JD, Blanchette PL. The detection of dementia in the primary care setting *Arch Intern Med*. 2000;160:2964-8

62 Boustani M, Peterson B, Hanson L, et al. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:927–37

63 Levy JA, Chelune GJ. Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20:227-38

64 Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262-70

65 Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 1987;48:314–18.

66 Kuslansky G, Buschke H, Katz M, et al. Screening for Alzheimer's disease: the memory impairment screen versus the conventional three-word memory test. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1086–91.

67 Solomon PR, Hirschhoff A, Kelly B, et al. A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:349–55.

68 Molloy DW, Standish TI, Lewis DL. Screening for mild cognitive impairment: comparing the SMMSE and the ABCS. *Can J Psychiatry* 2005;50:52–8.

69 Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised : a brief cognitive test battery for dementia screening.

Int J Geriatr Psychiatry 2006;21:1078–85.

70 Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing* 1972;1:233–8.

71 Mendiondo MS, Ashford JW, Kryscio RJ, et al. Designing a Brief Alzheimer Screen (BAS). *J Alzheimer Dis* 2003;5:391–8.

72 Teng EL, Hasegawa K, Homma A, et al. The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int Psychogeriatr* 1994;6:45–58.

73 Drachman DA, Swearer JM, Kane K, et al. The cognitive assessment screening test (CAST) for dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996;9:200–8.

74 Kaufman DM, Weinberger M, Strain JJ, et al. Detection of cognitive deficits by a brief mental status examination: the Cognitive Capacity Screening Examination, a reappraisal and a review. *Gen Hosp Psychiatry* 1979;1:247–55

75 Brodaty H, Pond D, Kemp NM, et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:530–4.

76 Brandt J. The Hopkins Verbal Learning Test: Development of a new memory test with six equivalent forms. *Clin Neuropsychol* 1991;5:125–42.

77 Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:1021–7.

-
- 78 Buschke H, Kuslansky G, Katz M, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999;52:231–8.
- 79 Artero S, Ritchie K. The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting. *Aging Ment Health* 2003;7:251–8.
- 80 Kiernan RJ, Mueller J, Langston JW, et al. The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: a brief but quantitative approach to cognitive assessment. *Ann Intern Med* 1987;107:481–5.
- 81 De Koning I, Dippel DW, van Kooten F, et al. A short screening instrument for poststroke dementia: the R-CAMCOG. *Stroke* 2000;31:1502–8.
- 82 Kalbe E, Calabrese P, Schwalen S, et al. The Rapid Dementia Screening Test (RDST): a new economical tool for detecting possible patients with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:193–9.
- 83 Belle SH, Mendelsohn AB, Seaberg EC, et al. A brief cognitive screening battery for dementia in the community. *Neuroepidemiology* 2000;19:43–50.
- 84 Callahan CM, Unverzagt FW, Hui SL, et al. Six-item screener to identify cognitive impairment among potential subjects for clinical research. *Med Care* 2002;40:771–81.
- 85 Katzman R, Brown T, Fuld P, et al. Validation of a short Orientation-Memory- Concentration Test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 1983;140:734–9.
- 86 Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433–41.
- 87 Kokmen E, Naessens JM, Offord KP. A short test of mental status: description and preliminary results. *Mayo Clin Proc* 1987;62:281–8.
- 88 Froehlich TE, Robison JT, Inouye SK. Screening for dementia in the outpatient setting: the time and change test. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1506–11.
- 89 Reitan RM. Validity of the trail-making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271–6.
- 90 Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 1973;123:467–70.
- 91 Leopold NA, Borson AJ. An alphabetical ‘WORLD’. A new version of an old test. *Neurology* 1997;49:1521–4.

