Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar Direktor: Prof. Dr. M. Riemenschneider



Risikofaktoren der Alzheimer Demenz: eine Geschwisterstudie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors rer. med.

Der Medizinischen Fakultät

Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von:

Dipl.-Psych. Miriam Wittemann

Geb. am: 29.08.1980 in Landstuhl

Prof. Dr. med. Mat	Arbeiten der vorliegenden Dissertation wurden in der Arbeitsgruppe von thias Riemenschneider in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar durchgeführt.
Disputation am: Erstgutachter: Zweitgutachter: Beisitzer: Dekan:	Prof. Dr. Matthias Riemenschneider

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matthias Riemenschneider für die Vergabe eines interessanten Themas und seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Es gibt viele Menschen, die mich während der gesamten Zeit unterstützt und motiviert und mir ständig mit Rat zur Seite standen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Mathias Rubly, der diese Arbeit möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Meinen guten Freunden Dr. Jennifer Kennel, Athanasios Tzavaras, Nina Jurr und Christian Wirth möchte ich für die große Unterstützung und die viele Zeit, die sie investiert haben danken.

Mein Dank gilt auch der AG Neurobiologie von Prof. Riemenschneider, insbesondere Dr. Christian Spaniol und Dr. Sabrina Sordon.

Nicht zuletzt möchte ich bei meiner Familie und meinen Kollegen, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung und ihre Geduld bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusamı	menfassung	1
	1.1	Deutsche Zusammenfassung	1
	1.2	Abstract	2
2.	Einleit	ung	3
	2.1 Epi	demiologie	4
	2.2 Pat	hogenese der AD	5
	2.3 Ges	schlecht als genetischer Risikofaktor	. 15
	2.4 <i>AP</i>	$OE \ \epsilon 4$ als genetischer Risikofaktor der AD	. 16
	2.5 Rh	eumatoide Arthritis	. 17
	2.6 De _l	pression	. 18
	2.7 Sch	nädelhirntrauma	. 21
	2.8 Bei	Frauen: Behandlung mit Hormonen/Östrogenen nach Eintritt in die Wechseljahre	. 24
	2.9 Kaı	rdio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren für AD	. 25
	2.9.1 aı	rterielle Hypertonie	. 26
	2.9.2	2 Schlaganfall	. 27
	2.9.3	3. Myokardinfarkt, Koronare Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz	. 29
	2.10 M	etabolische Risikofaktoren	. 32
	2.10	.1 Hypercholesterinämie	. 32
	2.10	.2 Glucose-Metabolismus und Diabetes	. 33
	2.10	.3 Schilddrüsenfehlfunktion	. 35
	2.11 Li	festyle-Faktoren	. 36
	2.11	.1 Rauchen	. 37
	2.11	.3 Alkoholkonsum	. 37
3.	Method	den	. 40
	3.1 Pat	ienten Kohorte und Stichprobenerhebung	. 40

3.2 Vorgehensweise	40
3.2.1 Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung	42
3.3 Verwendete Instrumente	43
3.3.1 Mini Mental Status Test (MMST)	43
3.3.2 Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M)	43
3.3.3 Medizinischer Fragebogen	44
3.4 Statistische Analyse	45
4. Ergebnisse	49
4.1 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Stichproben	49
4.1.2 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten innerhalb der Geschwisterstichprobe n	ı=955 49
4.1.3 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten innerhalb der Stichprobe n=638	51
4.1.4 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten der Stichprobe n=456	55
4.1.5 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten in der weiblichen Stichprobe n=169	58
4.2 Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die univariate konditionell log	
Regression	62
4.2.1 Subanalyse zum <i>APOE</i> -Genotypen	64
4.2.2 Ergebnisse zur Subanalyse zur postmenopausalen Hormonbehandlung und ihren auf das AD-Risiko	
4.3 Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die multivariate konditionell lo	gistische
Regression	66
5. Diskussion	69
5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung	69
5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur	71
5.3 Schlussfolgerung	76
6. Literaturverzeichnis	11
7. Anhang	XVI
A: Mini Mental Status Test (MMST)	XVI
B: Medizinischer Fragebogen	XVIII

	C: Telefonisches Instrument zur Testung des kognitiven Status- Modifiziert (TICS-M)	LIII
8.	. Abbildungsverzeichnis	LIX
9.	. Tabellenverzeichnis	LXI

1. Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Thema: Das Ziel der Studie ist es, epidemiologische und medizinische Risikofaktoren der Alzheimer Demenz (AD) anhand von diskordanten Geschwisterpaaren zu identifizieren. Dem genetischen "discordant sib-pair" (DSP) Ansatz folgend vermuten wir, dass die Geschwister zumindest bis zur frühen Adoleszenz im selben sozialen Umfeld und in derselben Region aufgewachsen sind. Dies minimiert Umwelteffekte, welche oft bei Querschnittsstudien auftreten. Die Daten wurden retrospektiv über medizinische Fragbögen bei von AD Betroffenen (Indexpatienten) und ihren kognitiv gesunden Geschwistern erhoben.

Methode: An mehreren Gedächtniskliniken in Bayern wurden diskordante Geschwister (N=955) ambulant untersucht. Alle Patienten und kognitiv gesunden Probanden wurden einer ausführlichen psychiatrischen, neurologischen und neuropsychologischen Evaluation unterzogen und bis dato bekannte Risikofaktoren mittels eines Fragebogens erhoben. Die Identifizierung von Risikofaktoren erfolgte durch Anwendung der konditionell logistischen Regression.

Ergebnisse: Fortgeschrittenes Alter, *APOE* ε4-Genotyp, lifetime Depression (generelle Erkrankung an einer Depression) und Rauchen erwiesen sich als robuste Risikofaktoren für das Auftreten einer sporadischen AD. Das Risiko für die Entwicklung einer AD erhöhte sich um 12% pro Lebensjahr. Betroffene mit mindestens einem *APOE* ε4-Allel hatten ein zweifach erhöhtes AD-Risiko. Das Risiko, an einer AD zu erkranken, war bei Geschwistern mit einer lifetime Depression erhöht (OR=2.52). Rauchen erhöhte das AD-Risiko um 96%. Keiner der anderen erhobenen Risikofaktoren zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken. Alkoholkonsum zeigte sich hingegen als potentiell protektiver Faktor.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie bestätigten fortgeschrittenes Alter und, das Tragen mindestens eines APOE $\varepsilon 4$ -Allels als robuste Risikofaktoren. Des Weiteren konnten die lifetime Diagnose einer Depression sowie Nikotinkonsum als zusätzliche Risikofaktoren für AD identifiziert werden, während Alkoholkonsum das -Risiko an AD zu erkranken zu senken scheint.

1.2 Abstract

Objective: The aim of the study was to identify epidemiological and medical risk factors for the development of Alzheimer's disease (AD) using discordant sib-pairs (DSP). Likewise to the genetic DSP approach, we assumed that each DSP grew up in the same social environment and the same region, at least until adolescence. This minimizes effects of different environmental factors which have often been observed in cross-sectional studies. Data were collected retrospectively through a medical questionnaire sent to the affected and their siblings.

Methods: Siblings (N=955) were recruited by several outpatient memory clinics in Bavaria. All patients and controls underwent thorough psychiatric, neurological, and neuropsychological evaluation. Conditional logistic regression was used to identify possible risk factors.

Results: Among several discussed risk factors we identified advanced age, $APOE \, \varepsilon 4$, lifetime depression and smoking as significant risk factors for sporadic AD. Regarding age, the risk of developing AD increased by 12% per year. Individuals with at least on $APOE \, \varepsilon 4$ -allele show a risk duplication of AD. Siblings with a history of depression showed an increased likelihood of developing AD (OR=2.52). The risk for AD was increased by 96% in patients with a history of smoking. None of the other variables in our study were significant risk factors. The consumption of alcohol was identified as a significant protective factor.

Conclusions: Advanced age and *APOE* ε 4-Allele proved to be risk factors for AD. A lifetime diagnosis of depression as well as smoking increases the risk for AD. Alcohol consumption reduces the risk for AD.

Obwohl in den letzten Jahren im Bereich der Diagnostik von Alzheimer-Demenz (AD) große Fortschritte erzielt wurden und diese nicht mehr nur eine Ausschlussdiagnose darstellt, gibt es bis heute keine effektive Therapie. AD stellt eine komplexe epidemiologische Erkrankung dar, bei deren Ausbruch sowohl genetische als auch Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Deren Interaktion ist allerdings noch ungeklärt. Alter und *APOE*-Genotyp haben sich als signifikante Risikofaktoren der sporadischen AD in vielen Studien erwiesen. Zudem haben mehrere epidemiologische Studien gezeigt, dass Kopfverletzungen im Sinne von Schädel-Hirn-Traumen (SHT) ein Risikofaktor bei der Entwicklung der AD sein können (JELLINGER, 2004). Historisch gesehen wurden zerebrovaskuläre Erkrankungen vorwiegend mit der vaskulären Demenz assoziiert, neuere Studien zeigen aber zunehmend auch eine starke Verbindung zwischen zerebrovaskulären Erkrankungen und AD (KLING et al., 2013; QIU et al., 2011). Um das Verständnis für die komplexen Abläufe bei der Entstehung der AD zu erweitern, ist daher Forschung im Bereich der Risikofaktoren und deren Interaktion von großer Bedeutung. Aufgrund fehlender kurativer Behandlungsmöglichkeiten der AD sollten präventive Maßnahmen entwickelt und weiter erforscht werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation von Risikofaktoren der sporadischen AD. Mit Hilfe von medizinischen und demografischen Fragebögen und durch die zusätzliche genetische Bestimmung des APOE-Genotyps wurden einzelne Risikofaktoren identifiziert. Herausragendes Merkmal dieser Studie ist die Orientierung an dem aus der Genetik stammenden Ansatz der "discordant sib pairs" (DSP). Hierbei wird jedem an einer AD erkrankten Geschiwster ein gesundes Geschwister als individuelle Kontrolle mit einem identischen Hintergrund zugeordnet (ALLISON, 1996). Dem DSP-Ansatz folgend wurde davon ausgegangen, dass die Geschwister zumindest bis zum Beginn der Adoleszenz ein ähnliches soziales Umfeld geteilt haben. Dadurch minimiert sich der Effekt früher Umweltfaktoren, der in Querschnittstudien nicht berücksichtigt wird. Die Daten wurden im Rahmen der "Geschwisterpaar-Studie zur Alzheimer-Krankheit des BMBF-Programm Nationales Genomforschungsnetzes" erhoben. Neben den bekannten Risikofaktoren Alter und APOE-Genotyp wurden Informationen zu Erkrankungen, die Risikofaktoren für eine AD darstellen, wie Schädelhirntrauma, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hypertonie, Diabetes, Hypercholesterinämie, Rheuma, Schilddrüsendysfunktion, Depression und anderen psychischen Erkrankungen erfasst. Zusätzlich wurde bei Frauen die postmenopausale

Hormonbehandlung dokumentiert. Als Lifestyle-Faktoren wurden Informationen zu Alkoholund Nikotinkonsum erhoben. Die demografische Variable Geschlecht wurde ebenfalls berücksichtigt.

Die Datenlage zu den einzelnen hier erhobenen Risikofaktoren ist umfangreich, aber teilweise kontrovers.

Die Auswahl der in der Studie erhobenen Risikofaktoren basierte auf dem aktuellen Kenntnisstand zu Epidemiologie und Pathogenese der AD sowie auf dem aktuellen Stand der Forschung in Bezug auf mögliche Risikofaktoren.

2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz altersbezogener Erkrankungen gewinnt zunehmend an Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen, da das Durchschnittsalter der Bevölkerung weltweit steigt (EVANS et al., 2008). Demenz stellt hierbei die größte Beeinträchtigung im Alter dar ("burden of disease") (WHO, 2008). In der westlichen Welt liegt die Prävalenz bei Personen zwischen 60-64 Jahren noch unter 1%, steigt danach aber exponentiell an und liegt bei Personen über 85 Jahren zwischen 24% und 33% (FERRI et al., 2005).

Neben der erheblichen psychischen Belastung für AD-Patienten und deren sind auch die finanziellen Auswirkungen enorm. Laut dem Alzheimer-Report von 2015 betrugen die weltweiten Kosten durch Demenz in diesem Jahr 818 Milliarden US-Dollar. Somit stellt Demenz eine große sozio-ökonomische Belastung sowohl durch direkte (medizinische und soziale Pflege) als auch durch indirekte Kosten (unbezahlte Pflege durch Familie und Freunde) dar. 2015 waren weltweit 46,8 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt. Dies entspricht einer Prävalenz zwischen 5 und 9%. In Europa lebten 2015 10.5 Millionen an Demenz erkrankte Menschen (PRINCE et al., 2015). Für das Jahr 2030 wird für Europa mit einer Steigerung auf 13.95 Millionen und für das Jahr 2050 auf 18.65 Millionen erkrankte Menschen gerechnet. Für das Jahr 2050 kann Schätzungen zufolge weltweit mit 131.5 Millionen erkrankten Menschen gerechnet werden (WIMO et al., 2013).

Unter den Demenzen stellt die AD mit 60% die häufigste Demenzform, gefolgt von der vaskulären Demenz und den Mischformen mit jeweils 15%, dar (DEUTSCHE GESSELLSCHAFT FÜR ALLGEMEINMEDIZIN UND FAMILIENMEDIZIN (DEGAM), 2008) (siehe Abbildung 1).

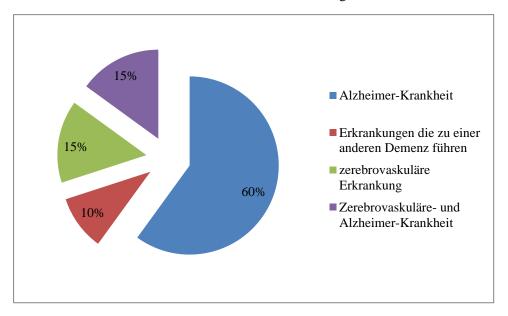


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Demenzursachen. Quelle: nach DEGAM-Leitlinie Nr. 12 (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM, 2008)

2.2 Pathogenese der AD

Bei der AD handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung. Die beiden Hauptmerkmale der AD, Beta-Amyloid-Plaques und Tau-Fibrillen, wurden bereits 1907 durch den deutschen Psychiater Alois Alzheimer beschrieben, der in seinem Vortrag auf einem Kongress in Tübingen den ersten, später als Alzheimer-Krankheit bekannten Fall der Auguste Deter (Abbildung 2) vorstellte (ALZHEIMER, 1907; MOLLER, GRAEBER, 1998).





Abbildung 2: Alois Alzheimer und Auguste Deter (eine Aufnahme der Patientin aus der Irrenanstalt in Frankfurt am Main.) Quelle: Grafik entnommen aus http://kentpeppardphd.com/the-discovery-and-history-of-alzheimers-disease/.

Neben zeitlicher und örtlicher Desorientierung beschrieb der Neuropathologe und Psychiater bei seiner 51-jährigen Patientin Sprach- und Wortfindungsstörungen, stark zunehmende Gedächtnisstörungen sowie Persönlichkeitsveränderungen und Halluzinationen. Um ein

besseres Verständnis für die bis dato unbekannte Erkrankung zu erlangen, ergriff Alzheimer nach dem Tod der Patientin mit 55 Jahren die Gelegenheit zur Untersuchung ihres Gehirns. Er beschrieb eine gleichmäßige Atrophie des Gehirns, die Einlagerung eines "eigenartigen Stoffes", den Verlust von Ganglienzellen in den oberen Zellschichten der Hirnrinde, veränderte Neurofibrillen und die Bildung von Fibrillenaggregaten (Abbildung 3) (ALZHEIMER, 1907)

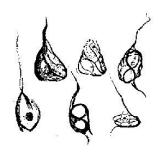


Abbildung 3: Zeichnung der veränderten Neurofibrillen, anhand eines Gewebeschnittes aus Gehirngewebe der verstorbenen Auguste Deter. Quelle:http://thebrain.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html.

Über hundert Jahre später ist die Forschung bei dem Verständnis dieser Krankheit einen großen Schritt weitergekommen. So wissen wir heute, dass der Erkrankungsbeginn der AD im Schnitt 15 Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptome liegt. Viele der im Folgenden beschriebenen charakteristischen biochemischen und morphologischen Veränderungen haben sich zu diesem Zeitpunkt bereits manifestiert. Die seinerseits von Alois Alzheimer nicht näher definierte Veränderung der zu Aggregaten akkumulierten Neurofibrillen ist heute als Hyperphosphorylierung des Proteins Tau (p-Tau) bekannt. Die aus einem eigenartigen Stoff bestehenden Einlagerungen kennt man heute als Amyloid-Plaques, die aus Aβ-Aggregaten bestehen. Das Beta-Amyloid als Hauptkomponente der senilen Plaques im Hirngewebe von AD-Patienten wurde 1985 identifiziert (MASTERS et al., 1985).

Beta-Amyloid ist ein natürliches Metabolisierungsprodukt aus 36 bis 43 Aminosäuren. Es entsteht durch sequentielle Proteolyse des sogenannten Amyloid-Precursor-Proteins (APP) durch β- (BACE-1, beta-Amyloid-cleaving enzyme) und γ-Sekretase (Abbildung 4).

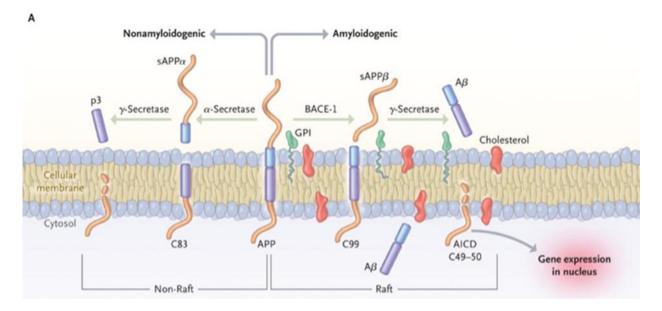


Abbildung 4: Prozessierung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP). Quelle: (Querfurth and LaFerla, 2010)

Die Monomere lagern sich zu verschiedenen löslichen Oligomeren zusammen, welche sich wiederum zu Polymeren zusammenlagern können. Durch β -Faltblattstrukturen entstehen unlösliche Amyloid-Plaques (QUERFURTH, LAFERLA, 2010). Diese Ablagerungen bestehen aus A β_{40} und A β_{42} , wobei die A β_{42} -Isoforme andere A β_{42} -Arten triggern und aufgrund ihrer hydrophoben Struktur amyloidogen wirken (JARRETT et al., 1993). Es ist bekannt, dass Beta-Amyloid-Ablagerungen ein normales Produkt des APP-Metabolismus sind, die im Liquor nachgewiesen werden können (HAASS et al., 1992).

Das Amyloid β -Peptid wurde zum ersten Mal vor circa 30 Jahren bei Patienten mit Down-Syndrom (Trisomie 21) sequenziert (GLENNER, WONG, 1984). Olson und Shaw beschrieben bereits 1969, dass Patienten mit Trisomie 21 unweigerlich an einer AD erkranken würden (OLSON, SHAW, 1969). Die Lokalisation des APP-Gens auf Chromosom 21 stellte die Verbindung zwischen der Trisomie 21 und AD her und erbrachte schließlich den Beleg dafür, dass die Anhäufung von β -Amyloid (A β) einen der ersten Prozesse in der Pathogenese der AD darstellt (ALLSOP et al., 1989).

Amyloid-Kaskaden-Hypothese:

Daraus resultierte die 1992 veröffentlichte Amyloid-Kaskaden-Hypothese, welche das Beta-Amyloid-Protein als ursächliches neurotoxisches Agens der AD-Pathologie postuliert (HARDY, HIGGINS, 1992). Die klassische Amyloid-Hypothese besagt, dass es bei der AD

aufgrund von Risikofaktoren wie Alter, Trisomie-21 oder Mutationen in *APP*, Präsenilin1, Präsenilin 2 (*PSEN1* und *PSEN2*) (Bestandteile des Multiproteinkomplexes der γ-Sekretase) und des *APOE*-Genotyps zu erhöhten extrazellulären Beta-Amyloid-Konzentrationen kommt, welche sich dann in Form von Plaques ablagern. Über eine komplexe pathologische Kaskade kommt es von einer Dysfunktion von Nervenzellen und Synapsen schließlich zu deren Degeneration und damit zur Atrophie bestimmter Hirnareale. Dies mündet letztlich in Gedächtnisverlust und der weiteren klinischen Symptomatik. Im Gegensatz zur klassischen Amyloid-Kaskaden-Hypothese ergaben neuere Untersuchungen jedoch keine Korrelation zwischen der Plaquepathologie, dem kognitiven Status und dem Verlust von Nervenzellen (YANKNER, 1996). Stattdessen resultierten dabei aber Hinweise, dass die löslichen Beta-Amyloid Oligomere das neurotoxische Agens darstellen, da sie die hippokampale Langzeit-Potenzierung inhibieren und die synaptische Plastizität stören (WALSH, SELKOE, 2004).

Tau-Hypothese:

Fast zeitgleich zur Identifizierung des Beta-Amyloids in den Plaques fand man neurofibrilläre (auch Alzheimer-Fibrillen genannt). Diese entstehen durch eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins, was zu einer unkontrollierten Eiweißaggregation führt (GRUNDKE-IQBAL et al., 1986a; GRUNDKE-IQBAL et al., 1986b; KONRAD BEYREUTHER, 2002). Das Tau-Protein spielt als phosphoryliertes Protein eine wichtige Rolle bei der Bildung des neuronalen Zytoskeletts. Die Stabilität des Zytoskeletts beruht auf einem feinen Netz von Röhren, sogenannten Mikrotubuli und Fasern, sogenannten Mikrofilamenten. Spezifisch für Nervenzellen sind die Neurofilamente. Die Mikrotubuli sind an neuronalen Funktionen wie Motilität des Axon-, Dendritenwachstums und dem Transport zytoplasmatischer Komponenten beteiligt. An die Mikrotubuli lagern sich spezifische Proteine an, die wesentlich für deren Stabilität verantwortlich sind, wozu auch das Tau-Protein gehört. Es gibt spezielle Enzyme, welche für den Ab- und Aufbau dieser Proteine verantwortlich sind. Durch ein Ungleichgewicht zwischen den Enzymtypen Proteinkinasen und -phosphatasen kommt es nun bei der AD zu der Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins. Dies hat zur Folge, dass sich das Protein nicht mehr an die Mikrotubuli anlagern, was zu deren Destabilisierung und zu einer Störung des axoplasmatischen Transportes führt. Die Neurofibrillenbildung sowie der gestörte axoplasmatische Transport führen schließlich über die neuronale bzw. synaptische Dysfunktion mit Transmitter Defiziten zum Absterben von neuronalen Synapsen. Dieser zytotoxische Prozess (s. Abbildung 5) führt letztlich zur Ausbildung der AD (KHLISTUNOVA et al., 2006). Gomez-Isla et. al sahen allerdings keinen Zusammenhang zwischen dem Verlust von Neuronen und der Anzahl der Tangles (GOMEZ-ISLA et al., 1997). Im Gegensatz dazu fand sich aber eine Korrelation mit einem erhöhten Anteil von phosphoryliertem Gesamt-Tau im Liquor und der reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit (WALLIN et al., 2006).

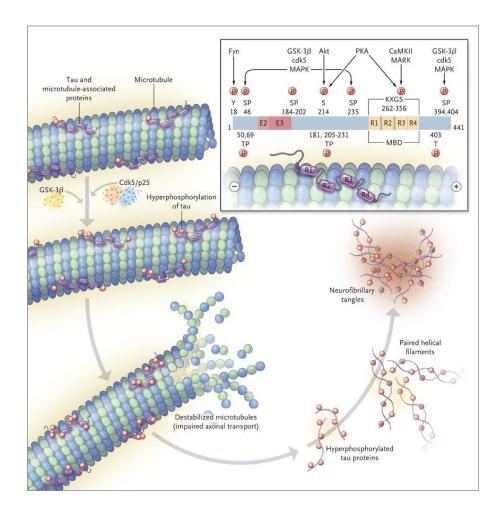


Abbildung 5: Taustruktur und -funktion. Quelle: (Querfurth and LaFerla, 2010)

Mittlerweile wurden mehr als 30 Tau-Gen-Mutationen identifiziert. Einige davon finden sich bei anderen Tauopathien, wie der frontotemporalen Demenz mit Parkinsonsymptomatik (GOEDERT, JAKES, 2005). Von diesen findet sich jedoch keine bei der AD.

<u>Inflammatorische Prozesse:</u>

Neben den oben beschriebenen extrazellulären β -Amyloid-Plaques und den intrazellulären neurofibrillen Tau-Tangles scheinen inflammatorische Prozesse ein weiterer fundamentaler Faktor in der Pathogenese der AD darzustellen. Entzündungen sind Reaktionen des Körpers,

um zunächst die initiale Ursache für die Zellschädigung zu eliminieren, aber auch die daraus resultierenden nekrotischen Zellen und Gewebe zu beseitigen. Ist eine Heilung des Gewebes nicht mehr möglich, laufen diese entzündlichen Prozesse in chronischer Form ab, indem sie ständig das umliegende Gewebe angreifen (RUBIO-PEREZ, MORILLAS-RUIZ, 2012). Bei dieser Art der chronischen Entzündung laufen neben den gewebeschädigenden auch reparative Prozesse ab, sodass die Erkrankung oft jahrelang symptomarm verläuft. Langfristig führen die ablaufenden Prozesse aber zu massivem Gewebezerfall (MITCHELL, 2003). Bei der AD wird vermutet, dass das Vorhandensein von Beta-Amyloid Plaques, Tangles oder des APP chronisch entzündliche Prozesse triggern. Auf diesem Wege versucht das Immunsystem die Ablagerungen zu beseitigen. Dies führt zur Auslösung eines fortwährenden Kreislaufs/ einer Endlosschleife (Abbildung 6), bei dem es durch die Plaques und Tangles zu einer dauerhaften Aktivierung der Mikroglia und Astrocyten kommt. Mikroglia stellen die Hauptform der aktiven Immunabwehr im ZNS dar. Ihre Aufgabe besteht in der Erkennung und Beseitigung potenzieller pathogen wirkender Substanzen. Sie schützen so in erster Linie die nicht regenerierbaren Neuronen des ZNS vor irreversiblen Schäden. Durch die Vermittlung inflammatorischer Immunantworten unterstützen sie darüber hinaus die Nervenzellen bei der Regeneration nach einer Verletzung (RANSOHOFF, CARDONA, 2010). Chronisch aktivierte Mikroglia führen zur Ausschüttung von Zytokinen (TNF-α, IL-1β) und Chemokinen (MIP-1α, MIP-1β). Zudem sind chronisch aktivierte Glia auch für die Ausschüttung von hochtoxischen Molekülen, die mit oxidativem Stress in Verbindung gebracht werden, wie z.B. Nitritoxid (NO), verantwortlich. Dies kann zur Zerstörung benachbarter Neurone führen (HALLIDAY et al., 2000) (Abbildung 7). Die Aktivierung der Mikroglia sowie eine Anzahl von Stressbedingungen führen wiederum zu einem Anstieg der APP-Produktion.

Astrozyten sind spinnenförmig verzweigte Zellen, die den Kontakt zwischen Blutgefäßen und Neuronen herstellen. "Gestresste" Astrozyten ziehen ihre Zellfortsätze ein. Vor allem die Astrozyten sorgen unter chronischem Stress für die Überexpression von β -Sekretase bei APP (ROSSNER et al., 2005). Dies hat die Produktion von Amyloid- β -42 und damit die vermehrte Bildung von Amyloid-Plaques zur Folge. Mit den proentzündlichen Zytokinen in den Gliazellen, die wiederum durch A β induzierten werden, schließt sich der Teufelskreis (GRIFFIN et al., 1998). (Abbildung 6).

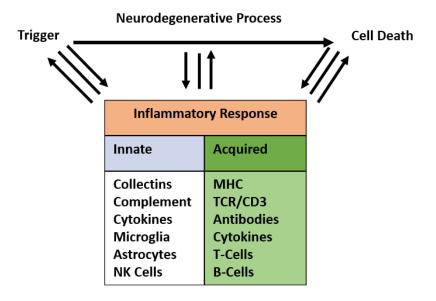


Abbildung 6: Die entzündliche Reaktion als Indikator und Modulator des degenerativen Prozesses. Quelle: (Wyss-Coray and Mucke, 2002)

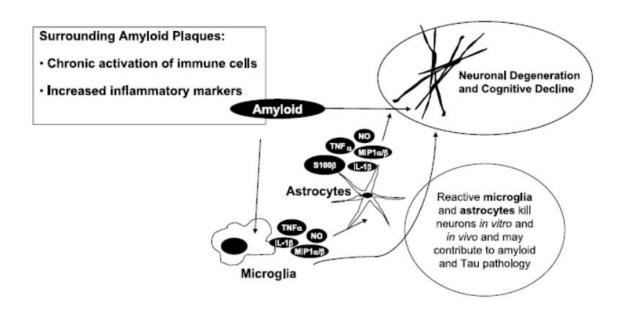


Abbildung 7: Komponenten der entzündlichen Reaktion bei der Degeneration des Zentralen Nervensystems (ZNS). Quelle: (Skaper, 2007)

Zusätzlich sprechen einige Befunde für die Aktivierung des Komplementsystems des Gehirns bei der AD durch Aβ. Dies kann bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung geschehen (BONIFATI, KISHORE, 2007; EMMERLING et al., 2000; SHEN, MERI, 2003;

TENNER, 2001). Das Komplementsystem ist ein komplexes und eng reguliertes System von Plasmaproteinen, das zur unspezifischen Abwehr von Pathogenen dient und bei der Phagozytose des "Abfalls" zu assistiert. Die Komponenten des Komplementsystems führen vier Aufgaben aus: Erkennen, Opsonierung, inflammatorische Stimulation und direktes Abtöten durch den sogenannten "Membran Attack Complex" (MCGEER, MCGEER, 2002). Die Komplement-Proteine interagieren mit den Rezeptoren der Zelloberfläche von Zielzellen und lösen so eine lokale entzündliche Reaktion aus, mit dem Ziel, Schäden zu reparieren. Dennoch führt die Aktivierung des Komplementsystems durch die entzündlichen Prozesse immer auch zu Zellschäden, welche aber notwendig sind, um potentiell toxische Proteinaggregate zu beseitigen (RUBIO-PEREZ, MORILLAS-RUIZ, 2012). Eine inadäquate Aktivierung des Komplementsystems wird als ein wichtiger pathogener Faktor bei vielen kardiovaskulären, renalen und neurologischen Erkrankungen, wie der AD, gesehen.

Das Komplementsystem besteht aus circa 30 verschiedenen Proteinen (Komplementfaktoren und Komplementproteinen), die über insgesamt drei Wege aktiviert werden können: dem klassischen Weg, dem Lektinweg und dem alternativen Weg. Bei der AD spielen vor allem der klassische und der alternative Pfad eine Rolle. Studien zeigen, dass die wohl stärkste Komplementverteidigung des Gehirns in den Astrozyten anzusiedeln ist, welche sowohl alle Komponenten des klassischen als auch des alternativen Pfades aktivieren können (BARNUM, 1995; GASQUE et al., 1995). Die Komplementaktivierung scheint hier über einen durch Beta–Amyloid initiierten, antikörperunabhängigen Mechanismus zu funktionieren (RUBIO-PEREZ, MORILLAS-RUIZ, 2012). Es wird davon ausgegangen, dass sich Beta-Amyloid mit dem Komplementfaktor C1q verbindet und darüber den klassischen Weg aktiviert (AFAGH et al., 1996; SHEN, MERI, 2003). Dies und die Tatsache, dass Beta-Amyloid bereits im vorklinischen Stadium der AD vorhanden ist, könnte eine Erklärung dafür sein, wie entzündliche Prozesse im Rahmen der AD entstehen. Des Weiteren könnte dies aber auch eine Erklärung für die Aufrechterhaltung der Entzündungsprozesse während des gesamten Krankheitsverlaufs darstellen (MERAZ-RIOS et al., 2013).

Neben der Rolle des Beta-Amyloids bei den entzündlichen Prozessen zeigen Studien, dass auch neurofibrilläre Tangles das Komplementsystem im Plasma aktivieren. So sollen diese zu einer signifikanten Erhöhung eines Effektorproteins, des sogenannten "soluble terminal complement complex (SC5b-9)", und zu dem "membrane attack complex" (MAC) des Immunsystems führen. Diese bilden auf der Oberfläche von pathogenen Zellmembranen eine Formation, SC5b-9 MAC genannt (SHEN et al., 2001). Die SC5b-9 MAC bildet transmembrane Kanäle. Diese durchbrechen schließlich die Zellmembran und führen dadurch

zum Zelltod. Shen et. al. schließen daraus, dass aggregiertes Tau, genau wie $A\beta$, einen antikörperunabhängigen Aktivator des Komplementpfades darstellt (FONSECA et al., 2013; SHEN et al., 2001) und so ebenfalls über Teufelskreise zu chronischen Entzündungsprozessen im Rahmen der AD führt.

Amyloid-Kaskaden-Hypothese vs. Tau-Hypothese:

Lange Zeit wurden die Amyloid-Kaskaden-Hypothese und die Tau-Hypothese als konkurrierende Erklärungsmodelle für die AD gesehen. Die hier beschriebenen molekularbiologischen Befunde zur Pathophysiologie der AD stützen die Amyloid-Kaskaden-Hypothese bei der Entstehung der familiären Form der AD, welche durch Mutationen in den APP- und $Pr\ddot{a}senilin$ -Genen verursacht wird. Für die viel häufiger vorkommende sporadische Form der AD ist die Gültigkeit der klassischen Amyloid-Kaskaden-Hypothese allerdings umstritten, da hier von einer wesentlich komplexeren Pathogenese ausgegangen wird. Gegen die Amyloid-Kaskaden-Hypothese sprachen auch die Ergebnisse aus der berühmten Nonnen-Studie. Dort konnte keine Korrelation zwischen dem kognitiven Leistungsniveau und der Anzahl an Amyloid-Plaques gefunden werden (SNOWDON, NUN, 2003; TYAS et al., 2007). Gotz et al. konnten in experimentellen Studien mit Tau-transgenen Mäusen zeigen, dass neurofibrilläre Tangles durch $A\beta_{42}$ induziert werden (GOTZ et al., 2001; ODDO et al., 2003a; ODDO et al., 2003b), sodass man heute von zwei interaktionellen Prozessen ausgeht.

Blennow et al. (BLENNOW et al., 2006) stellen in ihrem Review-Artikel von 2006 eine modifizierte Amyloid-Hypothese dar, welche auch die Tau-Pathologie umfasst und von unterschiedlichen Auslösefaktoren bei der familiären und sporadischen AD ausgeht (Abbildung 8). Die Hauptursache der familiären AD sind hier die Mutationen in den APP- und *Präsenilin*-Genen. Diese führen zu einer lebenslang erhöhten $A\beta_{42}$ -Produktion, die durch die $A\beta_{42}$ -Abbaumechanismen nicht mehr abgefangen werden kann.

Die Auslöser der sporadischen AD sind deutlich heterogener. Hier stellen $APOE\ \varepsilon 4$ und andere Genmutationen Risikofaktoren dar. Weitere Risikofaktoren sind Alter und Umweltfaktoren. Bei der sporadischen AD wird das Problem weniger in einer erhöhten Produktion von A β als in einer Dysfunktion des Beta-Amyloid-Abbaus gesehen. Dies wiederum führt langfristig zu erhöhten Beta-Amyloid-Levels im Gehirn. Die erhöhten Beta-Amyloid-Levels fördern die Akkumulation und Oligomerisation. Die Beta-Amyloid-Oligomere üben einen Effekt auf Synapsen aus, indem sie deren Plastizität stören, wie bereits

beschrieben. Ebenso kommt es über die Plaquebildung zu den oben bereits beschriebenen inflammatorischen Prozessen und dem damit verbunden Teufelskreis.

Die Tau Pathologie mit der Tangle-Bildung stellt laut Blennow ein nachgeordnetes Ereignis dar, welches aber die neuronale Dysfunktion und die kognitiven Defizite verstärkt (HARDY, SELKOE, 2002).

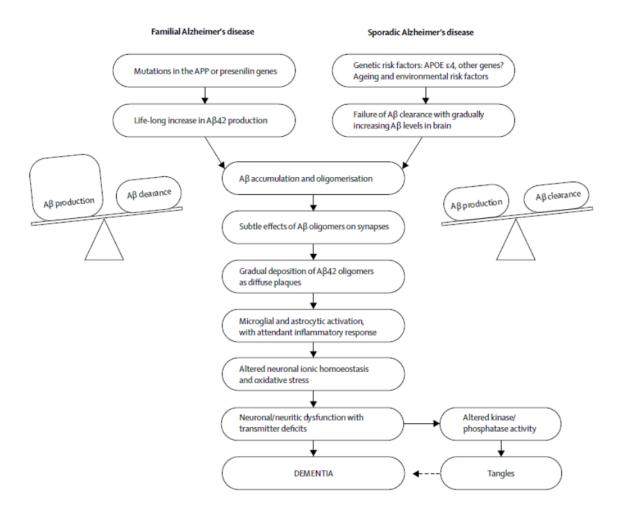


Abbildung 8: Modifizierte Amyloid-Kaskaden-Hypothese. Quelle: (Blennow et al., 2006).

Zielgruppe der vorliegenden Arbeit sind Patienten mit der sporadischen Form der AD. Gemäß der Amyloid-Kaskaden-Hypothese wird auch hier ein Ungleichgewicht zwischen Beta-Amyloid-Produktion und –Abbau angenommen, welche durch genetische Risikofaktoren, Alter und Umweltfaktoren bedingt wird. Der Fokus liegt auf der Untersuchung von medizinischen Risikofaktoren, die im Verdacht stehen, zu der oben beschriebenen Pathogenese beizutragen. Im Folgenden werden die einzelnen Risikofaktoren und deren vermuteter Einfluss auf die Alzheimer-Symptomatik ausführlicher dargestellt. Da viele der beschriebenen Risikofaktoren in Verbindung mit der Demenz allgemein untersucht wurden,

wird im Folgenden immer erwähnt, ob es sich um eine Studie zu Demenz allgemein oder spezifisch zur AD handelt.

2.3 Geschlecht als genetischer Risikofaktor

Betrachtet man sich Studien zu Geschlechtsunterschieden bei AD, so liegen die Inzidenzraten bei Frauen in allen Altersgruppen höher (VINA, LLORET, 2010). Tabelle 1 zeigt die Inzidenzraten für AD, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht. In höheren Altersgruppen (> 80 Jahre) könnten sich die Unterschiede zwischen Männern und Frauen durch die höhere Lebenserwartung von Frauen erklären. Es zeigen sich jedoch auch Unterschiede in den jüngeren Altersgruppen, in denen sich die Sterberaten nicht signifikant unterscheiden.

Altersgruppe	Männer	Frauen
60-64	0.2	0.9
65-69	1.8	1.4
70-74	3.2	3.8
75-79	7.0	7.6
80-84	14.5	16.4
85-89	20.9	28.5
90-94	29.2	44.4
>95	32.4	48.8

Tabelle 1:Inzidenzrate für AD in verschiedenen Altersgruppen und nach Geschlecht geteilt. Quelle: nach (Vina and Lloret, 2010)

Mögliche Erklärungsansätze stellen die je nach Geschlecht variierende Gehirnentwicklung sowie Hirnfunktion und Biochemie in den Fokus (COSGROVE et al., 2007). Diese Unterschiede sollen durch die das Geschlecht determinierenden Gene und die fötale Hormonprogrammierung verursacht werden, welche wiederum einen Einfluss auf das spätere Erkrankungsrisiko haben sollen (MAZURE, SWENDSEN, 2016). Eine große Studie von Altmann et al. zeigte, dass *APOE &*4-positive Frauen ein größeres AD-Risiko aufweisen als Männer. Sie vermuten einen Zusammenhang mit der Tau-Pathologie (ALTMANN et al., 2014). Vina und Lloret befassten sich mit der toxischen Wirkung des Beta-Amyloids auf die Mitochondrien. Ihr Review beschreibt den protektiven Einfluss von Östrogen bei jungen Frauen, welcher aber mit Eintritt in die Menopause wieder verloren geht (VINA, LLORET,

2010). Weitere Studien konnten zudem zeigen, dass die Erkrankung bei Männern und Frauen unterschiedliche Verläufe bzw. Ausprägungen aufweist. Ardekani et al. zeigten in einer Gruppe von Patienten mit möglicher AD eine signifikant schnellere Hippocampus-Atrophie bei Frauen als bei Männern (ARDEKANI et al., 2016). Kim et al. fanden bei Männern hingegen ein erhöhtes AD-Risiko beim Vorliegen von periventrikulären Hyperintensitäten der Weißen Substanz und einer verminderten globalen kognitiven Leistungsfähigkeit (KIM et al., 2015). In der Studie von Sinforiani et al. zum Einfluss von Geschlechterunterschieden auf den Verlauf von AD zeigten sich bei Männern mehr Komorbiditäten und eine höhere Mortalität als bei Frauen. Frauen wiederum litten unter stärkeren Einschränkungen und schnellerem Autonomieverlust im Alltag litten (SINFORIANI et al., 2010). Die Ergebnisse sprechen somit für einen Einfluss des Geschlechts sowohl auf die Entwicklung der AD als auch deren Verlauf, was bei Studien zu AD berücksichtigt werden sollte.

2.4 APOE \(\varepsilon 4\) als genetischer Risikofaktor der AD

Die AD ist eine genetisch komplexe Störung. Ein Großteil der Forschung der letzten Jahrzehnte bis heute befasst sich mit der genetischen Ätiologie der AD und ihrer Verbindung zur Neuropathologie, wie oben dargestellt. So wird die Akkumulation von Aβ₄₂ mit den 3 autosomal dominanten Genen Präsenilin1 (Chromosom 14), Präsenilin2 (Chromosom 1) und Amyloid Precursor Protein (APP) (Chromosom 21) in Verbindung gebracht. Diese drei Gene stehen in Verbindung mit der familiären Form mit frühem Beginn (LEVY-LAHAD et al., 1995; LEVY et al., 1990; ROGAEV et al., 1995; SHERRINGTON et al., 1995). Ein viertes Gen, Apolipoprotein E (APOE), scheint als Risikofaktor eine Rolle bei der Entwicklung der sporadischen Form der AD zu spielen (PERICAK-VANCE et al., 1991). Es gibt drei Varianten des APOE-Gens: ε2, ε3 und ε4. Von diesen wird ε2 mit dem geringsten und ε4 mit dem höchsten Risiko, an der sporadischen Form der AD zu erkranken, in Verbindung gebracht (CORDER et al., 1994). Bereits kurz nach der Entdeckung des APOE-Gens 1993 zeigten Corder et al, dass mit der Anzahl an APOE ε4-Allelen das mittlere Risiko, an AD zu erkranken, von 20 auf 90% steigt und das Ausbruchsalter von 80 auf 68 Jahre sinkt (CORDER et al., 1993). Die Autoren schlussfolgern, dass "die APOE & Gendosis" einen der Hauptrisikofaktoren der AD mit spätem Beginn darstellt" (CORDER et al., 1993). Auch aktuelle Studien nennen APOE & den größten genetischen Risikofaktor für AD (CUYVERS, SLEEGERS, 2016), der im Vergleich zu APOE ε3 das Risiko für AD um das 12-fache erhöht (TAI et al., 2015; VERGHESE et al., 2011). Die Daten von Tai et al. legen nahe, dass einige

genetische AD-Risikofaktoren als Modulatoren für Neuroinflammation fungieren (TAI et al., 2015). Keene et al. beschreiben die Modulation durch ApoE-Isoforme (KEENE et al., 2011). Die Ergebnisse der genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) stützen und ergänzen diese Erklärungsansätze.

Epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern/ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) gerade bei $APOE \ \epsilon 4$ Trägern das AD-Risiko senkt (IMBIMBO et al., 2010).

Liu et al. (LIU et al., 2013)verweisen in ihrem Review zu *APOE*-Genotypen und deren Einfluss auf das AD-Risiko auf die Metanalyse von Farrer et al.: Deren Untersuchungen an Stichproben mit kaukasischen Probanden zeigten, dass Personen mit einem ε3/ε3 Genotyp ein geringeres AD-Risiko haben, im Vergleich zu Personen mit einem oder zwei ε4-Allelen (FARRER et al., 1997). Des Weiteren kamen sie zu dem Schluss, dass ε2-Allele einen protektiven Einfluss auf das AD-Risiko ausüben. Studien sprechen zudem dafür, dass *APOE* ε4 das Alter des AD Beginns senkt (CORDER et al., 1993; FARRER et al., 1997; REBECK et al., 1993).

2.5 Rheumatoide Arthritis

Auf die Zusammenhänge zwischen chronisch entzündlichen Prozessen und AD wurde bereits in Kapitel 2.2 genauer eingegangen. Mehrere epidemiologische Studien bestätigen diese Zusammenhänge (HALLIDAY et al., 2000; MERAZ-RIOS et al., 2013; SCHMIDT et al., 2002; SUNDELOF et al., 2009). Die rheumatoide Arthritis ist eine der häufigsten chronisch entzündlichen Erkrankungen. Ihre Rolle bei der Entwicklung der Demenz bleibt weiterhin unklar. Wallin et al. fanden in ihrer populationsbasierten Langzeitstudie einen Zusammenhang zwischen rheumatoider Arthritis, anderen Gelenkserkrankungen im mittleren Lebensalter und der Wahrscheinlichkeit, an AD zu erkranken (WALLIN et al., 2012). Lu et al. fanden hingegen innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren keinen Unterschied des Demenzrisikos für Patienten mit autoimmunen rheumatischen Erkrankung und einer Kontrollgruppe (LU et al., 2014).

Dagegen fanden Ungprasert et al. in ihrer Metanalyse von 2016 ein mit 61% signifikant erhöhtes Demenzrisiko bei Patienten mit rheumatischer Arthritis (UNGPRASERT et al., 2016).

Als mögliche, den beschriebenen Zusammenhänge zugrunde liegenden, pathophysiologischen Mechanismen werden, die oben erwähnten entzündlichen Prozesse im Rahmen der AD-

Pathogenese vermutet, wie erhöhte proentzündliche Zytokine und Mikroglia-Stimulierung. Ein weiterer Ansatz stellt die Rolle der entzündlichen Prozesse im Rahmen der Arteriosklerose dar. So haben mehrere Studien die Wirkungen von oxidativem Stress, entzündlichen Zytokinen und aktivierten Entzündungszellen auf die Progression der Arteriosklerose dargestellt (nach (UNGPRASERT et al., 2016); in (LIBBY et al., 2002; MONTECUCCO, MACH, 2009; NIESSNER et al., 2006)).

2.6 Depression

Depression und Demenz sind beides häufige Erkrankungen im höheren Lebensalter. Eine Assoziation zwischen beiden konnte in vielen Studien bestätigt werden. Dennoch gibt es mehrere Hypothesen, wie diese Zusammenhänge aussehen könnten. Kaup et al. stellen drei mögliche Assoziationen zwischen Demenz und Depression dar (KAUP et al., 2016). So könnte die Depression ein Prodrom der Demenz, eine Folge der Demenz oder einen Risikofaktor für Demenz darstellen (BYERS, YAFFE, 2011). Panza et al. sehen Depression und Demenz als Symptome eines neurodegenerativen Prozesses (PANZA et al., 2010). Schaut man sich im Speziellen die AD an, so berichten viele Fall-Kontroll-Studien eine Assoziation zur Depression (SHALAT et al., 1987; SPECK et al., 1995; WETHERELL et al., 1999). Es gibt mehrere Punkte, die es erschweren, die Zusammenhänge zwischen Depression und Demenz und AD im Speziellen zu untersuchen, aber auch zu vergleichen. So stellt sich immer die Frage, mit welchen Verfahren eine Depression diagnostiziert wurde (zum Beispiel: Selbstbeurteilungsinstrument, Fremdanamnese, klinischer Eindruck, etc.). Übereinstimmungen zwischen Selbstbeurteilung und Fremdbeurteilung scheinen nach Eaton et al. gering und würden zu einem möglichen Verlust von Fällen im Rahmen von Selbstbeurteilungen führen (EATON et al., 2000). Ein anderer Aspekt, der bei Studien berücksichtigt werden sollte, ist das Alter bei Beginn der Depression. Nach Byers et al. befassen sich viele Studien mit Depressionen im höheren Alter, die dann aber eher auf die Depression als Prodromalsyndrom der Demenz hinweisen. Berücksichtigt man allerdings die präklinische Periode der AD, spricht dies für die Hypothese der Depression als Risikofaktor für Demenz. (BYERS, YAFFE, 2011).

Depression mit spätem Beginn und AD

Steffens et al. berichten bereits in ihrer Zwillingsstudie von 1997, dass das AD-Risiko mit zunehmendem Intervall zwischen Beginn der Depression und AD sinkt, sodass sie eher von

prodromalen depressiven Symptomen als von Risikofaktoren ausgehen (STEFFENS et al., 1997). Zwei Metaanalysen von 2000 (JORM, 2001) und 2006 (OWNBY et al., 2006) fanden Assoziationen zwischen Depressionen im höheren Alter und späterer Demenz. In der "Framingham Heart Study", mit einem Beobachtungszeitpunkt von 17 Jahren, wird ein um 70% erhöhtes Demenzrisiko bei Patienten mit Depression berichtet (SACZYNSKI et al., 2010). Weitere Studien beschreiben ein zwei bis fünffach erhöhtes Risiko für Demenz bei Depression mit spätem Beginn (ANDERSEN et al., 2005; CHEN et al., 2008; GATZ et al., 2005). Im Rahmen der "Honolulu Aging Study" fanden Irie et al. ein erhöhtes Demenzrisiko bei Männern, die zusätzlich Träger des *APOE ε4*-Allels waren. Geerlings et al. untersuchten nichtdemente Probanden im Rahmen der "Amsterdam Study of the Elderly" (AMSTEL) und postulierten, dass depressive Stimmung und subjektiv empfundene Bradyphrenie ein Hinweis auf eine subklinische AD bei älteren Menschen mit höherem Bildungsgrad sein kann (GEERLINGS et al., 2000).

Depression mit frühem Beginn und AD

Die meisten Studien, die sich mit Depressionen mit früherem Beginn beschäftigen, definieren "frühen Beginn" als vor dem 60. Lebensjahr einsetzend.

Dotson et al. untersuchten im Rahmen der "Baltimore Longitudinal Study of Aging" den Zusammenhang zwischen rezidivierenden depressiven Episoden und dem Risiko für "Mild Cognitive Impairment" (MCI), einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, und für Demenz. Sie fanden ein mit der Anzahl depressiver Episoden monoton ansteigendes Risiko für Demenz und AD im Speziellen. So steigt das Risiko für Demenz allgemein und AD bei einer Episode um 87 bis 92% und verdoppelt sich bei mehr als zwei Episoden (DOTSON et al., 2010). Die "MIRAGE-Study" ist eine familienbasierte Querschnitts-Fall-Kontroll-Studie. Hier zeigte sich ein Zusammenhang zwischen AD und depressiven Symptomen, die teilweise mehr als 25 Jahre vor Beginn der Depression bestanden hatten. Diese Ergebnisse sprechen für die Depression als einen Risikofaktor der AD (GREEN et al., 2003). Dal Forno et al. fanden in ihrer Studie, dass prämorbide depressive Symptome das Demenzrisiko, im Speziellen das AD-Risiko, bei Männern erhöht, allerdings nicht bei Frauen (DAL FORNO et al., 2005).

Zusammenfassend schreiben Byers und Yaffe in ihrem Review, dass Depression mit Beginn im frühen Lebensalter ein wichtiger Risikofaktor für Demenz darstelle, es aber noch unklar sei, ob es sich um einen "wahren" Risikofaktor für Demenz handelt oder ob es einen dritten Faktor gibt, der Demenz und Depressionen verursacht. Weiterhin sehen sie die Verbindung

von Depressionen mit Beginn im höheren Alter und Demenz als unklar und halten einen Ansatz für Studien über die Lebenspanne hinweg für hilfreich und notwendig (BYERS, YAFFE, 2011).

In einer neueren Studie von Kaup et al. wurde die Assoziation zwischen verschiedenen Verläufen depressiver Symptome und dem Demenzrisiko untersucht. Zugrunde lag die Stichprobe der "Health, Aging and Body Composition Study" (Health ABC). Sie fanden, dass starke und über die Zeit zunehmende depressive Symptome einen unabhängigen Risikofaktor für Demenz darstellten (KAUP et al., 2016).

Studien zur Verbindung von Depression und demenzspezifischen Neuropathologien beinhalten mehrere Ansätze: Vaskuläre Erkrankungen, Veränderungen und Auswirkungen des Cortisolhaushalts , erhöhte Ablagerung von Beta-Amyloid-Plaques, entzündliche Veränderungen und Defizite des Neurotrophins und im Besonderen des Nervenwachstumsfaktors (NGF, nerve growth factor) (BYERS, YAFFE, 2011). Eine schematische Darstellung dieser Zusammenhänge ist nach Byers und Yaffe in Abbildung 9 dargestellt (s. Abbildung 9).

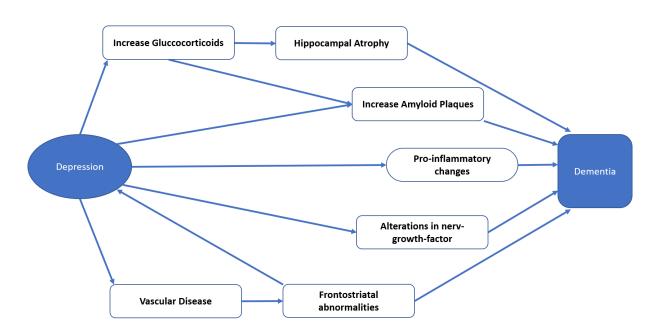


Abbildung 9: Schematische Darstellung der vermuteten wichtigsten Pfade, die Depression als Risikofaktor mit dem Beginn der Demenz verbinden. Quelle: (Byers and Yaffe, 2011).

2.7 Schädelhirntrauma

Schädelhirntraumata (SHT) wurden das erste Mal über Studien mit Boxern mit Demenz in Verbindung gebracht, welche im Verlauf ihres späteren Lebens das sogenannte "dementia pugilistica" Syndrom entwickelten. Als Ursache hierfür wurden im Rahmen des Sports erfahrene, vielfache SHT gesehen (MARTLAND, 1928). Im Verlauf der Zeit wurden ähnliche Symptome bei anderen Kontaktsportarten beobachtet und als chronisch traumatische Enzephalitis bezeichnet (MCKEE et al., 2009; OMALU et al., 2005). Die im Rahmen der chronisch traumatischen Enzephalitis auftretenden Symptome und die bei ihr beobachteten Pathologien legten eine Verbindung zur AD nahe. Epidemiologische Studien zur Verbindung zwischen SHT und der späteren Entwicklung einer AD sprechen für diesen vermuteten Zusammenhang (FLEMINGER et al., 2003; MORTIMER et al., 1985; PLASSMAN et al., 2000). Nordstrom et al. untersuchten in ihrer Kohorten-Studie zwischen 1969 und 1986 insgesamt 811622 schwedische Männer, die im Militär gedient hatten, auf die Zusammenhänge zwischen SHT und AD. Sie fanden einen starken Zusammenhang zwischen Schädelhirntrauma unterschiedlichen Schweregrades und dementiellen Erkrankungen mit frühem Beginn, aber nicht zwischen SHT und der Alzheimer Demenz (NORDSTROM et al., 2014). Auch Wang et al. fanden in ihrer Kohorten-Studie eine höhere Inzidenz für Demenz bei Patienten mit einem SHT in der Vorgeschichte (WANG et al., 2012). Auch die Ergebnisse der Kohorten-Studie von Barnes et al., an insgesamt 188764 Veteranen innerhalb eines Zeitraums von 12 Jahren ergab ein um 60% erhöhtes Demenzrisiko bei vorausgegangenem Schädelhirntrauma innerhalb eines neun Jahres Verlaufs (BARNES et al., 2014).

Die Studienlage spricht somit aktuell für eine Assoziation zwischen Schädelhirntrauma und der späteren Entwicklung einer Demenz, lässt aber noch keine Aussage darüber zu, welche Art von Schädelhirntrauma, der Frequenz oder Schweregrad für eine dementielle Entwicklung notwendig sind (WANG et al., 2012). Die Datenlage zu den Zusammenhängen zwischen Schädelhirntrauma und AD im Speziellen ist zurzeit noch als unzureichend zu beschreiben (FADEN, LOANE, 2015).

Es werden mehrere Mechanismen vermutet, die Schädelhirntrauma mit der späteren Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung verbinden. Dazu gehören Neuronenverlust (JOHNSON et al., 2010; KOTAPKA et al., 1992; MAXWELL et al., 2010; SMITH et al., 1997), persistierende Entzündungsprozesse (GENTLEMAN et al., 2004; NICOLL et al., 2000) und Pathologien des Zytoskeletts (GEDDES et al., 1999; SMITH et al., 1999). Als Hauptmechanismen nennen Johnson et al. die Produktion, Akkumulation, und den Abbau von

Beta-Amyloid nach einem SHT (JOHNSON et al., 2010). Ablagerungen von Beta-Amyloid im Gehirn und vermehrtes axonales Beta-Amyloid nach einem SHT werden einheitlich in mehreren Studien berichtet. Zeiträume beinhalten bis zu mehreren Jahren nach mehrfachen, oder einem schweren Schädelhirntrauma (FADEN, LOANE, 2015; IKONOMOVIC et al., 2004; JOHNSON et al., 2012; ROBERTS et al., 1990; ROBERTS et al., 1991; ROBERTS et al., 1994).

geht aktuell von sich überschneidenden Pathologien Die Forschung zwischen Schädelhirntraumata, AD aber auch der chronisch traumatischen Enzephalitis ausgehen, welche aber sehr komplex zu sein scheinen (FADEN, LOANE, 2015). Forschungen zu den genauen Verbindungen stehen noch am Anfang. Johnson et al. sprechen sich dafür aus, dass der Forschung im Bereich der Axonen und der pathologischen Akkumulation von multiplen Proteinen innerhalb der Axone nach Schädelhirntrauma eine zentrale Rolle zukommen sollte. Sie beziehen sich unter anderem auf eine Studie von Marklund et al., welche erhöhte Beta-Amyloid Level bei Patienten mit diffusen axonalen Verletzungen nach Schädelhirntrauma aufwiesen (MARKLUND et al., 2009). Die Autoren sehen hier die Parallele zur AD-Forschung, bei der zunehmend der Einfluss von Axonen, und axonalen Transporter-Defekten im Speziellen, in der Pathogenese der AD untersucht wird (JOHNSON et al., 2010). Eine schematische Darstellung der vermuteten Mechanismen ist in Abbildung 10 dargestellt (s. Abbildung 10).

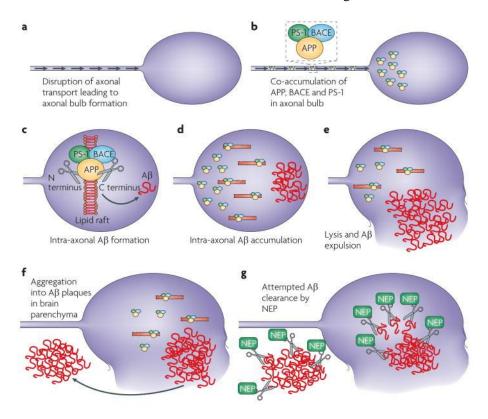


Abbildung 10: Potentielle Mechanismen der posttraumatischen Beta-Amyloid-Bildung und des Beta-Amyloid-Abbaus. Quelle: (Johnson et al., 2010)

"a: Die mechanischen Kräfte während eines Schädelhirntraumas können das Axon beschädigen, indem sie seine Struktur ändern oder zu einer schädlichen zweiten Kaskade führen. Versagen im axonalen Transport des beschädigten Axons, führen zu einer Akkumulation multipler Proteine und dadurch zu einer Schwellung im Bereich des abgetrennten Terminals.

b: Diese Proteinansammlungen beinhalten Enzyme, die bei der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) zu Beta-Amyloid nötig sind. Dazu gehören Präsenilin 1 (PS-1) und das Beta-Amyloid Cleaving Enzym (BACE).

c-d: Die genauen intrazellulären Mechanismen von Beta-Amyloid sind weiterhin unklar. Lipid Rafts (Lipdiflöße) scheint eine Rolle bei der APP-Verarbeitung zu haben und tragen zu einer Beta-Amyloid-Akkumulation im axonalen Kompartiment bei.

e-f: Beschädigte Axone degenerieren weiter und über Lyse wird das akkumulierte Beta-Amyloid in das Gehirnparenchym freigesetzt, wo es zu Plaques aggregieren kann.

g: Das Enzym Neprilysin (NeP), welches beim Abbau von Beta-Amyloid involviert ist, akkumuliert ebenfalls in beschädigten Axonen und scheint einen abmildernden Effekt auf die Beta-Amyloid-Produktion zu haben. Die Balance zwischen Genese und Katabolismus wird ultimativ den Beta-Amyloid-Aufbau bestimmen. NeP kann potentiell den Beta-Amyloid Abbau innerhalb des Axonen Kompartiments oder im extrazellulären Raum beeinflussen." (Johnson, et al., 2010).

2.8 Bei Frauen: Behandlung mit Hormonen/Östrogenen nach Eintritt in die Wechseljahre

Estradiol ist ein Sexualhormon, dem neben seiner Wichtigkeit bei der Bildung des episodischen Gedächtnisses weitere interessante Eigenschaften zugeschrieben werden. So werden ihm protektive Eigenschaften in Bezug auf dementielle Entwicklungen zugesprochen. Estradiol soll die Bildung von Beta-Amyloid (HENDERSON, 2014; YUE et al., 2005) und Tau-Hyperphosphorylierung (ALVAREZ-DE-LA-ROSA et al., 2005) reduzieren. Barha et al. zeigten eine modulierende Wirkung von verschiedenen Östrogenen (auch Estradiol) auf die Neuroplastizität (BARHA, GALEA, 2010). Weitere, in Bezug auf die AD-Forschung interessante Eigenschaften von Estradiol konnten in Labormodellen gezeigt werden (HENDERSON, 2014). So weisen Studien auf eine neuroprotektive Wirkung von Estradiol in Labormodellen zu oxidativem Stress, exzitatorische Neurotoxizität, Apoptose und Ischämie hin (DUBAL et al., 2001; GOODMAN et al., 1996; PIKE, 1999). Des Weiteren spricht nach Henderson et al. (HENDERSON, 2014) die Studienlage für den positiven Einfluss von Estradiol auf das Neuritenwachstum und die Bildung von Synapsen (MORRISON, BAXTER, 2012; TORAN-ALLERAND, 1991) sowie für eine Verbesserung des glykolytischen Metabolismus im Gehirn (NILSEN et al., 2007). Eine daraus resultierende Hypothese lautet, dass die hormonelle Veränderung, die mit dem Wechsel in die Menopause einhergeht (u.a. niedrigere Level an Östrogenen), einen modulierenden Faktor auf die pathologischen Prozesse im Rahmen der AD darstellt. Tang et al. zeigten in ihrer Studie, dass die postmenopausale Behandlung mit Östrogenen zu einer signifikanten Verzögerung des Beginns der AD sowie zu einem geringeren AD-Risiko allgemein führt. Als weiterer wichtiger Einflussfaktor erwies sich die Dauer der Behandlung, da eine Langzeitbehandlung zu einer deutlichen Risikoreduktion für AD führte (TANG et al., 1996). Auch in der populationsbasierten "Italian Longitudinal Study on Aging" zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer postmenopausalen Behandlung mit Östrogenen und einer verminderten AD-Prävalenz (BALDERESCHI et al., 1998). Eine andere Studie von Rocca et al. fand einen Zusammenhang zwischen einer der Menopause vorausgegangen, bilateralen oder unilateralen Oophorektomie und einem erhöhten Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und Demenz. Sie fanden zusätzlich, dass der Zeitpunkt der Oophorektomie eine Rolle spielt und, wenn diese vor dem 49. Lebensjahr durchgeführt wurde, zu einem höheren Risiko für kognitive Beeinträchtigungen und Demenz führt. Die Autoren sehen eine mögliche Erklärung hierfür in dem schon früh auftretenden Östrogen-Defizit. Dieses entsteht in der Regel durch die gleichzeitig durchgeführte Hysterektomie (bei 70% aller unilateralen Oophorektomien) (ROCCA et al., 2007). Eine frühere Meta-Analyse von Le Blanc et al. von 2001 kommt zu dem Schluss, dass die postmenopausale Hormonbehandlung einen protektiven Faktor für die Demenz allgemein darstellt, allerdings hätten die meisten der in die Analyse eingegangenen Studien methodische Mängel, und weitere Untersuchungen seien von Nöten (LEBLANC et al., 2001). In seinem Review zu Hormonbehandlungen und deren Implikationen auf die AD kommt Henderson zu dem Schluss, dass Östrogen einen Effekt auf das Gehirngewebe und die zerebralen Prozesse hat, was die AD-Symptome verbessern oder das AD-Risiko senken könnte. Dennoch habe die aktuelle Studienlage noch keine ausreichenden Belege dieser Verbindungen in Bezug auf die AD-Behandlung oder AD-Prävention gezeigt (HENDERSON, 2014). Es bedarf weiterer Studien zu den genauen Behandlungsregimen, dem optimalen Zeitpunkt für eine Hormonbehandlung, sowie den zugrundeliegenden Mechanismen. Resnick und Henderson berichten in ihrem Artikel von den Ergebnissen der "Women's Health Initiative" (WHI), einer randomisierten klinischen Studie zur postmenopausalen Hormonbehandlung: "Bei der Gruppe von Patientinnen, die mit Östrogen plus Progesteron behandelt wurden, habe sich ein geringfügig, aber signifikant erhöhtes Risiko für die koronare Herzerkrankung sowie einen globalen Index gezeigt (der globale Brustkrebs, Index umfasst zusätzlich invasiven Schlaganfall, Lungenembolie, Endometriumkarzinom, kolorektales Karzinom, Hüftfrakturen und Tod durch andere Gründe)" (RESNICK, HENDERSON, 2002). Der mögliche präventive Nutzen einer Östrogenbehandlung für die AD muss mit deren Risiko für andere Erkrankungen abgewogen werden. Auch in diesem Bereich bedarf es weiterer Untersuchungen.

2.9 Kardio- und zerebrovaskuläre Risikofaktoren für AD

Historisch gesehen wurden die kardiovaskulären Faktoren eher mit der Ätiologie der vaskulären Demenz in Verbindung gebracht, während die AD primär als eine neurodegenerative Erkrankung gesehen wurde. Studien implizieren aber zunehmend auch Zusammenhänge zwischen der AD und vaskulären Risikofaktoren, zum Beispiel Hypertonie (STEFANOVA et al., 2012). So fanden Newman et al. ein erhöhtes Risiko für Demenz allgemein und AD beim Vorliegen einer vaskulären Erkrankung. Das deutlich höchste Risiko, an einer Demenz zu erkranken, hatten hier Patienten, die an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) litten (NEWMAN et al., 2005). Und obwohl kardiovaskuläre Faktoren mittlerweile als Risikofaktor für AD akzeptiert wurden, sind die genauen

Zusammenhänge stellenweise noch unklar. So stellt sich weiterhin die Frage, ob die Assoziation zwischen der kardiovaskulären Erkrankung und der AD auf geteilten Risikofaktoren basiert oder von einem direkten kausalen Zusammenhang ausgegangen werden muss. Die kardiale Erkrankung verursacht Hypoperfusion und Mikroemboli, die in Verbindung mit der AD stehen (DE LA TORRE, 2012a; GOLDBERG et al., 2012). Da für die kardiovaskuläre Erkrankung etablierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen und ihre Risikofaktoren modifizierbar sind, könnte eine Fokussierung auf ihre Assoziation mit der AD mögliche Wege aufzeigen, die AD zu verhindern oder hinauszuzögern (DE BRUIJN, IKRAM, 2014). Im Folgenden wird nun auf die kardiovaskulären Risikofaktoren genauer eingegangen, welche im Rahmen dieser Studie erfasst wurden.

2.9.1 arterielle Hypertonie

Es ist erwiesen, dass die arterielle Hypertonie einen negativen Einfluss auf das zerebrale Gefäßsystem hat und mit Atherosklerose assoziiert wird. Diese kann zu lakunären Infarkten durch Verschluss kleiner zerebraler Gefäße führen (LAMMIE, 2002; NELSON et al., 2014). Eine weitere Folge von Hypertonie ist die Hypertrophie der Gefäßwände, welche den Gefäßwiderstand durch Verringerung des Durchmessers erhöht. Sowohl Atherosklerose als auch reduzierte Gefäßintegrität konnten bei AD-Patienten beobachtet werden.

In mehreren epidemiologischen Studien konnte Hypertonie im mittleren Alter als Risikofaktor für AD identifiziert werden (KIVIPELTO et al., 2001; STEWART et al., 2009). Qiu et al. kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass abnormer Blutdruck in Abhängigkeit vom Alter eine Rolle bei der Entwicklung und Progression von kognitiven Beeinträchtigungen und Demenz spielt. Als Risikofaktor für AD sehen die Autoren einen hohen Blutdruck im mittleren Alter und einen niedrigen Blutdruck im hohen Alter. Der altersbedingte Abbau der Gefäße geht mit einem Verlust an Elastizität einher, und die Fähigkeit, Schwankungen des Blutdruckes auszugleichen, wird vermindert. Dies führt bei niedrigem Blutdruck zu einer verminderten Durchblutung des Gehirns mit den potentiellen Risiken Hypoxie und Infarkt (s. Abbildung 11) (QIU et al., 2005).

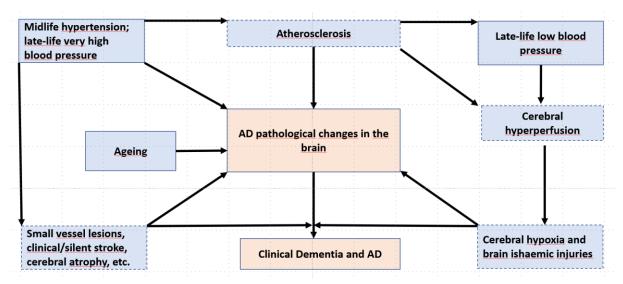


Abbildung 11: Mögliche biologische Pfade, die Hypertonie im mittleren Alter und Hypotonie im hohen Alter mit AD und Demenz verbinden. Quelle: (Qiu et al., 2005)

Eine weitere Hypothese ist, dass die Demenz selbst einen Einfluss auf den Blutdruck haben könnte (LAGRO et al., 2013; MEEL-VAN DEN ABEELEN et al., 2013). So wird der Baroreflex als eine mögliche Verbindung zwischen Blutdruck und AD gesehen. Der Baroreflex ist eine negative Feedbackschleife mit kardialen, vaskulären und zerebralen Komponenten, welche bei der kurzfristigen Blutdruckregulierung involviert ist. Das System funktioniert über die sogenannten Barorezeptoren im Bereich des Aortenbogens und des Karotissinus, welche kurzfristige Veränderungen des Blutdrucks messen. Diese wiederum aktivieren das autonome Nervensystem, wodurch Veränderungen des Blutdrucks über Anpassungen der Herzrate und des Gefäßtonus herbeigeführt werden (LANTELME et al., 2002). Das cholinerge System stellt eine wichtige Komponente kardiovaskulärer und autonomer Kontrolle inklusive des Baroreflexes dar. Perry et. al konnten bereits 1977 belegen, dass das cholinerge System bei AD sehr früh betroffen ist (PERRY et al., 1977). Die daraus resultierende Vermutung, dass der Baroreflex bereits zu einem frühen Zeitpunkt der AD beeinträchtigt ist, konnte in mehreren Studien untermauert werden (MEEL-VAN DEN ABEELEN et al., 2013; SZILI-TOROK et al., 2001).

2.9.2 Schlaganfall

Ebenso wie die AD ist der Schlaganfall eine verbreitete Erkrankung im Alter. Bei beiden wird von gemeinsamen Risikofaktoren, wie Hypertonie, Diabetes, Übergewicht und hohe

Cholesterinwerte, ausgegangen. Die Beziehung beider zueinander ist weiterhin unklar. Zhou et al. untersuchten unter anderem die Zusammenhänge zwischen AD und dem ischämischen Schlaganfall sowie der intrazerebralen Blutung. Inwieweit der Schlaganfall direkt in die Pathogenese der AD verwickelt ist oder nur indirekt zu ihrer Entwicklung beiträgt, ist laut Zhou et al. noch unklar. Sie fanden bei Patienten mit AD ein erhöhtes Risiko für intrazerebrale Blutungen, aber nicht für ischämische Infarkte oder Schlaganfälle allgemein. Die Ergebnisse sprechen für eine gemeinsame Pathogenese der AD und der intrazerebralen Hämorrhagie (ZHOU et al., 2015). Auch Newman et al. fanden ein erhöhtes Risiko für Demenz allgemein und AD beim Vorliegen einer vaskulären Erkrankung, nicht aber bei einem Schlaganfall (NEWMAN et al., 2005).

Pendlebury et al. sehen, was den Einfluss von Schlaganfällen auf die Ätiologie der AD betrifft, eine Bedeutung in der Untersuchung von asymptomatischen Schlaganfällen wie lakunäre Infarkte und zerebralen "white matter lesions" (WML, Läsionen der weißen Substanz) (PENDLEBURY, 2009) (VERMEER et al., 2003). WML werden unterschieden in periventrikuläre Läsionen und sogenannte "deep white matter lesions" (DWML). Als eine der Ursachen der WML wird die "small vessel disease" gesehen, kleine Gefäßverschlüsse, welche wiederum einen Risikofaktor für eine Demenz allgemein darstellen (ROMAN et al., 2002). Im speziellen erhöhen sie das Risiko einer "poststroke-Demenz" (nach Schlaganfall). In Kombination mit lakunären Infarkten werden sie als primärer Typ von Läsionen in der subkortikalen ischämischen vaskulären Demenz betrachtet ((PRINS et al., 2004) nach (ROMAN et al., 2002) (LEYS et al., 1998)). O'Brian et al. zeigen bereits in ihrer MRT-Studie von 1996 gehäufte periventrikuläre Läsionen bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Sie zeigten zudem einen Zusammenhang zwischen Alter, periventrikulären Läsionen und DWML bei Alzheimer-Patienten, aber keinen Zusammenhang zwischen Läsionen und dem Ausmaß an kognitiven Defiziten (O'BRIEN et al., 1996). Auch hier sprechen die Ergebnisse zunehmend für die Bedeutung der vaskulären Erkrankungen bei der Entwicklung der AD, wie die "small vessel disease" und die zerebrale Amyloidangiopathie (DE LA TORRE, 2002b, 2004; DECARLI, 2004). Autopsien bei AD-Patienten ergaben zerebrale Amyloidangiopathien in 80% bis 95% der Fälle (JELLINGER, 2002). Zudem wird die zerebrale Amyloidangiopathie als Ursache für lobäre Mikroblutungen gesehen (POELS et al., 2010). Benedictus et al. untersuchten, inwieweit Mikroblutungen und Hyperintensitäten der Weißen Substanz, alleine oder gemeinsam, mit verschiedenen Risikofaktoren bei AD-Patienten zusammenhängen. Sie fanden bei fast der Hälfte ihrer Probanden Mikroblutungen und/ oder Hyperintensitäten der Weißen Substanz. Zudem sahen

sie einen Zusammenhang zwischen Letzteren und Hypertonie, höherem Alter, Rauchen und lakunären Infarkten. Mikroblutungen hingegen hingen mit männlichem Geschlecht, höherem Blutdruck sowie niedrigem $A\beta_{42}$ im Liquor und APOE ϵ 4 Homozygotie zusammen (BENEDICTUS et al., 2013). Die Ergebnisse unterstützen laut Benedictus et al. die Hypothese, dass die Mikroblutungen bei AD die Amyloidlast widerspiegeln und es zusätzlich zu den Amyloidplaques im Hirnparenchym zu Ablagerung in den Wänden der Hirngefäße (zerebrale Amyloidangiopathie) kommt (BENEDICTUS et al., 2013; VINTERS et al., 1996). Laut den Autoren sind die Zusammenhänge zwischen Hyperintensitäten der Weißen Substanz und Amyloidlast weniger spezifisch und stehen eher in Verbindung mit den üblichen vaskulären Risikofaktoren (BENEDICTUS et al., 2013).

Die Frage, inwiefern die zerebrovaskuläre Erkrankung und die AD-Pathologie synergistisch zusammenwirken und die Demenz verursachen, ist dennoch unklar, da die Befunde stellenweise widersprüchlich sind. Ein Grund dafür kann auch die Art der Studie (epidemiologische versus pathologische Studie) sein. Die Ergebnisse von Schneider et al. im Rahmen der "Religious Order Study", einer prospektiven klinisch-pathologischen Studie, sprachen für einen additiven Effekt von makroskopischen zerebralen Infarkten und AD-Pathologie. Dies spricht dafür, dass makroskopische zerebrale Infarkte zur Demenz im Allgemeinen beitragen, aber die primäre AD-Pathologie nicht verstärken (SCHNEIDER et al., 2004). Entsprechende Befunde resultierten in der "Baltimore Longitudinal Study of Aging" bei Troncoso et al. (TRONCOSO et al., 2008), bei Riekse, et al. (RIEKSE et al., 2004) und bei der Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS) (NEUROPATHOLOGY GROUP, 2001).

2.9.3. Myokardinfarkt, Koronare Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Probanden nach Herzinfarkten in ihrer Anamnese befragt. Um einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu Risikofaktoren zu geben, ist es dennoch wichtig, nicht nur nach entsprechenden Studien zu Myokardinfarkten (MI) zu sehen, sondern auch die damit in Verbindung stehenden Erkrankungen zu betrachten. Im Folgenden werden neben dem Myokardinfarkt auch die koronare Herzerkrankung (KHK), die Herzinsuffizienz (HI) und deren vermutete Zusammenhänge mit Demenz genauer dargestellt.

Myokardinfarkt

Der MI wird als Risikofaktor für eine zerebrale "small vessel disease" angesehen, indem er über einen verminderten kardialen Output, zerebrale Hypoperfusion und Mikroembolien zu deren Entwicklung führt (BURSI et al., 2006). Dadurch werden wiederum die Risiken für WML und asymptomatische lakunäre Infarkte erhöht, welche additiv das Risiko für AD erhöhen sollen (s. Kapitel 2.4.2). Die Studien zu Zusammenhängen zwischen MI und AD sind begrenzt und ihre Ergebnisse widersprüchlich. Eine Querschnittsuntersuchung im Rahmen der "Rotterdam Studie" von Breteler et al. zeigte Zusammenhänge zwischen vorangegangenem MI und kognitiver Beeinträchtigung (BRETELER et al., 1994). Anhand von Daten, die im Rahmen der Rotterdam-Studie erhoben wurden, fanden Ikram et al. bei Männern einen Zusammenhang zwischen nicht erkanntem MI und Demenz sowie zwischen einem nicht erkanntem MI und einer erhöhten Prävalenz der zerebralen "small vessel disease". Diese Ergebnisse fanden sich nicht bei Frauen und bei erkannten Myokardinfarkten (IKRAM et al., 2008). Im Widerspruch dazu stehen die Ergebnisse der "Bronx Aging Study", bei der für Frauen nach MI ein fünffach erhöhtes Demenz-Risiko gefunden wurde (ARONSON et al., 1990).

Im Gegensatz zu diesen Studien sprechen die Resultate der "Honolulu-Asia Aging Study" gegen einen Zusammenhang von MI und Demenz. Dort zeigten sich innerhalb von 2 Jahren nach einem MI allenfalls grenzwertige Zusammenhänge mit kognitivem Abbau (PETROVITCH et al., 1998). Auch die Studie von Bursi et al. ergab keine signifikante Verbindung zwischen dementieller Entwicklung und vorangegangenem MI (BURSI et al., 2006).

Koronare Herzerkrankung

Die häufigste Form der Herzerkrankungen und Mitursache von Myokardinfarkten ist die koronare Herzkrankheit (KHK). Auch hier wird die Verbindung zur AD über ihre Assoziation mit der "small vessel disease" vermutet (KOVACIC et al., 2012; ROSANO et al., 2005). Diese soll zu Störungen des zerebralen Blutflusses und dessen Regulation führen, was wiederum im Zusammenhang mit Rupturen der Blut-Hirn-Schranke und damit den neurologischen Insulten steht (s. Kapitel 2.4.2) (JUSTIN et al., 2013; KOVACIC et al., 2011). Des Weiteren soll die "small vessel disease" den Abbau von überschüssigem Beta-Amyloid vermindern, was wiederum das Risiko für zerebrale Blutungen erhöht und die AD-Pathologie begünstigt (BELL, ZLOKOVIC, 2009; ITOH et al., 1993; JUSTIN et al., 2013). Studien zu den Zusammenhängen von AD und KHK sind hier ähnlich widersprüchlich wie die Studien zu AD und MI. Knopman et al. untersuchten Patienten nach einer koronaren Bypass-OP, um

zu überprüfen, ob diese ein Risiko für AD darstellt. Es zeigten sich dabei keine signifikanten Ergebnisse für Demenzen allgemein und AD im Speziellen. (KNOPMAN et al., 2005). Die Resultate sprechen somit auch gegen einen Einfluss der KHK bei der Entwicklung der AD. Es gibt wenige Studien, die sich explizit mit den Folgen der KHK auf die Alzheimer-Demenz beschäftigen. Die Meisten erfassen allgemeine dementielle Symptome, zum Beispiel kognitive Defizite. Einige dieser Studien sprechen für signifikante Zusammenhänge zwischen KHK und Demenz (FREIHEIT et al., 2012; KNOPMAN et al., 2005; NEWMAN et al., 2005; PETROVITCH et al., 1998; ROBERTS et al., 2010; ROSENGART et al., 2005).

Eine Verbindung zwischen der AD und der KHK stellt die gemeinsame Ätiologie dar. So spielt die Arteriosklerose sowohl bei der AD als auch bei der KHK eine wichtige Rolle (DE BRUIJN, IKRAM, 2014). Mehrere Studien konnten diese Hypothese verifizieren (DURON, HANON, 2008; JUSTIN et al., 2013; ROHER et al., 2011).

Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz (HI) ist eine progressive Erkrankung, die durch einen inadäquaten kardialen Output definiert ist, der den metabolischen Ansprüchen nicht gerecht wird (CERMAKOVA et al., 2015). Die Zusammenhänge zwischen AD und HI sind weitestgehend unklar. Verminderter zerebraler Blutfluss und Dysfunktionen im neurovaskulären Bereich scheinen Hauptansatzpunkte darzustellen (HOTH et al., 2008; ROHER et al., 2012). In der Regel liegen bei Patienten aber mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen und andere Komorbiditäten gleichzeitig vor. Somit muss von mehreren, der kardiovaskulären Dysfunktion zugrundeliegenden Mechanismen ausgegangen werden, die zum kognitiven Abbau beitragen (CERMAKOVA et al., 2015). Auch hier liegen weniger Studien zur AD im Speziellen vor. Eine schematische Darstellung der vielen sowohl an der AD als auch HI beteiligten Faktoren und deren vielfältige Interaktionen sind in Abbildung 12 nach Cermakova et al. dargestellt (s. Abbildung 12).

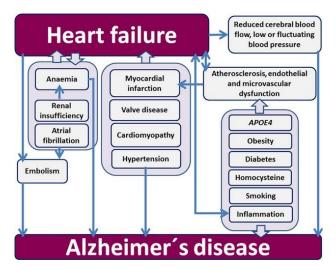


Abbildung 12:Schematische Darstellung zu den komplexen Beziehungen zwischen Herzinsuffizienz und AD. Quelle: (Cermakova et al., 2015).

Alosco und Hayes stellen in ihrem Review dar, dass bildgebende Studien bei Patienten mit HI in den gleichen Bereichen Hirnvolumenminderungen und verminderte Mikrostruktur der weißen Substanz aufwiesen wie Patienten in frühen Stadien der AD. Strukturelle Veränderungen im Kortex, wie sie in späteren Stadien der AD zu finden sind, entwickelten sich ebenfalls bei Patientin mit HI. Laut den Autoren sprechen diese Ergebnisse für einen Beitrag der HI zum AD-Risiko im Sinne einer additiven Pathologie. Insgesamt seien aber der Einfluss der HI auf das Gehirn noch sehr unklar und weitere Studien in diesem Bereich erforderlich (ALOSCO, HAYES, 2015).

2.10 Metabolische Risikofaktoren

2.10.1 Hypercholesterinämie

Studien sprechen für die essentielle Rolle von Cholesterin bei der Synthese, der Ablagerung und dem Abbau von Beta-Amyloid (DI PAOLO, KIM, 2011; GAMBA et al., 2012; REITZ, 2012). Hieraus entwickelte sich die Hypothese, dass Hypercholesterinämie einen Risikofaktor der AD darstellen könnte. Nach Reed et al. (REED et al., 2014) sprechen mehrere Ansätze für diese Hypothese. So zeigen Studien einen Zusammenhang zwischen atherogenen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und klinisch diagnostizierter AD (KIVIPELTO et al., 2002; LUCHSINGER et al., 2005; WHITMER et al., 2005). Zornberg et al. konnten in ihrer Beobachtungstudie einen Zusammenhang zwischen Statineinnahme und

einem verminderten AD-Risiko zeigen (JICK et al., 2000). Randomisiert-kontrollierte Behandlungsstudien schlussfolgerten hingegen allesamt keinen Zusammenhang (SANO et al., 2011; TROMPET et al., 2010). Ein dritter Ansatz beschäftigt sich mit der Verbindung zwischen APOE, Beta-Amyloid und Cholesterin. Wie bereits in vorherigen Kapiteln beschrieben, steht das ε4-Allel in Verbindung mit früheren und höheren Beta-Amyloid-Ablagerungen. Holtzman et al. zeigten, dass ApoE als primärer Cholesterin-Transporter durch seine unterschiedlichen Isoforme die Cholesterin-Level im Gehirn beeinflusst (HOLTZMAN et al., 2012).

Betrachtet man sich allerdings epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und AD, so sind die Ergebnisse uneinheitlich. Einige Studien ergaben einen Zusammenhang zwischen hohen Cholesterinwerten im mittleren Lebensalter und einem erhöhten AD-Risiko (ANSTEY et al., 2008; KIVIPELTO et al., 2002; WHITMER et al., 2005). Erhöhte "High Density Lipoprotein" (HDL)-Werte im höheren Lebensalter zeigten aber ein reduziertes AD-Risiko (REITZ et al., 2004). Wiederum eine andere Studie von Tan et al. zeigte keinen Zusammenhang (TAN et al., 2003).

Die genauen Wirkmechanismen zwischen Cholesterin und AD sind weiterhin unklar. Ob das Amyloid hier überhaupt eine Rolle spielt oder eher als Risikofaktor für die zerebrale Ischämie und dadurch als indirekter Risikofaktor für AD wirkt, ist weiterhin unsicher. Reed et al. haben daher in ihrer Untersuchung die in-vivo-Zusammenhänge zwischen Serumlipiden und zerebraler Beta-Amyloid-Ablagerung untersucht. Sie fanden eine Verbindung von höheren "Low Density Lipoprotein" (LDL)-Cholesterin-Nüchternwerten und niedrigerem HDL-Cholesterin-Level mit Amyloid im Gehirn. Die Ergebnisse waren hier unabhängig vom APOE-Genotyp (REED et al., 2014).

2.10.2 Glucose-Metabolismus und Diabetes

Diabetes mellitus ist eine metabolische Erkrankung, gekennzeichnet durch hohe Blutglukoselevel. Beim Typ1-Diabetes kommt es über die Zerstörung der Betazellen der Langerhans-Inselzellen zu einem absoluten Insulinmangel, während es sich beim Typ2-Diabetes um eine genetisch bedingte Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel handelt. Auch dieser kann aber im Verlauf zu einem absoluten Insulinmangel führen. Die Assoziation von Diabetes mellitus und kognitiver Beeinträchtigung wurde in mehreren Studien bestätigt (HALLING, BERGLUND, 2006; STEWART, LIOLITSA, 1999). Die "Honolulu-Aging

Study" konnte diese Ergebnisse bestätigen und zeigte eine Verbindung zwischen Diabetes Typ2 und einem erhöhten Demenzrisiko (PEILA et al., 2002). Diese Ergebnisse legten nahe, auch nach Zusammenhängen zwischen Diabetes und AD zu forschen. So zeigten Ergebnisse der "Rotterdam Studie" ein beinahe doppelt so hohes Risiko für AD bei Patienten mit Diabetes (OTT et al., 1999). Jansen et al. berichten in ihrer Untersuchung von einer erhöhten Prävalenz für Diabetes Typ2 in einer Gruppe von Patienten mit AD (JANSON et al., 2004). Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass bereits grenzwertiger Diabetes Typ2 (präklinisch) zu einem erhöhten AD-Risiko führt (XU et al., 2007). Auch Beeri et al. stellten in ihrem Review Diabetes als den in den meisten Studien auftretenden Risikofaktor fest (BEERI et al., 2009).

Es wird von mehreren biologischen Mechanismen ausgegangen, die der Assoziation zwischen AD und Diabetes zugrunde liegen (JUSTIN et al., 2013). Hierzu gehört der Einfluss von Diabetes auf Funktionsstörung der zerebralen Mikrogefäße und oxidativen Stress (SKOOG, GUSTAFSON, 2003). Weitere Hinweise gibt es zur Rolle des Insulin selbst bei der Entwicklung der AD. Farris et al. fanden heraus, dass das "Insulin Degrading Enzym" (IDE, früher Insulinase) auch beim Abbau von Beta-Amyloid eine Rolle spielt (FARRIS et al., 2003). Die "Insulin Degrading Enzym"-Level scheinen bei AD-Patienten reduziert zu sein (QIU, FOLSTEIN, 2006). Nach Justin et al. könnten diese Prozesse zur Akkumulation von Beta-Amyloid bei AD-Patienten beitragen (JUSTIN et al., 2013).

In ihrem Review von 2006 schauten Biessels et al. bei Diabetes-Patienten nach Studien sowohl zur Inzidenz von Demenz als auch nach Studien zu potentiellen Modulatoren und Mediatoren für das Demenz-Risiko. Laut den Autoren hängen Diabetes und die damit verbundenen Komorbiditäten mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose und Schlaganfall zusammen, was wiederum zu einer vaskulären Pathologie im Gehirn führt. Glukosevermittelte Toxizität führt zu mikrovaskulären Anomalien und ausgeprägten Veränderungen in Kognition und Hirnstruktur bzw. beschleunigtem Altern. Zusätzlich sollen Diabetes und die damit zusammenhängenden Behandlungen störend auf den Amyloid-Metabolismus eingreifen, was wiederum zu einer Verstärkung der AD-Pathologie führt (BIESSELS et al., 2006). Eine vereinfachte Darstellung dieser Zusammenhänge ist in Abbildung 13 dargestellt (s. Abbildung 13).

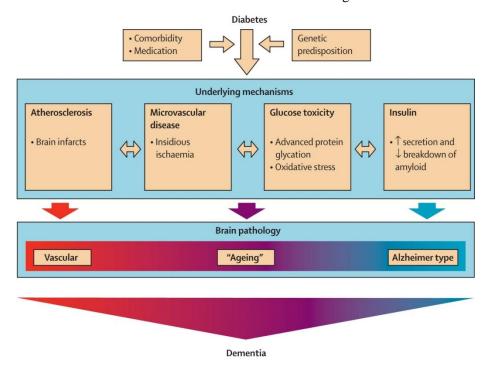


Abbildung 13: Mögliche pathophysiologische Mechanismen in Zusammenhang mit Diabetes und Veränderungen im Gehirn und Demenz. Quelle: (Biessels et al., 2006)

Zusammenfassend ergibt die Studienlage einen Zusammenhang für Diabetes und AD. Mechanistische Studien haben nach Biessels et al. auch zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Pathologie beigetragen. Inwiefern diese klinisch relevant sind, ist weiterhin unklar. Die Lücke zwischen epidemiologischen und mechanistischen Studien muss durch weitere detaillierte Studien geschlossen werden (BIESSELS et al., 2006).

2.10.3 Schilddrüsenfehlfunktion

Die Studienlage zu Zusammenhängen von Schilddrüsenfehlfunktionen und Demenz ist widersprüchlich. In einer frühen Studie von Small et al. fanden diese keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Schilddrüsenerkrankungen zwischen AD-Patienten und gesunden Kontrollen (SMALL et al., 1985). Diese Ergebnisse konnten 1991 von Yoshimasu in ihrer populationsbasierten Längsschnittstudie bestätigt werden (YOSHIMASU et al., 1991).

Neuere Studien sprechen allerdings für einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfehlfunktion und AD. Im Rahmen der "Honolulu-Aging Study" zeigte sich bei älteren japanisch-amerikanischen Männern eine Verbindung zwischen erhöhter Schilddrüsenfunktion (im hochnormalen Bereich liegende Thyroxin-/ T4-Level und freies

T4/fT4-Level) und Demenz (auch AD im Speziellen). Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen höheren Level der Schilddrüsenhormone fT4 und T4 als frühe Hinweise für AD. Zudem sprechen ihre Ergebnisse für eine Verbindung zwischen einem erhöhten Gesamt-T4 und AD-typischer Neuropathologie (DE JONG et al., 2009). In der "Rotterdam-Studie" fand sich nach einem 2-Jahres-Verlauf eine Verbindung zwischen einer subklinischen Schilddrüsenüberfunktion und AD (KALMIJN et al., 2000). Die Ergebnisse konnten allerdings in der "Rotterdam Scan Study" nach 5 Jahren nicht bestätigt werden. Dort fand sich kein Zusammenhang zwischen Schilddrüsenhormonen und AD oder deren frühen Markern im MRT. Allerdings konnte dort eine Assoziation zwischen erhöhten fT4 und fT3-Konzentrationen (fT3:freies Triiodthyronin) mit Hirnatrophien im MRT gezeigt werden (DE JONG et al., 2006). Tan et al. bestätigten in ihrem Review diese Zusammenhänge (TAN, VASAN, 2009).

Die diesen beschriebenen Zusammenhängen zugrunde liegenden Mechanismen sind weiterhin unklar. Tierstudien zeigten, dass die Amyloid-Precursor-Protein (APP)-Expression bei der Schilddrüsenüberfunktion erhöht ist, was wiederum zu höheren Beta-Amyloid-Konzentrationen führen kann (TAN, VASAN, 2009). Die Datenlage spricht somit für eine Rolle der Schilddrüsenhormone bei der APP-Regulation. De Jong et al. fanden eine Assoziation zwischen T4 und neuropathologischen Markern der AD bei nicht dementen Studienteilnehmern. Die Autoren beziehen sich in ihrem Artikel auf die Ergebnisse der "Rotterdam Scan Study". Diese zeigte für die AD typische MRT Marker mit vermindertem Hippocampus- und Amygdala-Volumen, bei nicht dementen Teilnehmern mit erhöhten Schilddrüsenhormonen. Sie folgern daraus, dass eine, noch im Normalbereich befindliche erhöhte Schilddrüsenfunktion in Verbindung mit der Pathophysiologie der Demenz und AD im Speziellen steht. Konträr zu dieser Hypothese könnte eine erhöhte Schilddrüsenfunktion auch als Hinweis auf eine beginnende Demenz gesehen werden, anstatt als deren kausale Ursache (DE JONG et al., 2009). Zur Beantwortung dieser Frage werden weitere Untersuchungen benötigt.

2.11 Lifestyle-Faktoren

Zusätzlich zu den oben erwähnten "klassischen" vaskulären Risikofaktoren wurden im Rahmen der Studie noch weitere Risikofaktoren erhoben.

2.11.1 Rauchen

Sowohl die "Rotterdam Studie" als auch die "Honolulu-Aging Study" zeigten bei Rauchern ein erhöhtes Demenzrisiko (REITZ et al., 2007; TYAS et al., 2003). Die Ergebnisse einiger Reviews konnten die Hypothese bekräftigen. So finden Baumgart et al. ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Demenz und mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen (BAUMGART et al., 2015). Zhong et al. berichten in ihrem Review von einem erhöhten Risiko für AD bei Rauchern, welches aber nach Beendigung des Nikotinkonsums wieder auf das Niveau von Probanden sinkt, die nie geraucht haben. Zusätzlich fanden sie ein erhöhtes AD-Risiko bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, die nicht APOEE4-Träger waren (ZHONG et al., 2015). Vergleichbare Ergebnisse zeigten Anstey et al. in ihrer Metaanalyse. In dieser Studie wurde von einem erhöhten Risiko für kognitiven Abbau und Demenz bei älteren Rauchern im Vergleich zu Probanden, die nie geraucht hatten, berichtet. Laut Angaben der Autoren war ihre Datenlage aber nicht ausreichend, um Aussagen über den Effekt von früherem Nikotinkonsum auf das Demenzrisiko zu treffen (ANSTEY et al., 2007). Rauchen stellt einen Risikofaktor für Arteriosklerose und dadurch auch für die "small vessel disease" dar. Dies spricht dafür, dass Rauchen ein Risikofaktor besonders für die vaskuläre Demenz ist (MESSNER, BERNHARD, 2014; VAN DIJK et al., 2008). Das Review von Almeida et al. untersuchte die Zusammenhänge von Rauchen und der AD im Speziellen. Sie kamen zu dem Schluss, dass frühere Hypothesen, die Nikotinkonsum als protektiven Faktor einstuften, nicht mehr haltbar seien und aktuellere Kohorten-Studien eher für eine erhöhte AD-Inzidenz bei Rauchern sprechen (ALMEIDA et al., 2002).

Die hinter der Verbindung von Rauchen und Demenz stehenden Mechanismen sind weiterhin unklar. Jedoch stellt das Rauchen als vaskulärer Risikofaktor einen Ansatzpunkt dar. In ihrem Review beschreiben de Toledo Ferraz Alves et al. eine Assoziation zwischen Rauchen und verminderter grauer Substanz im präfrontalen Kortex, anterioren cingulären Kortex und Temporallappen, inklusive des parahippocampalen Gyrus bei Erwachsenen. Tabakkonsum bei Erwachsenen im höheren Alter ist mit einer Reduktion der grauen Substanz im frontalen Kortex, posterioren Cingulum, Precuneus und Thalamus assoziiert (DE TOLEDO FERRAZ ALVES et al., 2010).

2.11.3 Alkoholkonsum

Alkoholkonsum zählt neben körperlicher Aktivität, Ernährung und Rauchen zu den sogenannten Lifestyle-Risikofaktoren für Demenz und die AD im Speziellen. Die Datenlage

ist insgesamt sehr unterschiedlich und reicht von Alkoholkonsum als Risikofaktor bis Alkoholkonsum als protektiver Faktor. Die wichtigsten Kriterien hierbei scheinen die Menge an Alkoholkonsum sowie der Zeitraum, in dem Alkohol konsumiert wurde, darzustellen. Ruitenberg et al. fanden im Rahmen der "Rotterdam Studie", dass leichter bis moderater Alkoholkonsum bei Personen ab 55 Jahren das Demenzrisiko senkt. Die Art (Spirituosen, Bier, Wein, etc.) des Alkoholkonsums hatte bei ihnen keinen Einfluss auf die Ergebnisse (RUITENBERG et al., 2002). Auch bei Deng et al. zeigte sich ein leichter bis moderater Weinkonsum als protektiver Faktor. Der Konsum von Bier führte in ihren Studien allerdings zu einem erhöhten Demenzrisiko (DENG et al., 2006). Eine neuere Studie von Handing et al. von 2015 ergab, dass mehr als 15 Gramm Alkohol pro Tag das Demenzrisiko erhöht. Hier sprechen die Ergebnisse dafür, dass vor allem Spirituosen zur Risikoerhöhung beizutragen. Bei der Stichprobe handelte es sich um Zwillinge aus dem schwedischen Zwillingsregister. Die Autoren fanden keine genetischen oder anderen familiären Faktoren, die diese Assoziation erklären könnten (HANDING et al., 2015). Tyas et al. untersuchten in ihrer Analyse mehrere kanadische Datensätze, unter anderem auf den Einfluss von Alkohol- und Nikotinkonsum auf AD. Sie fanden, dass Nikotin einen moderierenden Einfluss auf den Zusammenhang von Alkoholkonsum und AD hatte, in dem Sinne, dass Nikotinkonsum das Risiko für AD bei Alkoholkonsumenten senkt. Diese Ergebnisse zeigten sich allerdings nicht über alle Datensätze hinweg (TYAS et al., 2000).

Trotz der widersprüchlichen Datenlage sprechen detailliertere Untersuchungen zumindest für die Bedeutung der Menge des Alkoholkonsums als Risikofaktor für eine Demenz. Dies lässt sich nach Handing et al. (HANDING et al., 2015) durch die "Hormesis Theorie" erklären. Diese postuliert, dass kleine Mengen an sonst toxischen Substanzen eine natürliche adaptive Reaktion stimuliert und dadurch gesundheitsfördernd wirken kann, während zu kleine Dosen oder zu hohe Dosen den gegenteiligen Effekt haben können (CALABRESE, BALDWIN, 2001).

Es gibt nach Ruitenberg et al. (RUITENBERG et al., 2002) mehrere Mechanismen, die als Ursache für die Zusammenhänge zwischen Alkoholkonsum und Demenz diskutiert werden. Für Alkohol als protektiven Risikofaktor sprechen Studien, die zeigen konnten, das Alkohol kardiovaskuläre Risiken reduzieren konnte (BERGER et al., 1999; DOLL et al., 1994; RIMM et al., 1996). Die mögliche Verbindung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Demenz wurde bereits in Kapitel 2.9 dargestellt. Alkoholkonsum könnte also einen indirekten positiven Effekt auf das Demenzrisiko ausüben. Eine weitere Möglichkeit könnte die inhibierende Wirkung von Ethanol auf die Thrombozyten-Aggregation (FENN, LITTLETON,

1982) oder seinen Einfluss auf das Lipid-Serum-Profil sein (MILLER et al., 1988). Eine ebenfalls von Ruitenberg et al. formulierte Hypothese ist, dass Alkohol einen direkten Effekt auf die Kognition über die Ausschüttung von Acetylcholin im Hippocampus ausübt (RUITENBERG et al., 2002). Perry et al. zeigten eine Reihe von kognitiven Symptomen, die durch Medikamente, die in das cholinerge System eingreifen, verändert wurden (PERRY et al., 1999). Es wird vermutet, dass der Effekt von Alkohol auf Acetylcholin biphasisch ist, wie in Tiermodellen von Henn et al. gezeigt wurde (HENN et al., 1998). Diese Ergebnisse sprechen für die "Hormesis Theorie" und für den positiven Effekt von leichtem bis moderatem Alkoholkonsum auf das Demenzrisiko.

Zusammenfassend ist die Studienlage zu Zusammenhängen zwischen Alkoholkonsum und Demenz beziehungsweise AD im Speziellen uneinheitlich. Nach Piazza Gardner et al. können noch keine klaren Aussagen über die Ursache-Wirkungs-Assoziationen zwischen Alkoholkonsum und Demenz getroffen (PIAZZA-GARDNER et al., 2013).

3. Methoden

3.1 Patienten Kohorte und Stichprobenerhebung

Die Daten der vorliegenden Studie wurden im Rahmen der Geschwisterpaar-Studie, einem durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, als Teil des Programms "Nationales Genomforschungsnetz" geförderten Forschungsprojektes. Die Studie wurde gemeinsam von der Technischen Universität München und dem GSF Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, unter der Beteiligung von 21 bayrischen Kliniken, durchgeführt. Der Zeitraum der Datenerhebung belief sich auf die Jahre 2001 bis 2009. Ziel der Studie war die Identifizierung von neuen Risikogenen für die sporadische Variante der AD mit spätem Beginn. Hierzu wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit klinisch diagnostizierter wahrscheinlicher AD und ihren gesunden Geschwistern im Hinblick auf bedeutsame Kandidatengene vorgenommen.

Bei der Rekrutierung von Patienten und ihren Geschwistern wurde sowohl auf bereits vorhandene Proben und Datensätze zurückgegriffen, als auch neue Patienten rekrutiert, mit dem Ziel eine Stichprobengröße zu erreichen, die dem internationalen Vergleich standhält. Neben diskordanten Geschwisterpaaren wurden zusätzlich Daten von Multiplexfamilien erhoben. Bereits vorhandene DNA von 300 diskordanten Geschwisterpaaren wurden in Zusammenarbeit mit 6 Memory-Kliniken, einer Rehabilitationseinrichtung und zwei Universitätsambulanzen erweitert. Des Weiteren wurde auf Proben zurückgegriffen, die im Rahmen eines Demenz-Netzwerkes gesammelt wurden.

3.2 Vorgehensweise

Alle Patienten wurden ausführlich psychiatrisch, neurologisch und neuropsychologisch evaluiert. Die Einwilligungsfähigkeit wurde vor Eintritt in die Studie überprüft. Falls eine Einwilligungsfähigkeit aufgrund der fortgeschrittenen dementiellen Symptomatik nicht mehr gegeben war, wurde die Einwilligung, falls vorhanden, durch den gesetzlichen Betreuer unterschrieben. Eine weitere Voraussetzung für die Studie war das Vorhandensein einer kranialen Bildgebung (CT oder MRT). An neuropsychologischen Skalen wurden bei den Patienten der Mini Mental Status Test (FOLSTEIN et al., 1975) (Anhang 1) und die Global

Deterioration Scale (GDS) (REISBERG et al., 1982) (Anhang 2) durchgeführt. Die Diagnosestellung der AD erfolgte nach den Kriterien des ICD-10 (DILLING et al., 1994).

Nach Einschluss in die Studie wurden alle Patienten gebeten einen medizinischen Fragebogen auszufüllen (Anhang 3). Dieser erfasste den Beginn der Gedächtnisstörungen, ersten Fehlleistungen im Alltag sowie die oben beschriebenen Risikofaktoren, plus weitere psychiatrische Vorerkrankungen. Zusätzlich wurden diese Informationen auch zu den Eltern und den Geschwistern erfragt, inklusive der Frage, ob es sich bei den Geschwistern um Halbgeschwister, Zwillinge oder Adoptivgeschwister handele. Falls die Patienten noch lebende Geschwister hatten, wurden diese ebenfalls um ihre Einwilligung und im Anschluss um die Beantwortung des medizinischen Fragebogens gebeten. Falls ein Interview vor Ort mit den Geschwistern nicht möglich war, wurden die Fragebögen per Post zugestellt und zusätzlich telefonische Informationen eingeholt. Da es das Ziel der Studie war, diskordante also an AD erkrankte und gesunde Geschwistern zu vergleichen, wurde in Fällen, in den eine dementielle Entwicklung nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnte, das "Modified Telephone Interview for Cognitive Status" (TICS-M) durchgeführt. Falls die beschriebenen Bedingungen erfüllt waren, wurde bei den Probanden zur DNA-Analyse Blut entnommen. Geschwistern, die nicht zu den jeweiligen Zentren kommen konnten, wurde die Möglichkeit gegeben, die Blutentnahme bei ihrem Hausarzt durchführen zu lassen.

Für die vorliegende Untersuchung wurden lediglich die Daten von diskordanten Geschwistern verwendet. Es wurden Angaben aus dem medizinischen Fragebogen, die MMST- und TICS-M-Scores sowie die Ergebnisse der DNA-Analyse zum *APOE*-Genotyp verwendet. Zur Bestimmung des APOE-Genotyps wurde der zwei Single Nukleotid Polymorphismus (SNP)rs7412 und rs429358 durch Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus (RFLP)-Analyse bestimmt (ZIVELIN, 1997).

Bei der Beantwortung des medizinischen Fragebogens stellte die AD-Erkrankung insofern ein Problem dar, da die Patienten abhängig vom Schweregrad, oft nicht mehr in der Lage waren, die Fragen selbst zu beantworten und die Informationen von der betreuenden Person oder nahen Angehörigen eingeholt wurden. Dies führt zu einem Datensatz mit sowohl eigen- als auch fremdanamnestischen Angaben, einem Problem vor dem viele Studien stehen, die sich mit neurodegenerativen Erkrankungen befassen. Im Rahmen der "MIRAGE-Study" wurde von Demissie et al. eine Untersuchung zur Reliabilität durch Proxy erfassten Daten in Familienstudien zu AD durchgeführt. Ihre Ergebnisse sprechen für eine gute Reliabilität der Angaben durch Proxy für die meisten Fragen, die in epidemiologischen Studien gestellt

wurden, mit der Ausnahme zu Fragen nach Schädelhirntrauma. Hier zeigte sich nur eine moderate Reliabilität (DEMISSIE et al., 2001).

Im Rahmen dieser Studie wurden folgende Risikofaktoren erfasst: Hypertonie, Hypercholesterinämie, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Diabetes, rheumatoide Arthritis, Schilddrüsenfehlfunktion, Schädelhirntrauma, Depression, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, postmenopausale Hormonbehandlung.

3.2.1 Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung

Einschlusskriterien für Patienten:

- Die klinische Diagnose AD wurde entsprechend den Kriterien nach ICD-10 gestellt (DILLING et al., 1994).
- Kraniale Bildgebung (CT oder MRT)
- Mindestens noch ein lebendes Geschwister, das bereit ist an der Studie teilzunehmen.
- Keine Diagnose einer vaskulären Demenz nach den Kriterien des National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neuroscience (NINDS-AIREN) (ROMAN et al., 1993).
- Keine familiäre Form der AD.
- Vorhandensein eines Caregivers/einer betreuenden Person

Einschlusskriterien für die gesunden Geschwister:

- Die Geschwister teilen den gleichen biologischen Vater und die gleiche biologische Mutter.
- keine Demenz-Diagnose
- TICS-M Score größer gleich 34 (bei Auffälligkeiten während des Interviews)

3.3 Verwendete Instrumente

Die im Folgenden dargestellten Instrumente und deren Ergebnisse wurden für die Datenauswertung verwendet.

3.3.1 Mini Mental Status Test (MMST)

Der MMST wurde 1975 von Folstein et al. als kurzes Screeningverfahren im Rahmen der Demenzdiagnose entwickelt (FOLSTEIN et al., 1975). Als ein solches Screeningverfahren sollte der MMST nicht als einziges Instrument zur Diagnosestellung verwendet werden. Der MMST stellt aktuell eines der weitverbreitetsten Instrumente im Rahmen der Demenzdiagnostik in der Klinik, aber auch der Forschung dar. Creavin et al. kommen in der Cochrane Analyse von 2016 zu dem Schluss, dass der MMST ein geeignetes Instrument ist, um eine Hilfestellung zu geben, ob eine Person unter einer Demenz leidet oder nicht. Der MMST sollte aber, laut den Autoren, nur einen Teil einer umfassenderen individuellen Diagnostik darstellen (CREAVIN et al., 2016).

Der MMST erfasst folgende kognitive Dimensionen: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Sprache, Schrift und konstruktive Praxis (Anhang 1).

3.3.2 Modified Telephone Interview for Cognitive Status (TICS-M)

Das Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) wurde 1988 von Brandt et al. entwickelt (BRANDT et al., 1988). Sein Ziel war es eine kognitive Einschätzung von Patienten zu erhalten, die nicht mehr in der Lage waren selbst zu Untersuchungen zu erscheinen. Das TICS korreliert hoch mit dem MMST erfordert aber, durch die Möglichkeit ihn per Telefon durchführen zu können, keine face-to-face-Interaktion (BRANDT et al., 1988). Dennoch hat er laut den Autoren eine ähnliche hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit wie der MMST. Eine Untersuchung von Cook et al. mit dem modifizierten TICS (TICS-M), zur Erkennung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung bei Probanden, kam zu dem Ergebnis, dass ein Cut-off-Wert von 34 die beste Spezifität und Sensitivität zur Klassifizierung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung vom amnestischen Typ darstellt (COOK, 2009). Um eine bestmögliche Trennung zwischen an AD erkrankten Patienten und ihren gesunden Geschwistern zu erreichen, wurde dieser Cut-Off-Wert (34) für die hiesige Studie

übernommen. Ein weiterer Grund ist die Hypothese, dass die leichte kognitive Beeinträchtigung ein Prodromalsymptom der AD darstellt. Kluger et al. fanden in ihrer Studie eine Konversionsrate von 18% pro Jahr (KLUGER et al., 1999). Peterson et al. von 16% pro Jahr (PETERSEN et al., 2005).

Das TICS-M ist ein aus 13 Items bestehender Test zur Erfassung folgender kognitiver Dimensionen: Orientierung, Konzentrationsleistung, verbales Gedächtnis (direkte Wiedergabe und verzögerter Abruf), Sprache/ Artikulation, semantisches Gedächtnis, Rechnen und Praxi.

3.3.3 Medizinischer Fragebogen

Die Informationen zu den einzelnen Risikofaktoren wurden mit Hilfe des medizinischen Fragebogens erhoben. Der Fragebogen besteht aus fünf Teilen (Anhang 3).

- 1. Demografische Informationen:
 - Geschlecht
 - Geburtstag
 - o Familienstand
 - Wohnsituation
 - Höchster Schul- und Berufsabschluss, sowie höchste Position während es Berufslebens
 - Händigkeit
- 2. Beginn von Gedächtnisstörungen und von ersten Fehlleistungen im Alltag
- 3. Erfassung von körperlichen und psychischen Erkrankungen über die Lebensspanne hinweg. Die Fragestellung bezieht sich hier immer darauf, ob die jeweilige Erkrankung durch einen Arzt diagnostiziert wurde
 - o Hypertonie
 - Hypercholesterinämie
 - Myokardinfarkt
 - Schlaganfall
 - Diabetes
 - Rheumatoide Arthritis
 - o Schilddrüsenfehlfunktion (Über- und Unterfunktion)
 - Schädelhirntrauma
 - Depressionen

o Andere psychiatrische Erkrankungen (nicht Teil der Analyse)

4. Lifestyle Risikofaktoren

- Nikotinkonsum (täglicher Konsum über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten
- Alkoholkonsum (die Fragen beziehen sich hier, im Gegensatz zu den anderen Faktoren, auf den aktuellen Konsum). Es wird die Frequenz und die Art des Konsums erfasst.

5. Angaben zu Eltern und Geschwistern (nur bei Patienten)

- o Es werden Gedächtnisstörungen und deren Beginn erfragt
- o Gemütsschwankungen
- Oben genannte Risikofaktoren
- Bei den Fragen zu den Geschwistern wird zusätzlich noch nach deren Verhältnis zu den Patienten gefragt (leibliche Geschwister, Halbgeschwister oder Adoptivgeschwister).

Die Frage zum Alkoholkonsum erfasst im Gegensatz zu allen anderen Variablen lediglich den aktuellen Alkoholkonsum. Hierdurch können keine Aussagen über den allgemeinen Alkoholkonsum über die Lebensspanne hinweg erfasst werden. Zudem könnte ein Bias durch Patienten entstehen, die zum Erhebungszeitpunkt in einem Pflegeheim lebten und dadurch auch ein verändertes Trinkverhalten hatten.

Die Variable "andere psychische Erkrankungen" wurde explizit nicht in die Auswertung mit aufgenommen, da es mit Hilfe der gewonnenen Datenmenge nicht möglich war, einzelne Subgruppen, nach psychischer Erkrankung sortiert, abzubilden.

3.4 Statistische Analyse

In der vorliegenden Untersuchung wird der Einfluss der erhobenen medizinischen- und Lifestyle Variablen auf die Wahrscheinlichkeit an AD zu erkranken, mittels der konditionell logistischen Regression, untersucht. Voraussetzung für diese Analyse ist das binäre Skalenniveau ("vorhanden" bzw. "nicht vorhanden"), was sowohl für die abhängige Variabel "AD" als auch die unabhängigen Variablen erfüllt ist (BENDER et al., 2007). Die methodische Stärke dieser Arbeit liegt darin, dass es sich um eine über die Geschwisterkonstellation verbundene Stichprobe handelt. Das Schätzen der Modellparameter erfolgte schrittweise mit der Methode "vorwärts Wald" und "rückwärts Wald", um die

Stabilität der Ergebnisse zu verifizieren. Es wurde unter anderem die Odds Ratio (OR) mit dem dazugehörigen Konfidenzintervall (CI) geschätzt. Die abhängige Stichprobe bedeutet gleichzeitig einen Verlust von Fällen, da bei Fehlen eines Datensatzes eines an AD erkrankten Geschwisters gleichzeitig zum Ausschluss der dazugehörigen Geschwister führt. Fehlende Daten eines gesunden Geschwisters führen dann zum Ausschluss des erkrankten Geschwisters, wenn es sich um den einzigen Bruder/einzige Schwester handelt. Neben fehlender Angaben waren ein unter dem cut-off liegender TICS-M-Score ein Ausschlusskriterium. Die Methode der verbundenen Stichprobe wurde gewählt, um den Einfluss soziobiografischer Faktoren, vor allem während der frühen Adoleszenz zu minimieren. Die ursprüngliche Stichprobe umfasste insgesamt 1123 Probanden. Da die Kohorte zusätzlich Daten aus Multiplex Familien enthielt, wurden zum einen alle Familienmitglieder ausgeschlossen, die keine Geschwisterbeziehung zum erkrankten Patienten hatten. Zum anderen aber auch alle Patienten mit einer AD mit frühem Beginn, beziehungsweise der familiären Form der AD. Dies führte zu einem Dropout von 168 Probanden. Danach wurden 73 Geschwister aus der Stichprobe entfernt, da sie einen TICS-M Score kleiner gleich 34 hatten. Diese Bereinigung der Stichprobe führte zum Ausschluss von 206 Patienten, da es keine den Einschlusskriterien entsprechenden Geschwister gab und 38 Kontrollen, da sie keine den Einschluss entsprechenden an AD erkranktes Geschwister hatten. Die Stichprobe bestand schließlich aus 638 Fällen. Die Analysen wurden in mehreren Schritten durchgeführt (siehe Abbildung 14).

Demografische Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mit im Generalized Estimation Equation-Modell (GEE) untersucht. Dieses erlaubt sowohl den Test von dichotomen, ordinalen und metrisch verteilten Merkmalen bei abhängigen Stichproben (HANLEY et al., 2003). Die Abbildungen wurden mit dem R software package (Version 3.2.3) berechnet, die GEE und die konditionell logistische Regression mit SPSS Statistics 23.

- 1. Demografische Vergleiche wurden nach dem GEE-Modell durchgeführt
- 2. Zunächst erfolgte eine <u>univariate konditionell logistische Regression</u>, um den Effekt einzelner Einflussfaktoren auf das AD-Risiko zu bestimmen und um eine möglichst große Stichprobe (n=638) zu erhalten.
 - Um die Anzahl unabhängiger Variablen, die in die multivariate konditionell logistische Regression eingehen sollen zu reduzieren, wurden zwei Cluster gebildet. Die Variablen Hypertonie, Myokardinfarkt und Schlaganfall wurden zu einem "vaskulären Risikofaktor" zusammengefasst und die Variablen

Schilddrüsenfehlfunktion und Diabetes zu einem "metabolischen Risikofaktor". Da bei den einzelnen Faktoren nur zwischen "vorhanden" bzw. "nicht vorhanden" unterschieden wurde, wurden die zusammengefassten Faktoren mit "vorhanden" kodiert, wenn eine der darin enthaltenen Variablen als "vorhanden" kodiert wurde. Subanalyse: univariate konditionell logistische Regression, mit sechs Faktorstufen, die den jeweiligen Genotypen entsprechen.

- 3. <u>Multivariate Analyse</u>: Bei einer multivariaten konditionell logistischen Regression werden nur Datensätze in die Analyse mit einbezogen, wenn es keine fehlenden Angaben in allen Einflussfaktoren, bei mindestens einem Familienmitglied und dem Patienten der Familie gab. Dies führte zu einem erneuten Verlust von 182 Fällen. In die endgültige Analyse gingen schließlich Daten von 456 Fällen ein.
- 4. <u>Subanalyse:</u> Bildung einer Stichprobe mit 169 weiblichen Geschwisterpaaren. Es wurde eine univariate konditionell logistische Regression durchgeführt, um den Einfluss einer postmenopausalen Hormonbehandlung auf das AD-Risiko zu erfassen. Aufgrund der geringen Stichprobengröße wurden keine weiteren Variablen in die Analyse mit einbezogen.

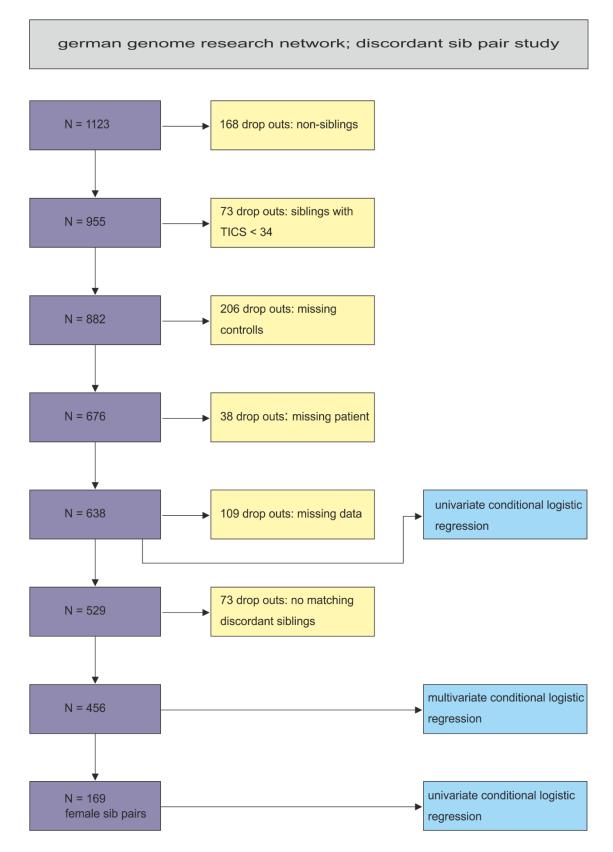


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Stichprobenbereinigung und der jeweils angewandten statistischen Analysen.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der demografischen Analysen für einzelne Stichproben dargestellt sowie deren statistische Kenngrößen angegeben. Zum ersten wird die Gesamtstichprobe, der in die Studie eingegangenen Geschwister (n=955) und die Verteilung einzelner demografischer Variablen dargestellt. In einem zweiten Schritt wird die Stichprobe der Geschwisterpaare, die in die univariate Analyse (n=638) eingegangen sind dargestellt. Hier werden zusätzlich die Häufigkeitsverteilungen zu den einzelnen Risikofaktoren, sowie die Verteilung für das Alter bei Beginn der depressiven Episode und für die an AD erkrankten Geschwistern, die Verteilung für das Alter bei Beginn erster Fehlleistungen im Alltag gezeigt. In einem dritten Schritt werden die Ergebnisse der demografischen Analysen für die Stichprobe der Geschwister, die in die multivariate Analyse (n=456) eingehen dargestellt. Hier werden die beiden kumulativen Variablen metabolischer Risikofaktor und vaskulärer Risikofaktor gebildet die die Häufigkeitsverteilungen aller Risikofaktoren gezeigt. Im vierten Schritt werden die Ergebnisse der demografischen Analyse der Stichprobe der weiblichen Geschwisterpaare (n=169) dargestellt. Darauffolgend wird auf die Ergebnisse der univariaten und multivariaten konditionell logistischen Regressionen eingegangen.

4.1 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Stichproben

4.1.2 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten innerhalb der Geschwisterstichprobe n=955

In Tabelle 2 werden die Häufigkeitsverteilungen der demografischen Daten zu Geschlecht, Familienstand, Wohnsituation und Schulabschluss dargestellt (Tabelle 2). Da in der vorliegenden Arbeit abhängige Stichproben betrachtet wurden, wurde in dieser Eingangsstichprobe auf eine statistische Analyse verzichtet, da in dieser Stichprobe (n=955) nicht jedem an AD Erkrankten ein gesundes Geschwister zugeordnet werden kann. Die Altersverteilung ist in Abbildung 15 gezeigt (Abbildung 15). Der Median der gesunden Geschwister lag bei 68 Jahren, während der der kranken Geschwister bei 73 Jahren liegt. Zudem wurde für die an AD erkrankten Geschwister der Median des MMST-Scores

(Abbildung 16) berechnet. Der Median des MMST-Scores liegt bei den an AD erkrankten Patienten der Gesamtstichprobe bei 22.

		Patient	ten	Gesch	wister
		n	%	n	%
Geschlecht	weiblich	298	56	232	55
	männlich	235	44	190	45
Familienstand	ledig	31	5.8	23	5.5
	verheiratet	325	61.2	274	65.1
	verwitwet	138	26	88	20.9
	geschieden/getrennt	36	6.8	36	8.6
	keine Angaben		0	0	0
Wohnsituation***	alleinlebend	99	18.6	87	20.6
	mit Partner	298	55.9	261	61.8
	mit Angehörigen	61	11.4	52	12.3
	in Pflegeheim	70	13.1	17	4
	keine Angaben	5	0.9	5	1.2
Schulabschluss	kein Schulabschluss	44	8.4	43	10.3
	Hauptschule	289	54.9	200	48
	Mittlere Reife	87	16.5	89	21.3
	Polytechnische Oberschule	11	2.1	8	1.9
	Fachabitur	14	2.7	12	2.9
	Abitur	78	14.8	60	14.4
	sonstiges	3	0.6	5	1.2

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der demografischen Daten "Geschlecht", "Familienstand", "Wohnsituation" und "Schulabschluss" in der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=955).

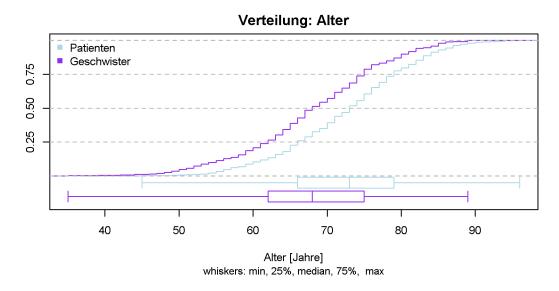


Abbildung 15: Altersverteilung der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=955)

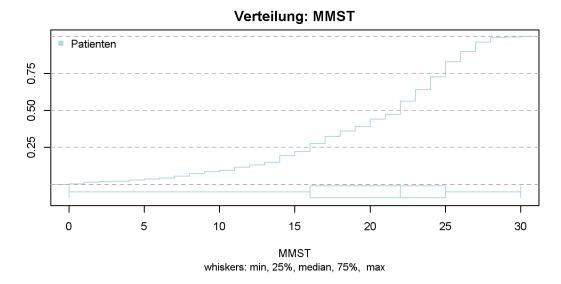


Abbildung 16: Verteilung des MMST-Scores bei den AD-Patienten der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=955).

4.1.3 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten innerhalb der Stichprobe n=638

Durch den Ausschluss von Geschwistern mit einem zu geringen TICS-M-Score und dem daraus folgenden Ausschluss von Geschwistern aufgrund eines fehlenden Pendants gingen in die univariate konditionell logistische Regression noch 638 Geschwisterpaare ein. In dieser Stichprobe unterschieden sich die Geschwister bezüglich der demografischen Daten Geschlecht, Familienstand und Schulabschluss nicht signifikant voneinander. Signifikante Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die Wohnsituation (Tabelle 3). So lebten signifikant mehr an AD-Erkrankte in Pflegeheimen oder mit einem Partner zusammen als ihre kognitiv gesunden Geschwister. Da die Wohnsituation zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrachtet wurde, müssen die Unterschiede als eine Folge der AD-Erkrankung interpretiert werden. Bezüglich Alter zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede (Wald- χ^2 =64.396, p<0.001). Der Median der an AD erkrankten Geschwister betrug in dieser Stichprobe 72 Jahre, bei den gesunden Geschwistern 68 Jahre (Abbildung 17).

		Patient	ten	Gesch	wister	
		n	%	n	%	p
Geschlecht	weiblich	141	55.5	210	54.7	
	männlich	113	44.5	174	45.3	0.833
Familienstand	ledig	19	7.5	22	5.7	0.325
	verheiratet	149	58.7	252	65.8	0.066
	verwitwet	64	25.2	76	19.8	0.096
	geschieden/getrennt	22	8.7	33	8.6	0.976
	keine Angaben	0	0	0	0	
Wohnsituation	alleinlebend	49	19.3	78	20.3	0.754
	mit Partner	137	53.9	241	62.8	0.023*
	mit Angehörigen	29	11.4	46	12	0.830
	in Pflegeheim	37	14.6	16	4.2	<0.001***
	keine Angaben	2	0.8	3	0.8	
Schulabschluss	kein Schulabschluss	21	8.4	41	10.8	
	Hauptschule	130	52	180	47.5	
	Mittlere Reife	45	18	80	21.1	
	Polytechnische Oberschule	5	2	4	1.1	0.937
	Fachabitur	9	3.6	12	3.2	
	Abitur	39	15.6	57	15	
	sonstiges	1	0.4	5	1.3	

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der demografischen Daten "Geschlecht", "Familienstand", "Wohnsituation" und "Schulabschluss" in der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=638)

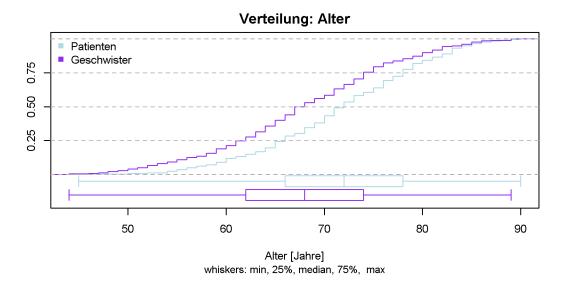


Abbildung 17: Altersverteilung der bereinigten Stichprobe (n=638).

Für die an AD erkrankten Geschwister ergab sich hier mit einem Median von 21 Punkten im MMST-Score ein um ein Prunkt niedrigerer Wert als in der Gesamtstichprobe (Abbildung 18). Zusätzlich wurde in dieser Stichprobe bei den AD-Patienten noch die Verteilung für den Beginn der Fehlleistungen im Alltag betrachtet. Der Median lag hier bei 69 Jahren (Abbildung 19).

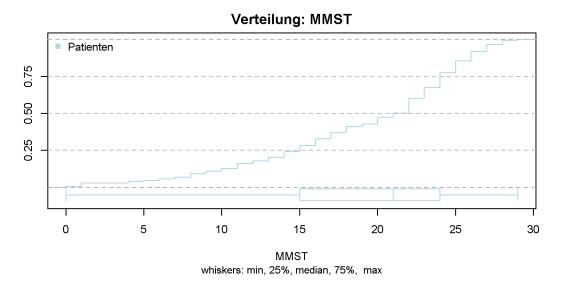


Abbildung 18: Verteilung der MMST-Scores bei den an AD erkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=638).

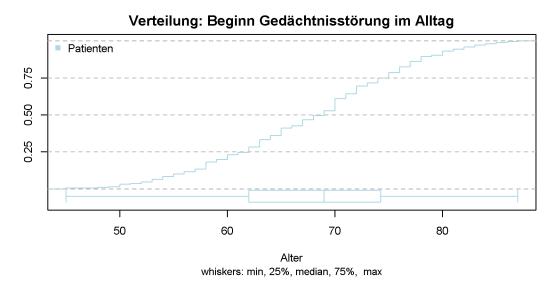


Abbildung 19: Verteilung für den berichteten "Beginn der Fehlleistungen im Alltag" bei den an ADerkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=638).

Die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Risikofaktoren sind in Tabelle 4 dargestellt (Tabelle 4). Zusätzlich wurde bei dieser Stichprobe noch nach dem Beginn der ersten depressiven Episode dargestellt (Abbildung 20). Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Angaben wurde diese Variable jedoch nicht für die weiteren Analysen verwendet. Der Beginn

der ersten depressiven Episode lag in dieser Stichprobe mit einem Median von 56 Jahren bei den gesunden Geschwistern 9 Jahre signifikant unter dem der an AD erkrankten Geschwister.

Merkmal		Pat	tienten		Geschwister					
	vorha	vorhanden		rhanden	vorh	anden	nicht vor	handen		
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hypertonie	98	40	147	60	167	45	204	55		
Myokardinfarkt	15	6	235	94	20	5.3	359	94.7		
Schlaganfall	11	4,4	238	95,6	18	4,7	364	95.3		
Diabetes	25	9,9	227	90,1	48	12.7	331	87.3		
Hypercholesterinämie	99	45	122	55	174	48	187	52		
Rheumatoide Arthritis	25	10	224	90	33	8,8	340	91,2		
Alkoholkonsum***	136	54	117	46	261	69	120	31		
Schilddrüsendysfunktion	61	25	180	75	96	26	272	74		
Schädelhirntrauma	21	8.5	226	91.5	41	10.8	338	89.2		
Nikotinkonsum	110	44	141	56	156	41	226	59		
Depression***	65	27	176	73	46	12	334	88		
APOE4***	150	59	104	41	162	43	211	57		

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Risikofaktoren in der bereinigten Stichprobe (n=638).

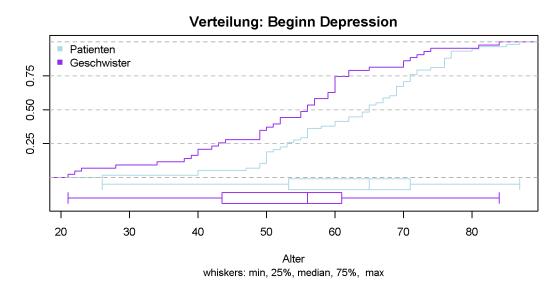


Abbildung 20: Verteilung des "Beginns der ersten depressiven Episode" in der bereinigten Stichprobe (n=638).

Die Häufigkeiten der einzelnen *APOE*-Genotypen wurden als Subanalyse in Tabelle 5 dargestellt (Tabelle 5). Die statistische Analyse erfolgt im Folgenden mit Hilfe der konditionell logistischen Regression.

APOE-Genotyp	Patie	enten	en Geschwister				
	n	%	n	%			
ε2/ε2	0	0	3	0.5			
ε2/ε3**	11	4.3	27	7.2			
ε2/ε4	11	4.3	13	3.5			
Ε3/ε4**	101	40	113	30			
ε4/ε4*	40	15.7	36	9.7			
ε3/ε3	91	36	181	49			

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des APOE-Genotyps (n= 638).

4.1.4 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten der Stichprobe n=456

Nach Entfernung aller Probanden mit fehlenden Angaben in den betrachteten Risikofaktoren, sowie zugehörigen Geschwistern zur Vorbereitung für die multivariate konditionell logistische Regression ergab sich eine Stichprobengröße von n=456. Auch hier zeigten sich, in Bezug auf die demografischen Variablen Geschlecht, Familienstand und Schulabschluss, keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 6). Hingegen zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich Alter (Wald X=64.396, p<0.001) und Wohnsituation (Tabelle 6)

So lag das Alter der an AD-Erkrankten mit einem Median von 71 um 4 Jahre über dem der kognitiv gesunden Geschwister(Abbildung 21)

Bei den an AD erkrankten Geschwister ergab sich für den MMST-Score ein Median von erneut 21 Punkten (Abbildung 22). Der Beginn der Fehlleistungen im Alltag lag mit einem Median von 69 Jahren auf demselben Niveau wie in der vorherigen Stichprobe (Abbildung 23).

		Patiente	en	Geschw	ister	
		n	%	n	%	р
Geschlecht	weiblich	97	52.7	152	55.9	
	männlich	87	47.3	120	44.1	0.053
Familienstand	ledig	14	7.6	15	5.5	0.348
	verheiratet	116	63	187	68.8	0.204
	verwitwet	43	23.4	45	16.5	0.070
	geschieden/getrennt	11	6	25	9.2	0.192
	keine Angaben	0	0	0	0	
Wohnsituation	alleinlebend	33	17.9	48	17.6	0.938
	mit Partner	103	56	180	66.2	0.026*
	mit Angehörigen	24	13	33	12.1	0.773
	in Pflegeheim	22	12	10	3.7	<0.001***
	keine Angaben	2	1.1	1	0.4	
Schulabschluss	kein Schulabschluss	17	9.3	30	11.1	
	Hauptschule	88	48.4	125	46.1	
	Mittlere Reife	31	17	57	21	
	Polytechnische Oberschule	5	2.7	3	1.1	0.576
	Fachabitur	7	3.8	9	3.3	
	Abitur	34	18.7	43	15.9	
	sonstiges	0	0	4	0.88	

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilungen der demografischen Variablen "Geschlecht", "Familienstand", "Wohnsituation" und "Schulabschluss" der bereinigten Stichprobe (n=456).

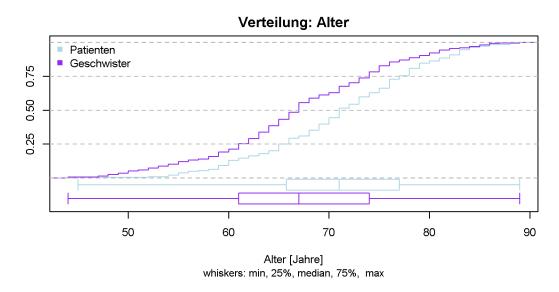


Abbildung 21: Altersverteilung der bereinigten Stichprobe (n=456).

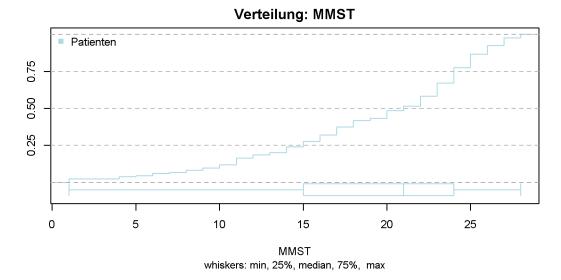


Abbildung 22: Verteilung des MMST-Scores der an AD erkrankten Geschwister in der bereinigten Stichprobe (n=456).

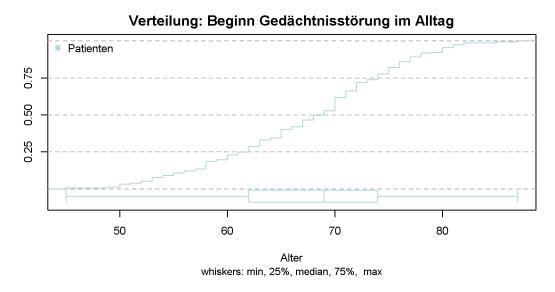


Abbildung 23: Verteilung für den "Beginn von Fehlleistungen im Alltag" bei den an AD erkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=456).

In die multivariate Analyse wurden die beiden kumulierten Risikofaktoren, "vaskulärer Risikofaktor" (hat mindestens einen der Risikofaktoren Hypertonie, Schlaganfall, Myokardinfarkt) und "metabolischer Risikofaktor" (hat mindestens einen der Risikofaktoren Diabetes, Schilddrüsenfehlfunktion und Hypercholesterinämie) berücksichtigt. Deren Häufigkeitsverteilungen sind in Tabelle 7 dargestellt (Tabelle 7). Betrachtet man sich das Alter bei Beginn der ersten depressiven Episode, so liegt der Median der gesunden

Geschwister mit 56 Jahren, 8.5 Jahre unter dem der an AD erkrankten Geschwister (Abbildung 24).

Merkmal		Pat	ienten		Geschwister					
	vorha	nden	nicht vo	rhanden	vorh	anden	nicht vorhanden			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Vaskulärer Risikofaktor	87	47	97	53	121	44	151	56		
Metabolischer Risikofaktor	115	62	69	38	179	66	93	34		
Schädel-Hirn-Trauma	15	8.2	169	91.8	31	11.4	241	88.6		
Rheumatoide Arthritis	18	9.8	166	90.2	21	7.7	251	92.3		
Nikotinkonsum	85	46	99	54	105	39	167	61		
Alkoholkonsum*	105	57	79	43	186	68	86	32		
Depression***	53	29	131	71	39	14	233	86		
APOE4**	107	58	77	42	117	43	155	57		

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Risikofaktoren (RF) (inklusive kumulierter Risikofaktoren) in der bereinigten Stichprobe (n=456).

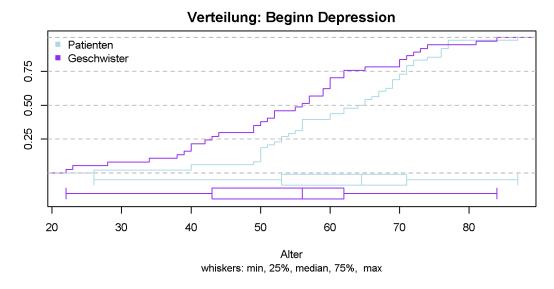


Abbildung 24: Verteilung des "Beginns der ersten depressiven Episode" in der bereinigten Stichprobe (n=456).

4.1.5 Demografische Vergleiche und Häufigkeiten in der weiblichen Stichprobe n=169

Um den Einfluss der postmenopausalen Hormonbehandlung auf das AD-Risiko zu untersuchten, wurde eine Stichprobe mit 169 weiblichen Geschwistern untersucht. Auch hier wurden die demografischen Variablen Familienstand, Wohnsituation und Schulabschluss miteinander verglichen. Im Gegensatz zu den anderen Stichproben unterscheidet sich die

vorliegende Stichprobe nicht signifikant hinsichtlich der aktuellen Wohnsituation. Auch hinsichtlich des Schulabschlusses fand sich kein bedeutsamer Unterschied. In Bezug auf die den Familienstand unterschieden sich die Geschwister lediglich im Anteil der verheirateten Frauen (Tabelle 8).

		Patie	nten	Gescl	hwister	
		n	%	n	%	р
Familienstand	ledig	8	10.7	9	9.6	0.800
	verheiratet	25	33.3	48	51.1	0.025*
	verwitwet	34	45.3	31	33	0.100
	geschieden/getrennt	8	10.7	6	6.4	0.332
	keine Angaben	0	0	0	0	
Wohnsituation	alleinlebend	23	30.7	32	34	0.630
	mit Partner	25	33.3	40	42.6	0.227
	mit Angehörigen	13	17.3	13	13.8	0.489
	in Pflegeheim	13	17.3	8	8.5	0.055
	keine Angaben	1	1.3	1	1.1	
Schulabschluss	kein Schulabschluss	6	8	10	10.6	
Schalasseniass	Hauptschule	41	54.7	47	50	
	Mittlere Reife	11	14.7	24	25.5	0.506
_	Polytechnische Oberschule	3	4	4	4.3	
	Fachabitur	12	16	7	7.4	
	Abitur	0	0	2	2.1	
	sonstiges	2	2.7	0	0	

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der demografischen Variablen "Wohnsituation", "Familienstand" und "Schulabschluss" innerhalb der weiblichen Geschwister Stichprobe n=169.

Die Altersverteilung zeigte im Rahmen des Generalized Estimated Equation (GEE)-Modells konform zu der anderen Stichproben, wieder signifikante Unterschiede zwischen den Geschwistern (W χ^2 =21.966, p<0.001)Der Median der an AD erkrankten Geschwister lag bei 75 Jahren der der gesunden Geschwister bei 70 Jahren (Abbildung 25).

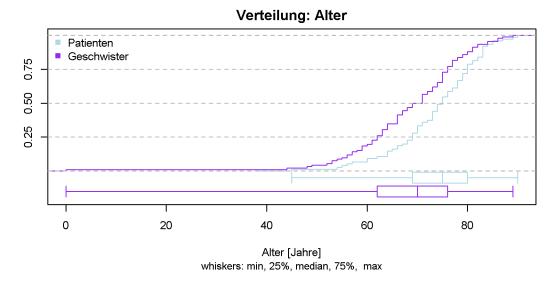


Abbildung 25: Altersverteilung innerhalb der weiblichen Geschwister- Stichprobe n=169.

Die an AD erkrankten weiblichen Geschwister zeigen im Median einen MMST-Score von 22 Abbildung 26).

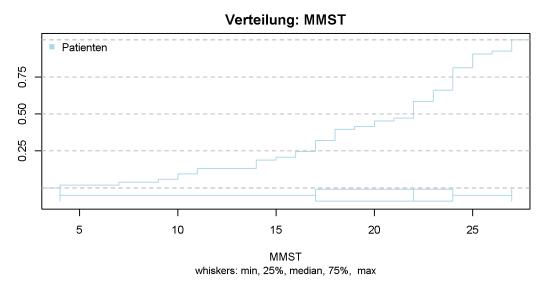


Abbildung 26: Verteilung des MMST-Score der an AD erkrankten weiblichen Geschwister innerhalb der Stichprobe n=169.

Betrachtet man sich den Median für das Alter bei Beginn der Fehlleistungen im Alltag, so liegt dieser bei 71 Jahren (Abbildung 27)

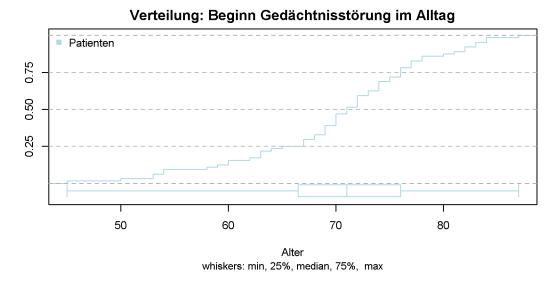


Abbildung 27: Verteilung für den "Beginn von Fehlleistungen im Alltag" bei den an AD erkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=169).

Vergleicht man die Geschwister in Bezug auf den Beginn der ersten Depression, so liegt der Median bei den an AD erkrankten bei 66 Jahren, bei den gesunden Geschwistern bei 51 Jahren. (Abbildung 28).

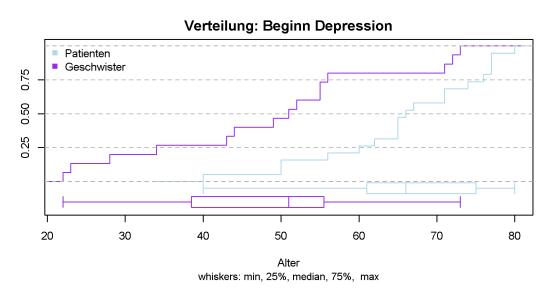


Abbildung 28: Verteilung des "Beginns der ersten depressiven Episode" in der bereinigten Stichprobe (n=169).

Die Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Risikofaktoren sind in Tabelle 9 dargestellt (Tabelle 9).

Merkmal		Pat	ienten		Geschwister				
	vorha	nden	nicht vo	rhanden	vorh	anden	nicht vorhanden		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Vaskulärer Risikofaktor	38	53	34	47	52	55	42	45	
Metabolischer Risikofaktor	47	69	21	31	70	77	21	23	
Schädel-Hirn-Trauma	3	4	69	96	9	10	85	90	
Rheumatoide Arthritis	8	11	67	89	10	11	81	89	
Nikotinkonsum	24	33	49	67	30	32	64	68	
Alkoholkonsum	42	56	33	44	49	52	45	48	
Depression	21	30	48	70	17	18	76	82	
APOE4	40	53	35	47	39	43	52	57	
Hormonbehandlung	25	33	50	67	46	49	48	51	

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren (RF) (inklusive kumulierter Risikofaktoren und Hormonbehandlung) in der weiblichen Stichprobe (n=169).

4.2 Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die univariate konditionell logistischen Regression

Die univariate konditionell logistische Regression diente der Einschätzung des Einflusses einzelner Faktoren auf das AD-Risiko, ohne weitere Interaktionen und Einflussfaktoren zu beachten. In der Stichprobe mit 638 Geschwisterpaaren zeigten sich Faktoren *APOE ε4* (OR=3.97; CI=2.307 bis 6.819), Alter (OR=1.12; CI=1.080 bis 1.166) und Depression (OR=2.52; CI=1.634 bis 4.087) als Risikofaktoren, während Alkoholkonsum (OR=0.49; CI=0.339 bis 0.716) einen protektiven Faktor darstellt (Tabelle 10).

	В	SE	Wald	р	Exp(B) (=OR)	95% Exp(B	CI für)	Fehlende Geschwister Konstellation
Nikotinkonsum	0.141	0.179	0.618	0.432	1.151	0.811	1.634	9
Hypertonie	-0.294	0.198	2.204	0.138	0.745	0.505	1.099	35
Schlaganfall	-0.320	0.415	0.595	0.440	0.726	0.322	1.637	13
Schädelhirntrauma	-2.85	0.290	0.966	0.326	0.752	0.426	1.328	24
Diabetes	-0.415	0.299	1.928	0.165	0.660	0.368	1.186	12
Hypercholisterinämie	-0.205	0.191	1.162	0.281	0.814	0.561	1.183	94
Alkoholkonsum***	-0.708	0.191	13.784	0.000	0.492	0.339	0.716	6
Rheumatoide Arthritis	-0.007	0.291	0.001	0.981	0.993	0.562	1.756	21
Myokardinfarkt	-0.072	0.388	0.035	0.852	0.930	0.435	1.990	15
Schilddrüsendys- funktion	0.045	0.206	0.047	0.829	1.046	0.698	1.566	48

Depression***	0.949	0.234	16.487	0.000	2.584	1.634	4.087	35
APOE4***	1.378	0.276	24.847	0.000	3.967	2.307	6.819	11
Alter***	0.115	0.020	34.745	0.000	1.122	1.080	1.166	12
Geschlecht	0.018	0.170	0.012	0.914	1.019	0.730	1.1422	0

Tabelle 10: Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die univariate konditionell logistische Regression (n=638).

Eine grafische Übersicht der Odds Ratios findet sich in Abbildung 29 (Abbildung 29). Liegt der Wert 1 (rot markiert) innerhalb des Konfidenzintervalls, kann kein Einfluss der Variable auf das AD-Risiko nachgewiesen werden.

univariat: Odds Ratios der Risikofaktoren

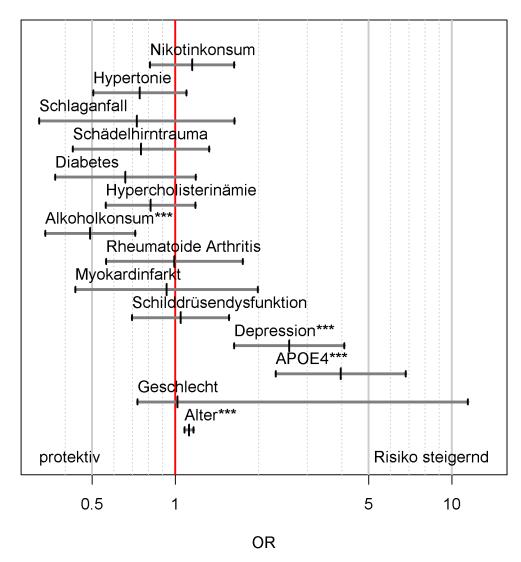


Abbildung 29: grafische Übersicht der Odds Ratios einschließlich zugehöriger Konfidenzintervalle

der Risikofaktoren (RF). Bei der stetigen Variablen Alter ist die jährliche Zunahme des Risikos angegeben.

4.2.1 Subanalyse zum *APOE*-Genotypen

Um die spezifischen Effekte der unterschiedlichen APOE-Allele auf das AD-Risiko zu bestimmen, wurden die univariate konditionell logistische Regressionen mit sechs Faktorstufen, die den jeweiligen Genotypen entsprechen, durchgeführt. Der APOE $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ -Genotypen als Wildtype wurde hier wie üblich als Referenz genommen. Dieser war als häufigste mit 272 Fällen vertreten. Die Analyse wurde an der Stichprobe mit 638 Probanden durchgeführt. 11 Probanden fielen aus der Untersuchung wegen fehlender Daten bzw. fehlender Geschwisterkonstellation. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Probanden mit $\varepsilon 2/\varepsilon 2$ -Allel konnte das relative Risiko für diese Konstellation nicht abgeschätzt werden. Folgende APOE-Genotypen zeigten ein erhöhtes AD-Risiko: Der APOE $\varepsilon 2/\varepsilon 4$ Genotyp (OR=3.331, CI=1.034 bis 10.733), der APOE $\varepsilon 3/\varepsilon 4$ Genotyp (OR=3.871, CI=2.145 bis 6.985) und mit dem höchsten Risiko der APOE $\varepsilon 4/\varepsilon 4$ -Genotyp (OR=8.251, CI=3.488 bis 19.515) (Tabelle 11).

APOE- Genotypen	В	SE	Wald	р	Exp(B) (=OR)	95% CI für Exp(B)		n
<i>APOE</i> ε2/ε2-	-11.305	317.965	0.001	0.972	0.0	0.000	∞	3
Genotyp								
<i>APOE ε2/ε3-</i>	0.004	0.457	0.000	0.994	1.004	0.410	2.458	38
Genotyp								
<i>APOE</i> ε2/ε4-	1.203	0.597	4.064	0.044	3.331	1.034	10.733	24
Genotyp*								
APOE ε3/ε4-	1.353	0.301	20.196	< 0.001	3.871	2.145	6.985	214
Genotyp***								
APOE.ε4/ε4-	2.110	0.439	23.083	< 0.001	8.251	3.488	19.515	76
Genotyp***								

Tabelle 11: Schätzung der Odds Ratios der APOE-Genotypen durch die univariate konditionell logistische Regression mit sechs Faktorstufen(n=638).

Eine grafische Übersicht der Odds Ratios und ihrer Konfidenzintervalle der einzelnen *APOE*-Genotypen sind in Abbildung 31 dargestellt (Abbildung 30).

Odds Ratiosder APOE-Genotypen

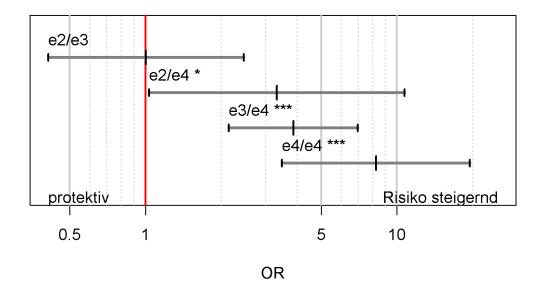


Abbildung 30: grafische Übersicht der Odds Ratios einschließlich der Konfidenzintervalle (CI) der APOE-Genotypen (relativ zum Referenztyp APOE ε3/ε3).

4.2.2 Ergebnisse zur Subanalyse zur postmenopausalen Hormonbehandlung und ihren Einfluss auf das AD-Risiko

Die univariate konditionell logistische Regression zum Einfluss einer postmenopausalen Hormonbehandlung auf das AD-Risiko zeigte, mit einem p=0.055 ein fast signifikantes Ergebnis (Tabelle 12). Man kann somit allenfalls von einem Trend der Hormonbehandlung als protektiven Faktor sprechen.

Risikofaktor	В	SE	Wald	df	р	Exp(B) (=OR)	95% CI fi	irExp(B)
Hormonal treatment	0.68	0.36	6.39	1	.055	.51	.25	1.01

Tabelle 12: Schätzung der Odds Ratios der Variablen postmenopausalen Hormonbehandlung bei Frauen durch die univariate konditionell logistische Regression.

Eine grafische Übersicht des Odds Ratios, einschließlich des dazugehörigen Konfidenzintervalls ist in Abbildung 32 dargestellt (Abbildung 31).

Odds Ratio der Variable postmenopausale Hormonbehandlung

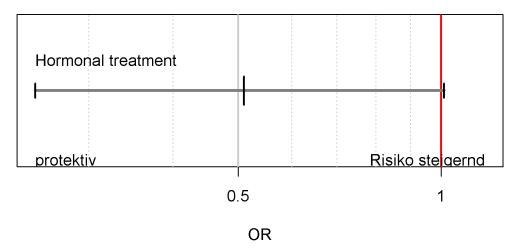


Abbildung 31: grafische Übersicht des Odds Ratios einschließlich des dazugehörigen Konfidenzintervalls (CI) der Variablen postmenopausale Hormonbehandlung.

4.3 Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die multivariate konditionell logistische Regression

Um mögliche Interaktionen und Zusammenhänge einzelner Variablen zu berücksichtigen wurde die multivariate konditionell logistische Regression mit den oben beschriebenen kumulativen Faktoren durchgeführt. Diese ergab, nach schrittweisem Ausscheiden einzelner Faktoren, vier signifikante Risikofaktoren und einen protektiven Faktor (Tabelle 13). Das Alter (OR=1.12; CI=1.07 bis 1.18) und *APOE*-Genotyp (OR=3.04; CI=1.57 bis 5.89) zeigten sich erneut als robuste Risikofaktoren. Die Odds Ratios sind hier für das Alter identisch zu denen der univariaten Analyse, während die Odds Ratios für *APOE* ɛ4 etwas niedriger sind. Des Weiteren zeigte sich eine Depression (OR=2.52; CI=1.39 bis 4.54) in der Vorgeschichte als AD-Risikofaktor. Im Gegensatz zur univariaten konditionell logistischen Regression wurde ein Nikotinkonsum zum Risikofaktor (OR=1.96; CI=1.19 bis 3.23), was für Interaktionen und Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen spricht. Zudem ist das Odds Ratio für Nikotinkonsum höher als in der univariaten konditionell logistischen Regression als protektiver Faktor, allerdings einer höheren Odds Ratio (OR=0.58; CI=.035 bis 0.95).

Risikofaktoren	В	SE	Wald	df	p	Exp(B) (=OR)	95% CI für E	xp(B)
Alter***	.11	.03	20.47	1	.000	1.12	1.07	1.18
Depression**	.92	.30	9.35	1	.002	2.52	1.39	4.54
Nikotinkonsum**	.67	.26	6.96	1	.008	1.96	1.19	3.23
APOE4***	1.11	.38	10.91	1	.001	3.04	1.57	5.89
Alkoholkonsum*	-,55	.26	4.66	1	.031	0.58	0.35	0.95

Tabelle 13: Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die multivariate logistische Regression (n=456).

Eine grafische Übersicht der Odds Ratios einschließlich der Konfidenzintervalle zu den signifikanten Ergebnissen der multivariaten Analyse ist in Abbildung 33 dargestellt (Abbildung 32).

multivariat: Odds Ratios der Risikofaktoren

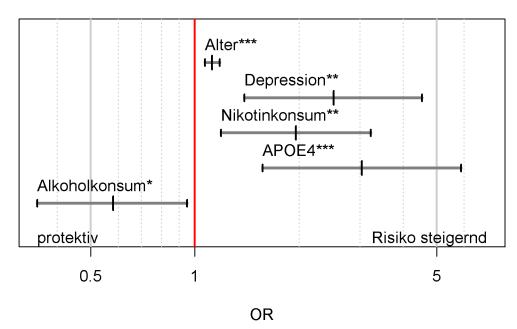


Abbildung 32: Grafische Übersicht der Odds Ratios einschließlich der dazugehörigen Konfidenzintervalle (CI) der signifikanten Risikofaktoren der multivariaten Analyse. Bei der stetigen Variablen Alter ist die jährliche Zunahme des Risikos angegeben.

In allen betrachteten Stichproben zeigte sich ein signifikanter Unterschied des aktuellen Alkoholkonsums zwischen den Gruppen. Eine Hypothese lautet, dass der aktuelle Alkoholkonsum abhängig von der aktuellen Wohnsituation sein könnte. Da es sich bei dieser

Methode

Untersuchung nicht mehr um abhängige Stickproben handelt wurde χ -Quadrat-Test ergab hier signifikante Ergebnisse im Vergleich Alkoholkonsum mit Wohnsituation (χ -Quadrat=11.535, df=3, p=0.009) (Abbildung 33).

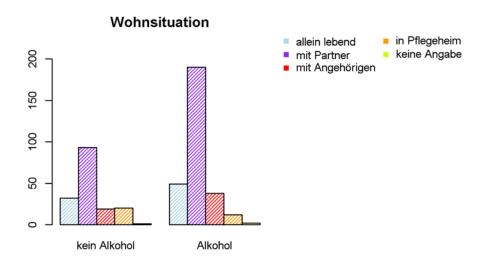


Abbildung 33: Vergleich des "Alkoholkonsums" und der "Wohnsituation" in der bereinigten Stichprobe (n=456).

5. Diskussion

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Das Ziel der Studie war die Identifizierung von Risikofaktoren für die sporadische AD. Hierfür wurden an AD erkrankte Patienten mit ihren gesunden Geschwistern verglichen. Es wird davon ausgegangen, dass sich Geschwister zumindest bis zur frühen Adoleszenz, ein gemeinsames Umfeld geteilt haben. Der Einfluss früher Umwelteffekte, wie er sich oft in Querschnittstudien zeigt, wird dadurch minimiert.

Mittels multivariater konditionell logistischer Regressionsanalyse wurden Zusammenhangsund Abhängigkeitsstrukturen zwischen AD und den potentiellen Risikofaktoren ermittelt. Die
verbundenen Stichproben zwischen Geschwisterpaaren führten zwar zu niedrigeren
Fallzahlen, die statistische Power konnte aber durch die Paarung erhöht und robuste
Risikofaktoren identifiziert werden. Die Ergebnisse bestätigten die bereits gut etablierten
Risikofaktoren APOE £4 und Alter. Weitere Risikofaktoren stellen Depression und
Nikotinkonsum dar. Alkoholkonsum zeigte sich in der Untersuchung als protektiver Faktor.
Personen mit dem APOE £4-Allel hatten ein vierfach erhöhtes AD-Risiko. In Bezug auf das
Alter erhöhte sich das AD-Risiko mit jedem Jahr um 12%. Eine Depression in der
Vorgeschichte erhöhte mit einer OR=2.52 das AD-Risiko um 152%. Die Wahrscheinlichkeit
an AD zu erkranken mit Nikotinkonsum - aktuell oder in der Vorgeschichte- erhöhte sich um
96%. Die Subanalyse zur postmenopausalen Hormonbehandlung bei Frauen ergab einen
Trend für Hormonbehandlung als protektiven Faktor.

Die vorliegenden Analysen beziehen sich nur auf die binären Angaben zu dem Vorhandensein oder nicht Vorhandensein eines Merkmals. Grund hierfür waren die hohen Raten an fehlenden Angaben bei quantitativen Fragestellungen. Bei der Betrachtung der Altersverteilung zum Beginn der ersten depressiven Episode zeigt sich, dass gesunde Geschwister im Schnitt bis zu neun Jahre jünger (Median=56 Jahre) als die an AD erkrankten Geschwister (Median=64 Jahre) waren. Ein möglicher Bias könnte hier fehlende Kenntnis der betreuenden Person zu früheren depressiven Episoden sein. Viele Studien zu Depressionen setzen den Cut-Off-Wert für eine Depression mit frühem Beginn bei unter 65 Jahren. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen aber für die Hypothese, dass eventuell andere Zeitfenster einen Einfluss auf das AD-Risiko haben und dass verwendete Zeitfenster hinterfragt werden könnten. Fragen zur Anzahl depressiver Episoden in der Vorgeschichte konnten aufgrund der

Diskussion

nicht aussagekräftigen Datenmenge, nicht genauer betrachtet werden. Die Frage, welche Rolle frühere depressive Episoden und depressive Episoden in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn der AD spielen, ist unklar.

Nikotinkonsum zeigt in der multivariaten konditionell logistischen Regression zwar ein signifikantes Risiko, im Gegensatz dazu aber nicht in der univariaten konditionell logistischen Regression. Es scheinen somit interagierende Effekte eine Rolle zu spielen. Die erhobenen Daten beziehen sich auf täglichen Nikotinkonsum von mindestens sechs Monaten, über die Lebensspanne hinweg. Es liegen somit keine Informationen zu Beginn und Dauer des Nikotinkonsums vor. Mit Hilfe der vorhandenen Daten konnten keine Aussagen über einen womöglich kritischen Zeitraum oder die Dauer des Nikotinkonsums und deren Einfluss auf das AD-Risiko gemacht werden.

Alkoholkonsum beschreibt sowohl in der univariaten, als auch der multivariaten Analyse ein signifikant protektiver Faktor für AD. Die Geschwister unterschieden sich somit signifikant in Bezug auf den relativen Anteil der Konsumenten. Die Datenerhebung bezog sich allerdings nur auf das Konsumverhalten zum Zeitpunkt der Erfassung. Die zum Zeitpunkt der Datenerhebung bestehende Wohnsituation könnte hier eine konfundierende Rolle spielen. Die Auswertung der demografischen Daten zeigte, dass sich Alkoholkonsumenten signifikant in Bezug auf ihre Wohnform unterschieden. Die Ergebnisse des χ-Quadrat-Tests zeigen außerdem einen signifikanten Unterschied zwischen den AD-Kranken und ihren gesunden Geschwistern. Die Ergebnisse in Bezug auf den Einfluss von Alkoholkonsum auf das AD-Risiko sollten somit unter Vorbehalt als protektiver Faktor interpretiert werden. Leider ermöglichte die Datenlage keine Auskunft über den Einfluss der konsumierten Alkoholmenge oder der Alkoholsorte auf das ermittelte Risiko.

Keine der erfassten vaskulären Risikofaktoren zeigte in den Analysen statistische Signifikanz. Ein Grund könnte die insgesamt geringen Fallzahlen der einzelnen Faktoren darstellen. Aber selbst nach Kumulation der "vaskulären Risikofaktoren" und "metabolische Risikofaktoren" fanden sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und keine signifikanten Einflüsse auf das AD-Risiko. Eine mögliche Erklärung könnte die strenge Stichprobenauswahl sein. Da es das Ziel war, ausschließlich AD als Demenzdiagnose in die Stichprobe mit aufzunehmen und die vaskuläre Demenz ein Ausschlusskriterium darstellte, fielen Probanden mit lakunären Defekten im Bereich der Basalganglien sowie mit ausgeprägten frontalen und periventrikulären White Matter Lesions aus der Studie. Gerade diese stehen aber in Verdacht sowohl das Demenzrisiko zu erhöhen (PENDLEBURY, 2009;

VERMEER et al., 2003), als auch mit anderen Faktoren, wie Hypercholesterinämie, Hypertonie und Diabetes über deren vaskulären Einfluss, in Verbindung zu stehen. Geht man von neueren Hypothesen aus, die ein Kontinuum zwischen reiner AD-Pathologie und reiner vaskulärer Demenz postulieren (DE LA TORRE, 2002a, b, 2004, 2012b), so könnte die aktuelle Stichprobe eher im Bereich der reinen AD-Pathologie rangieren und dadurch den Einfluss vaskulärer Risikofaktoren unterschätzen.

Eine methodische Schwachstelle der Studie liegt in der asymmetrischen Datenerhebung. So wurden bei den gesunden Geschwistern die Daten in der Regel durch eigene Angaben erfasst, während bei den erkrankten Geschwistern, Angaben der betreuenden Person aufgenommen wurden. Ein häufiges Problem, bei der Datenerhebung in einer Gruppe mit kognitiven Beeinträchtigungen. In den meisten Fällen sind die betreuenden Personen aber Menschen, die sehr viel Zeit mit den AD-Patienten verbringen und oft auch schon verbracht haben, was wiederum für die Qualität ihrer Angaben sprechen könnte (DEMISSIE et al., 2001; FRIEDLAND et al., 2001; GREEN et al., 2003; KONDO et al., 1994).

5.2 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur

Der APOE.ε4-Genotyp zählt heute zu den robustesten Risikofaktoren für AD. Die vorliegende Untersuchung konnte mit einer OR von 3.04 ein vierfach erhöhtes AD-Risiko zeigen. In der vielzitierten Studie von Corder et al. fanden diese in ihrer Untersuchung von 42 Familien mit AD mit spätem Beginn, ein abhängig von der APOE ε4-Dosis, 20-90% erhöhtes AD-Risiko. Zudem zeigten sie, dass das mittlere Age of onset mit Vorhandensein von APOE ε4-Allelen von 84 auf 68 Jahren sinkt (CORDER et al., 1993). Farrer et al. verglichen in ihrer Meta-Analyse, auf Basis klinischer und Autopsie-basierter Studien, Personen mit ε3/ε3-Genotypen mit APOE ε2/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε4 und ε4/ε4 in Bezug auf ihr AD-Risiko. Im Vergleich zu dem ε3/ε3-Genotypen war das AD-Risiko bei ε2/ε4 (OR=2.6, CI=1.6 bis 4.0), bei ε3/ε4 (OR=3.2, CI=2.8 bis 3.8), bei ε4/ε4 (OR=14.9, CI=10.8 bis 20.6) signifikant erhöht. Im Vergleich zum ε3/ε3-Genotypen war das Risiko für den ε2/ε2 (OR=0.6, CI=0.2 bis 2.0) und ε2/ε3-Genotypen (OR=0.6, CI=0.5 bis 0.8) niedriger (FARRER et al., 1997). Aufgrund der fehlenden ε2/ε2-Genotypen in unserer Stichprobe kann hierzu keine Aussage getroffen werden. Die Stärke des relativen Risikos stimmt im Wesentlichen mit den Ergebnissen von Farrer et al. überein (Tabelle 14).

Diskussion

	Farrer et al. (1997) (OR)	Vorliegende Studie (OR)
ε2/ε2-Genotypen	0.6	
ε2/ε3-Genotypen	0.6	1.004
ε3/ε3-Genotypen	1	1
ε2/ε4-Genotypen	2.6	3.331
ε3/ε4-Genotypen	3.2	3.871
ε4/ε4-Genotypen	14.9	8.251

Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse von Farrer et al. (1997) mit der vorliegenden Studie.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich Alter im Rahmen der multivariaten Analyse als signifikanter Risikofaktor, der das AD-Risiko mit jedem Jahr um 12% erhöhte. In ihrer prospektiven Kohorten-Studie untersuchten Kukull et al. insgesamt 415 Fälle. Davon waren 146 mit der Diagnose AD. In der Altersgruppe 65 bis 69 erhöhte sich die AD-Rate von 2.8 pro 1000 Personen Jahre auf 56.1 pro 1000 Personen Jahre in der Altersgruppe, die älter als 90 Jahre waren (KUKULL et al., 2002).

Die meisten Fall-Kontroll-Studien zeigten, konform zur vorliegenden Untersuchung, Zusammenhänge zwischen Depression und AD (SHALAT et al., 1987; WETHERELL et al., 1999). Speck et al. fanden einen mäßigen Zusammenhang zwischen AD und Depression. Mit OR=1.8 (CI=0.9 bis 3.5) lagen ihre Werte unter denen der aktuellen Untersuchung (SPECK et al., 1995). Die Ergebnisse der "Amsterdam Study of the Elderly" (AMSTEL) zeigte deutlich stärkere Zusammenhänge (OR=4.37; CI=1.47 bis 12.97) (GEERLINGS et al., 2000). Die Meta-Analyse von Ownby et al. fand mit der vorliegenden Studie vergleichbare Zusammenhänge in Fall-Kontrollstudien (OR=2.03; CI=1.73 bis 2.38) und etwas niedrigere Werte in Kohorten-Studien (OR=1.90; CI=1.55 bis 2.33) (OWNBY et al., 2006). Auch die Ergebnisse der Querschnitts-, familienbasierten, Fall-Kontroll-Studie von Green et. al. zeigten vergleichbare Odds-Ratios (OR=2.13; CI=1.71 bis 2.67) wie die aktuelle Untersuchung.

Die Datenlage zu Alkoholkonsum und dessen Einfluss auf das AD-Risiko ist kontrovers. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten Alkoholkonsum als protektiven Faktor (OR=0.58; CI=0.35 bis 0.95). Die meisten Studien nahmen die Menge an Alkoholkonsum als zusätzliche Variable in ihre Untersuchungen mit auf. Die Rotterdam Studie zeigte, dass leichter bis moderater Alkoholkonsum das allgemeine Demenzrisiko senkte (Hazard Ratios (HR)=0.58; CI=0.38 bis 0.90) (RUITENBERG et al., 2002). Die Ergebnisse der prospektiven Studie von Deng et al. sprechen ebenfalls für einen protektiven Effekt von leichtem bis moderaten

Alkoholkonsum auf das AD-Risiko, im Vergleich zu keinem Alkoholkonsum (OR=0.31; CI=0.19 bis 0.51) (DENG et al., 2006). Die Meta-Analyse von Anstey et al. ergab ein reduziertes relatives Risiko (RR) für AD von Alkoholkonsumenten im Vergleich zu Nicht-Konsumenten (RR=0.66; CI=0.47 bis 0.94) (ANSTEY et al., 2009). Gerade ältere epidemiologische Studien fanden allerdings keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten, beziehungsweise erniedrigten AD-Risiko und Alkoholkonsum (CALLAHAN et al., 1996; WANG et al., 1997).

Nikotinkonsum zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung als signifikanter Risikofaktor für AD (OR=1.96; CI=1.19 bis 3.23). Die Rotterdam-Studie zu Nikotinkonsum und AD-Risiko (HR=1.56; CI=1.21 bis 2.02) (REITZ et al., 2007) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Im Rahmen der Honolulu Aging Study wurden die Anzahl an gerauchten Zigarettenpäcken pro Jahr und dessen Zusammenhang mit dem AD-Risiko verglichen. Sie fanden ein signifikant erhöhtes Risiko bei moderatem Konsum (OR zwischen 2.18, CI=1.07 bis 4.69) und starkem Konsum (OR=2.40; CI=1.16 bis 5.17) aber keinen zwischen sehr starken Konsum und AD (OR=1.08; CI=0.43 bis 2.63) (TYAS et al., 2003). Die Ergebnisse des Reviews von Almeida et al. fanden ebenfalls ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für AD bei Rauchern (RR=1.10, CI=0.94 bis 1.29) (ALMEIDA et al., 2002).

Sowohl bei der Betrachtung der Ergebnisse der univariaten, als auch der multivariaten Analyse zu den vaskulären Faktoren, konnte keiner als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden. Mehrere Studien zu Hypertonie und dessen Einfluss auf AD zeigten, konform der vorliegenden Ergebnisse, ebenfalls keinen Zusammenhang (BORENSTEIN et al., 2005; KUUSISTO et al., 1997; UEDA et al., 1992; YAMADA et al., 2003). Die aktuelle Studienlage spricht allerdings eher für einen Zusammenhang zwischen AD und Hypertonie. Konkreter sprechen Qiu et al. in ihrem Review von einem Zusammenhang zwischen Hypertonie im mittleren Alter und Hypotonie im hohen Alter und deren Einfluss auf das AD-Risiko (QIU et al., 2005). Die Teilnehmer der vorliegenden Untersuchung wurden im Rahmen des medizinischen Fragebogens nur nach einem diagnostizierten Schlaganfall befragt. Dieser weit gefasste und medizinisch nicht eindeutige Begriff, erschwert den Vergleich zu aktuellen Studien. Diese umfassen Untersuchungen zu ischämischen Infarkte, lakunären Infarkte und intrazerebralen Blutungen. Zhou et al. fanden einen Zusammenhang zwischen ischämischem Schlaganfall und dem AD-Risiko, aber nicht zwischen der intrazerebralen Blutung und AD (ZHOU et al., 2015). Auch Daten zu asymptomatischen Infarkten sprechen eher für einen Zusammenhang mit AD (PENDLEBURY, 2009;

VERMEER et al., 2003). Die Datenlage zu Myokardinfarkt und dessen Einfluss auf das AD-Risiko sind begrenzt, widersprüchlich und beziehen sich meist auf das allgemeine Demenzrisiko oder die kognitive Beeinträchtigung. Im Rahmen der Rotterdam-Studie fanden Ikram et al. bei Männern einen Zusammenhang zwischen nicht erkannten Myokardinfarkt aber nicht bei erkannten Myokardinfarkten und Frauen (IKRAM et al., 2008). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen, aber konform zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, fanden Petrovitch et al. allenfalls grenzwertige Zusammenhänge zwischen Myokardinfarkt und kognitivem Abbau (PETROVITCH et al., 1998). Auch Bursi et al. zeigten keine signifikante Verbindung zwischen Myokardinfarkt und einer dementiellen Entwicklung (BURSI et al., 2006).

In der vorliegenden Studie wurden Diabetes, Hypercholesterinämie und Schilddrüsenfehlfunktion als "metabolischer Risikofaktor" zusammengefasst. Keiner dieser Faktoren zeigte sich, weder einzeln noch kumuliert, als signifikanter Risikofaktor für AD. Studien zu Hypercholesterinämie sind uneinheitlich. Mehrere Studien fanden entsprechen den Ergebnissen der aktuellen Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen Hypercholesterinämie und AD (SANO et al., 2011; TAN et al., 2003; TROMPET et al., 2010). Epidemiologische Studien zeigten zum einen Zusammenhänge zwischen hohen Cholesterinwerten im mittleren Lebensalter (ANSTEY et al., 2008; KIVIPELTO et al., 2002; WHITMER et al., 2005) und AD. Erhöhte HDL-Werte in höherem Alter, standen aber laut Reitz et al. nicht im Zusammenhang mit einem erhöhten AD-Risiko (REITZ et al., 2004). Konträr zu den Ergebnissen der vorliegenden Studien, spricht die aktuelle Studienlage zu den Einflüssen von Diabetes auf das AD-Risiko, für einen deutlichen Zusammenhang (BEERI et al., 2009; JANSON et al., 2004; OTT et al., 1999; XU et al., 2007). Im Gegensatz zu den Untersuchungen zu Diabetes und AD-Risiko, sind die Befunde zur Assoziation zwischen Schilddrüsenfehlfunktion und AD weniger einheitlich. Ältere Studien wie die von Small et al. (SMALL et al., 1985) und Yoshimasu et al. (YOSHIMASU et al., 1991) konnten, konform den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, keine Zusammenhänge zwischen einer Schilddrüsenfehlfunktion und AD finden. Die "Honolulu Aging Study" zeigte bei Männern Verbindung zwischen aber noch im Normbereich befindlicher eine erhöhter, Schilddrüsenfunktion und AD (DE JONG et al., 2009). Die Rotterdam Studie fand ebenfalls über einen zwei Jahres Verlauf hinweg eine Verbindung zwischen einer subklinischen Schilddrüsenüberfunktion und AD (KALMIJN et al., 2000), diese Ergebnisse konnten allerdings in der "Rotterdam Scan Study" nicht bestätigt werden (DE JONG et al., 2006).

Die vorliegende Untersuchung zeigte keinen Einfluss von rheumatoider Arthritis auf das AD-Risiko. Wallin et al. fanden einen Zusammenhang zwischen rheumatoider Arthritis und anderen Gelenkserkrankungen im mittleren Lebensalter und AD (WALLIN et al., 2012). Eine Studie von Lu et al. zum Einfluss von autoimmunen rheumatischen Erkrankungen auf das allgemeine Demenzrisiko, fand konform zu der vorliegenden Studie, keinen Zusammenhang über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren (LU et al., 2014). Allerdings fanden Ungprasert et al. in ihrer Meta-Analyse ein mit 61% signifikant erhöhtes allgemeines Demenzrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (UNGPRASERT et al., 2016).

Die aktuelle Studienlage spricht für einen Zusammenhang zwischen Schädelhirntrauma und dem allgemeinen Demenzrisiko (BARNES et al., 2014; WANG et al., 2012). Die Ergebnisse ihres Reviews sprechen laut Fleminger et al. für einen Zusammenhang zwischen einem vorausgegangenen Schädelhirntrauma und der späteren Entwicklung einer AD (FLEMINGER et al., 2003). Im Gegensatz dazu und entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung fanden Nordstrom et al. in ihrer Kohorten Studie zwar einen starken Zusammenhang zwischen Schädelhirntraumata unterschiedlicher Schweregrade und einer dementiellen Erkrankung mit frühem Beginn, aber nicht mit AD (NORDSTROM et al., 2014).

Die Odds Ratio der postmenopausalen Hormonbehandlung beträgt 0.51 mit CI=0.25 bis 1.01 so dass hier von einem deutlichen Trend als protektiver Faktor gesprochen werden kann. Tang et al. fanden in ihrer Studie ein deutlich signifikant erniedrigtes relatives Risiko für Frauen nach postmenopausaler Hormonbehandlung (RR=0.40; CI=0.22 bis 0.85) sowie einen signifikant späteren Beginn der AD (TANG et al., 1996). Auch Baldereschi et al. fanden eine verminderte AD-Prävalenz bei postmenopausalen Frauen nach Hormonbehandlung (OR=0.28; CI=0.08 bis 0.98) (BALDERESCHI et al., 1998). In der populationsbasierten Fall-Kontrollstudie von Roberts et al. fanden diese keine signifikante Verbindung zwischen postmenopausaler Östrogenbehandlung und AD. Allerdings zeigten sie eine Interaktion zwischen postmenopausaler Östrogenbehandlung und Nikotinkonsum. So betrug die Odds Ratio für AD in der Gruppe von Patientinnen mit Östrogenbehandlung und Nikotinkonsum 4.55 (CI=1.33 bis 15.53), während sie in der Gruppe der Nichtraucher 0.68 (CI=0.35 bis 1.32) betrug (ROBERTS et al., 2006). In ihrer Meta-Analyse von 2001 kommen LeBlanc et al. über die Studien hinweg zu einer Odds Ratio für Demenz allgemein von 0.68 (CI=0.53 bis 0.82), also der Hormonbehandlung als protektiven Faktor. Dennoch merkten sie an, dass es für die

Diskussion

meisten Studien, die in die Analyse eingegangen waren methodische Einschränkungen gibt (LEBLANC et al., 2001).

5.3 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Studie die etablierten Risikofaktoren APOE $\varepsilon 4$ und Alter reproduziert werden. Zudem zeigten sich Depression und Nikotinkonsum als Risikofaktoren, wohingegen Alkoholkonsum einen protektiven Faktor darstellt. Die vorliegende Studie stellt neben den Zwillingsstudien, im Rahmen von Registerstudien und den genetischen Discordant Sib-Pairs-Analysen, eine der wenigen Fall-Kontroll-Studien dar, die Geschwister in Bezug auf Risikofaktoren vergleicht. Die verbundenen Stichproben zwischen Geschwisterpaaren führten zwar zu einem deutlichen Verlust an Fallzahlen, die statistische Belastbarkeit konnte aber durch die dadurch ermöglichte sensitive Analysemethode erhöht und robuste Risikofaktoren identifiziert werden. Viele der immer wieder rezitierten Risikofaktoren, wie Alter und APOE $\varepsilon 4$ fanden sich auch in der vorliegenden Studie. In Bezug auf die APOE-Genotypen zeigte sich lediglich der $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ -Genotyp als protektiver Faktor und die $\varepsilon 3/\varepsilon 4$ und $\varepsilon 4/\varepsilon 4$ -Genotypen als Risikofaktoren. Aussagen über die $\varepsilon 2\varepsilon 2$ -Allele als protektive Faktoren betrachten können aufgrund niedriger Fallzahlen in unserer Stichprobe nicht sinnvoll getroffen werden. Auch Depression erwies sich als robuster Risikofaktor.

Die signifikanten Ergebnisse für Nikotinkonsum im Rahmen der multivariaten Analyse sprechen für eine Interaktion von Nikotinkonsum mit einem der anderen Faktoren. Hier wären weiterführende Untersuchungen interessant.

Die Rolle des Alkoholkonsums als protektiven Faktor kann durch die vorliegende Studie nicht eindeutig beantwortet werden, da zu viele Kofaktoren, wie Menge des Alkohols und der Konsumzeitraum, nicht berücksichtigt wurden. Die Wohnsituation scheint einen Einfluss auf den aktuellen Alkoholkonsum zu haben. Auch hier könnten genauere Untersuchungen unter Berücksichtigung der genannten Faktoren Aufschluss geben.

- 1. Allison DB (1996) The use of discordant sibling pairs for finding genetic loci linked to obesity: practical considerations. Int J Obes Relat Metab Disord 20:553-560
- 2. Allsop D, Haga SI, Haga C, Ikeda SI, Mann DM, Ishii T (1989) Early senile plaques in Down's syndrome brains show a close relationship with cell bodies of neurons. Neuropathol Appl Neurobiol 15:531-542
- 3. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L (2002) Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. Addiction 97:15-28
- 4. Alosco ML, Hayes SM (2015) Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. Heart Fail Rev 20:561-571
- 5. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD (2014) Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. Ann Neurol 75:563-573
- 6. Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde (An unsual illness of the cerebral cortex). Allgemeine Zeitschr Psychisch-Gerichtliche Medizin 64:146-148
- 7. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R (2007) Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol 166:367-378
- 8. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF (2008) Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry 16:343-354
- 9. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N (2009) Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. Am J Geriatr Psychiatry 17:542-555
- 10. Ardekani BA, Convit A, Bachman AH (2016) Analysis of the MIRIAD Data Shows Sex Differences in Hippocampal Atrophy Progression. J Alzheimers Dis 50:847-857
- 11. Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, Hafner A, Masur D, Crystal H, Frishman WH, Fisher D, Katzman R (1990) Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. Neurology 40:1102-1106
- 12. Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Amaducci L (1998) Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology 50:996-1002
- 13. Barnes DE, Kaup A, Kirby KA, Byers AL, Diaz-Arrastia R, Yaffe K (2014) Traumatic brain injury and risk of dementia in older veterans. Neurology 83:312-319
- 14. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H (2015) Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. Alzheimers Dement 11:718-726
- 15. Beeri MS, Ravona-Springer R, Silverman JM, Haroutunian V (2009) The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. Dialogues Clin Neurosci 11:201-212
- 16. Bell RD, Zlokovic BV (2009) Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 118:103-113

- 17. Bender R, Ziegler A, Lange S (2007). Logistische Regression. In Dtsch Med Wochenschr (Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag KG), pp. e33-e35
- 18. Benedictus MR, Goos JD, Binnewijzend MA, Muller M, Barkhof F, Scheltens P, Prins ND, van der Flier WM (2013) Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 34:2488-2494
- Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH (1999) Light-tomoderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. N Engl J Med 341:1557-1564
- 20. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P (2006) Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 5:64-74
- 21. Borenstein AR, Wu Y, Mortimer JA, Schellenberg GD, McCormick WC, Bowen JD, McCurry S, Larson EB (2005) Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 26:325-334
- 22. Brandt J, Spencer M, Folstein M (1988) The Telephone Interview for Cognitive Status. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1:111-117
- 23. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A (1994) Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. Bmj 308:1604-1608
- 24. Bursi F, Rocca WA, Killian JM, Weston SA, Knopman DS, Jacobsen SJ, Roger VL (2006) Heart disease and dementia: a population-based study. Am J Epidemiol 163:135-141
- 25. Calabrese EJ, Baldwin LA (2001) U-shaped dose-responses in biology, toxicology, and public health. Annu Rev Public Health 22:15-33
- 26. Callahan CM, Hall KS, Hui SL, Musick BS, Unverzagt FW, Hendrie HC (1996) Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. Arch Neurol 53:134-140
- 27. Cermakova P, Eriksdotter M, Lund LH, Winblad B, Religa P, Religa D (2015) Heart failure and Alzheimer's disease. J Intern Med 277:406-425
- 28. Cook S, Marsirske, M., McCoy, K. (2009) The Use of the Modified Telephone Interview of Cognitive Status (TICS-M) in the Detection of Amnestic Mild Cognitive Impairment. J Geriatr Psychiatr Neurol 22:103-109
- 29. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. Science 261:921-923
- 30. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Jr., Rimmler JB, Locke PA, Conneally PM, Schmader KE, et al. (1994) Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. Nat Genet 7:180-184
- 31. Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK (2007) Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. Biol Psychiatry 62:847-855
- 32. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJ, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME, Cullum S (2016) Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. Cochrane Database Syst Rev:Cd011145

- 33. Cuyvers E, Sleegers K (2016) Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond. Lancet Neurol 15:857-868
- 34. de Bruijn RF, Ikram MA (2014) Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. BMC Med 12:130
- 35. de Jong FJ, den Heijer T, Visser TJ, de Rijke YB, Drexhage HA, Hofman A, Breteler MM (2006) Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe. J Clin Endocrinol Metab 91:2569-2573
- 36. de Jong FJ, Masaki K, Chen H, Remaley AT, Breteler MM, Petrovitch H, White LR, Launer LJ (2009) Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: the Honolulu-Asia aging study. Neurobiol Aging 30:600-606
- 37. de la Torre JC (2002a) Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. Stroke 33:1152-1162
- 38. de la Torre JC (2002b) Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. Ann N Y Acad Sci 977:196-215
- 39. de la Torre JC (2004) Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. Lancet Neurol 3:184-190
- 40. de la Torre JC (2012a) Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. Cardiovasc Psychiatry Neurol 2012:367516
- 41. de la Torre JC (2012b) Preface: physiopathology of vascular risk factors in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 32:517-518
- de Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Busatto GF (2010) Vascular diseases and old age mental disorders: an update of neuroimaging findings. Curr Opin Psychiatry 23:491-497
- 43. Decarli C (2004) Vascular factors in dementia: an overview. J Neurol Sci 226:19-23
- 44. Demissie S, Green RC, Mucci L, Tziavas S, Martelli K, Bang K, Coons L, Bourque S, Buchillon D, Johnson K, Smith T, Sharrow N, Lautenschlager N, Friedland R, Cupples LA, Farrer LA (2001) Reliability of information collected by proxy in family studies of Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 20:105-111
- 45. Deng J, Zhou DH, Li J, Wang YJ, Gao C, Chen M (2006) A 2-year follow-up study of alcohol consumption and risk of dementia. Clin Neurol Neurosurg 108:378-383
- 46. Deutsche Gessellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2008). DEGAM-Leitlinie Nr. 12: Demenz- Methodische Ergänzung, (DEGAM) DGfAuF, ed. (Düsseldorf, omicron publishing)
- 47. Di Paolo G, Kim TW (2011) Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. Nat Rev Neurosci 12:284-296
- 48. Dilling H, Mombour W, Schmidt M (1994). Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F) (Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, Verlag Hans Huber)
- 49. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R (1994) Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. Bmj 309:911-918
- 50. Duron E, Hanon O (2008) Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. Vasc Health Risk Manag 4:363-381
- 51. Evans T, Van Lerberghe W, Rasanthan K, Mechbal A, Andermann A, Evans D, Galichet B, Irwin A, Kindhauser MK, Meloni R, Mertens T, Mock C, Montenegro H, Porignon D, Rajan D (2008) Primary health care now more than ever, World Health Organisiation).

- 52. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijn CM (1997) Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. Jama 278:1349-1356
- 53. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, Eckman CB, Tanzi RE, Selkoe DJ, Guenette S (2003) Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 100:4162-4167
- 54. Fenn CG, Littleton JM (1982) Inhibition of platelet aggregation by ethanol in vitro shows specificity for aggregating agent used and is influenced by platelet lipid composition. Thromb Haemost 48:49-53
- 55. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scazufca M, Alzheimer's Disease I (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 366:2112-2117
- 56. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A (2003) Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:857-862
- 57. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12:189-198
- 58. Freiheit EA, Hogan DB, Eliasziw M, Patten SB, Demchuk AM, Faris P, Anderson T, Galbraith D, Parboosingh JS, Ghali WA, Knudtson M, Maxwell CJ (2012) A dynamic view of depressive symptoms and neurocognitive change among patients with coronary artery disease. Arch Gen Psychiatry 69:244-255
- 59. Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ, Chen CH, Petot GJ, Debanne SM (2001) Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. Proc Natl Acad Sci U S A 98:3440-3445
- 60. Gamba P, Testa G, Sottero B, Gargiulo S, Poli G, Leonarduzzi G (2012) The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci 1259:54-64
- 61. Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, Jonker C, Bouter LM, van Tilburg W (2000) Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. J Am Geriatr Soc 48:1092-1097
- 62. Goedert M, Jakes R (2005) Mutations causing neurodegenerative tauopathies. Biochim Biophys Acta 1739:240-250
- 63. Goldberg I, Auriel E, Russell D, Korczyn AD (2012) Microembolism, silent brain infarcts and dementia. J Neurol Sci 322:250-253
- 64. Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM (2001) Formation of neurofibrillary tangles in P3011 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. Science 293:1491-1495
- 65. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, Duara R, Kukull WA, Chui H, Edeki T, Griffith PA, Friedland RP, Bachman D, Farrer L (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. Arch Neurol 60:753-759
- 66. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, et al. (1992) Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature 359:322-325

- 67. Halling A, Berglund J (2006) Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. Eur J Gen Pract 12:114-119
- 68. Handing EP, Andel R, Kadlecova P, Gatz M, Pedersen NL (2015) Midlife Alcohol Consumption and Risk of Dementia Over 43 Years of Follow-Up: A Population-Based Study From the Swedish Twin Registry. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 70:1248-1254
- 69. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MDd, Forrester JE (2003) Statistical Analysis of Correlated Data Using Generalized Estimating Equations: An Orientation. American Journal of Epidemiology 157:364-375
- 70. Hardy JA, Higgins GA (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science 256:184-185
- 71. Henn C, Loffelholz K, Klein J (1998) Stimulatory and inhibitory effects of ethanol on hippocampal acetylcholine release. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 357:640-647
- 72. Holtzman DM, Herz J, Bu G (2012) Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2:a006312
- 73. Hoth KF, Poppas A, Moser DJ, Paul RH, Cohen RA (2008) Cardiac dysfunction and cognition in older adults with heart failure. Cogn Behav Neurol 21:65-72
- 74. Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, Kors JA, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM (2008) Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. Stroke 39:1421-1426
- 75. Imbimbo BP, Solfrizzi V, Panza F (2010) Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? Front Aging Neurosci 2
- 76. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T (1993) Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. J Neurol Sci 116:135-141
- 77. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC (2004) Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. Diabetes 53:474-481
- 78. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT, Jr. (1993) The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. Biochemistry 32:4693-4697
- 79. Jellinger KA (2002) Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. J Neural Transm (Vienna) 109:813-836
- 80. Jellinger KA (2004) Head injury and dementia. Curr Opin Neurol 17:719-723
- 81. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA (2000) Statins and the risk of dementia. Lancet 356:1627-1631
- 82. Justin BN, Turek M, Hakim AM (2013) Heart disease as a risk factor for dementia. Clin Epidemiol 5:135-145
- 83. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM (2000) Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. Clin Endocrinol (Oxf) 53:733-737
- 84. Keene CD, Cudaback E, Li X, Montine KS, Montine TJ (2011) Apolipoprotein E isoforms and regulation of the innate immune response in brain of patients with Alzheimer's disease. Curr Opin Neurobiol 21:920-928

- 85. Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, Mandelkow E, Mandelkow EM (2006) Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. J Biol Chem 281:1205-1214
- 86. Kim S, Kim MJ, Kim S, Kang HS, Lim SW, Myung W, Lee Y, Hong CH, Choi SH, Na DL, Seo SW, Ku BD, Kim SY, Kim SY, Jeong JH, Park SA, Carroll BJ, Kim DK (2015) Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A CREDOS study. Compr Psychiatry 62:114-122
- 87. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A (2001) Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ 322:1447-1451
- 88. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H (2002) Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. Ann Intern Med 137:149-155
- 89. Kling MA, Trojanowski JQ, Wolk DA, Lee VM, Arnold SE (2013) Vascular disease and dementias: paradigm shifts to drive research in new directions. Alzheimers Dement 9:76-92
- 90. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B (1999) Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-179
- 91. Knopman DS, Petersen RC, Cha RH, Edland SD, Rocca WA (2005) Coronary artery bypass grafting is not a risk factor for dementia or Alzheimer disease. Neurology 65:986-990
- 92. Kondo K, Niino M, Shido K (1994) A case-control study of Alzheimer's disease in Japan-significance of life-styles. Dementia 5:314-326
- 93. Kovacic JC, Moreno P, Nabel EG, Hachinski V, Fuster V (2011) Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly. Circulation 123:1900-1910
- 94. Kovacic JC, Castellano JM, Fuster V (2012) The links between complex coronary disease, cerebrovascular disease, and degenerative brain disease. Ann N Y Acad Sci 1254:99-105
- 95. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, Jolley L, Larson EB (2002) Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. Arch Neurol 59:1737-1746
- 96. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, Kervinen K, Kesaniemi YA, Riekkinen PJ, Laakso M (1997) Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. Bmj 315:1045-1049
- 97. Lagro J, Meel-van den Abeelen A, de Jong DL, Schalk BW, Olde Rikkert MG, Claassen JA (2013) Geriatric hypotensive syndromes are not explained by cardiovascular autonomic dysfunction alone. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 68:581-589
- 98. Lammie GA (2002) Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. Brain Pathol 12:358-370
- 99. Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, Rial MO, Joanny C, Gharib C, Milon H (2002) Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? J Hypertens 20:935-944

- 100. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD (2001) Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. Jama 285:1489-1499
- 101. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, et al. (1995) Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. Science 269:973-977
- 102. Levy E, Carman MD, Fernandez-Madrid IJ, Power MD, Lieberburg I, van Duinen SG, Bots GT, Luyendijk W, Frangione B (1990) Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. Science 248:1124-1126
- 103. Leys D, Henon H, Pasquier F (1998) White matter changes and poststroke dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 9 Suppl 1:25-29
- 104. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G (2013) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nat Rev Neurol 9:106-118
- 105. Lu K, Wang HK, Yeh CC, Huang CY, Sung PS, Wang LC, Muo CH, Sung FC, Chen HJ, Li YC, Chang LC, Tsai KJ (2014) Association between autoimmune rheumatic diseases and the risk of dementia. Biomed Res Int 2014:861812
- 106. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R (2005) Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. Neurology 65:545-551
- 107. Mazure CM, Swendsen J (2016) Sex differences in Alzheimer's disease and other dementias. Lancet Neurol 15:451-452
- 108. Meel-van den Abeelen AS, Lagro J, Gommer ED, Reulen JP, Claassen JA (2013) Baroreflex function is reduced in Alzheimer's disease: a candidate biomarker? Neurobiol Aging 34:1170-1176
- 109. Messner B, Bernhard D (2014) Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 34:509-515
- 110. Miller NE, Bolton CH, Hayes TM, Bainton D, Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM (1988) Associations of alcohol consumption with plasma high density lipoprotein cholesterol and its major subfractions: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. J Epidemiol Community Health 42:220-225
- 111. Moller HJ, Graeber MB (1998) The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 248:111-122
- 112. Nelson L, Gard P, Tabet N (2014) Hypertension and inflammation in Alzheimer's disease: close partners in disease development and progression! J Alzheimers Dis 41:331-343
- 113. Neuropathology Group (2001) Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Lancet 357:169-175
- 114. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, Ives D, Dekosky ST, Kuller LH (2005) Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. J Am Geriatr Soc 53:1101-1107
- 115. Nordstrom P, Michaelsson K, Gustafson Y, Nordstrom A (2014) Traumatic brain injury and young onset dementia: a nationwide cohort study. Ann Neurol 75:374-381

- 116. O'Brien J, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Harrigan S, Tress B (1996) A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 168:477-485
- 117. Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM (2003a) Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 24:1063-1070
- 118. Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kayed R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM (2003b) Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. Neuron 39:409-421
- 119. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM (1999) Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology 53:1937-1942
- 120. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D (2006) Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry 63:530-538
- 121. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ (2002) Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. Diabetes 51:1256-1262
- 122. Pendlebury ST (2009) Stroke-related dementia: rates, risk factors and implications for future research. Maturitas 64:165-171
- 123. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Jr., Yamaoka LH, Hung WY, Alberts MJ, Walker AP, Bartlett RJ, Haynes CA, Welsh KA, et al. (1991) Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. Am J Hum Genet 48:1034-1050
- 124. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R (1999) Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? Trends Neurosci 22:273-280
- 125. Perry EK, Perry RH, Gibson PH, Blessed G, Tomlinson BE (1977) A cholinergic connection between normal aging and senile dementia in the human hippocampus. Neurosci Lett 6:85-89
- 126. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ (2005) Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med 352:2379-2388
- 127. Petrovitch H, White L, Masaki KH, Ross GW, Abbott RD, Rodriguez BL, Lu G, Burchfiel CM, Blanchette PL, Curb JD (1998) Influence of myocardial infarction, coronary artery bypass surgery, and stroke on cognitive impairment in late life. Am J Cardiol 81:1017-1021
- 128. Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE (2013) The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. Aging Ment Health 17:133-146
- 129. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, Breteler MM (2010) Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. Stroke 41:S103-106
- 130. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu Y-T, Prina M (2015). the global Impact of dementia, an analysis of prevalence, incidence, costs and trends. In World Alzheimer Report 215 (London, Alzheimer's Disease International)
- 131. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM (2004) Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. Arch Neurol 61:1531-1534

- 132. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L (2005) The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 4:487-499
- 133. Qiu C, Kivipelto M, Fratiglioni L (2011) Preventing Alzheimer disease and cognitive decline. Ann Intern Med 154:211; author reply 212-213
- 134. Qiu WQ, Folstein MF (2006) Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. Neurobiol Aging 27:190-198
- 135. Querfurth HW, LaFerla FM (2010) Alzheimer's disease. N Engl J Med 362:329-344
- 136. Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT (1993) Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. Neuron 11:575-580
- 137. Reed B, Villeneuve S, Mack W, DeCarli C, Chui HC, Jagust W (2014) Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. JAMA Neurol 71:195-200
- 138. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T (1982) The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry 139:1136-1139
- 139. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R (2004) Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. Arch Neurol 61:705-714
- 140. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MM (2007) Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. Neurology 69:998-1005
- 141. Reitz C (2012) Dyslipidemia and dementia: current epidemiology, genetic evidence, and mechanisms behind the associations. J Alzheimers Dis 30 Suppl 2:S127-145
- 142. Riekse RG, Leverenz JB, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Nochlin D, Simpson K, Eugenio C, Larson EB, Tsuang D (2004) Effect of vascular lesions on cognition in Alzheimer's disease: a community-based study. J Am Geriatr Soc 52:1442-1448
- 143. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ (1996) Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits. Bmj 312:731-736
- 144. Roberts RO, Cha RH, Knopman DS, Petersen RC, Rocca WA (2006) Postmenopausal estrogen therapy and Alzheimer disease: overall negative findings. Alzheimer Dis Assoc Disord 20:141-146
- 145. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Roger VL, Petersen RC (2010) Coronary heart disease is associated with non-amnestic mild cognitive impairment. Neurobiol Aging 31:1894-1902
- 146. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, et al. (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature 376:775-778
- 147. Roher AE, Tyas SL, Maarouf CL, Daugs ID, Kokjohn TA, Emmerling MR, Garami Z, Belohlavek M, Sabbagh MN, Sue LI, Beach TG (2011) Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia. Alzheimers Dement 7:436-444
- 148. Roher AE, Debbins JP, Malek-Ahmadi M, Chen K, Pipe JG, Maze S, Belden C, Maarouf CL, Thiyyagura P, Mo H, Hunter JM, Kokjohn TA, Walker DG, Kruchowsky JC, Belohlavek M, Sabbagh MN, Beach TG (2012) Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. Vasc Health Risk Manag 8:599-611

- 149. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 43:250-260
- 150. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC (2002) Subcortical ischaemic vascular dementia. Lancet Neurol 1:426-436
- 151. Rosano C, Naydeck B, Kuller LH, Longstreth WT, Jr., Newman AB (2005) Coronary artery calcium: associations with brain magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive status. J Am Geriatr Soc 53:609-615
- 152. Rosengart TK, Sweet J, Finnin EB, Wolfe P, Cashy J, Hahn E, Marymont J, Sanborn T (2005) Neurocognitive functioning in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention: evidence of impairment before intervention compared with normal controls. Ann Thorac Surg 80:1327-1334; discussion 1334-1325
- 153. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM (2002) Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. Lancet 359:281-286
- 154. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, Aisen PS (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. Neurology 77:556-563
- 155. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA (2004) Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. Neurology 62:1148-1155
- 156. Shalat SL, Seltzer B, Pidcock C, Baker EL, Jr. (1987) Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. Neurology 37:1630-1633
- 157. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin JF, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HA, Haines JL, Perkicak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature 375:754-760
- 158. Sinforiani E, Citterio A, Zucchella C, Bono G, Corbetta S, Merlo P, Mauri M (2010) Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 30:147-154
- 159. Skoog I, Gustafson D (2003) Hypertension, hypertension-clustering factors and Alzheimer's disease. Neurol Res 25:675-680
- 160. Small GW, Matsuyama SS, Komanduri R, Kumar V, Jarvik LF (1985) Thyroid disease in patients with dementia of the Alzheimer type. J Am Geriatr Soc 33:538-539
- 161. Snowdon DA, Nun S (2003) Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. Ann Intern Med 139:450-454
- 162. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Pfanschmidt ML, Thompson JD, Larson EB (1995) History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. Epidemiology 6:366-369
- 163. Stefanova E, Pavlovic A, Jovanovic Z, Veselinovic N, Despotovic I, Stojkovic T, Sternic N, Kostic V (2012) Vascular risk factors in Alzheimer's disease preliminary report. J Neurol Sci 322:166-169

- 164. Stewart R, Liolitsa D (1999) Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. Diabet Med 16:93-112
- 165. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ (2009) Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. Hypertension 54:233-240
- 166. Szili-Torok T, Kalman J, Paprika D, Dibo G, Rozsa Z, Rudas L (2001) Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. Neurobiol Aging 22:435-438
- 167. Tai LM, Ghura S, Koster KP, Liakaite V, Maienschein-Cline M, Kanabar P, Collins N, Ben-Aissa M, Lei AZ, Bahroos N, Green S, Hendrickson B, Eldik LJ, LaDu MJ (2015) APOE-modulated Abeta-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease: current landscape, novel data and future perspective. J Neurochem
- 168. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, Tocco M, D'Agostino RB, Wolf PA (2003) Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. Arch Intern Med 163:1053-1057
- 169. Tan ZS, Vasan RS (2009) Thyroid function and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 16:503-507
- 170. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R (1996) Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 348:429-432
- 171. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ, Jolles J, Buckley BM, Murphy MB, Ford I, Macfarlane PW, Sattar N, Packard CJ, Stott DJ, Shepherd J, Bollen EL, Blauw GJ, Jukema JW, Westendorp RG (2010) Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. J Neurol 257:85-90
- 172. Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ (2008) Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. Ann Neurol 64:168-176
- 173. Tyas SL, Koval JJ, Pederson LL (2000) Does an interaction between smoking and drinking influence the risk of Alzheimer's disease? Results from three Canadian data sets. Stat Med 19:1685-1696
- 174. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, Launer LJ (2003) Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. Neurobiol Aging 24:589-596
- 175. Tyas SL, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Markesbery WR (2007) Healthy ageing in the Nun Study: definition and neuropathologic correlates. Age Ageing 36:650-655
- 176. Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, Fujishima M (1992) Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. Stroke 23:798-803
- 177. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C (2016) Rheumatoid arthritis and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Neurol India 64:56-61
- 178. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2008) Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. Stroke 39:2712-2719
- 179. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM (2011) Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. Lancet Neurol 10:241-252

- 180. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2003) Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 348:1215-1222
- 181. Vina J, Lloret A (2010) Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. J Alzheimers Dis 20 Suppl 2:S527-533
- 182. Vinters HV, Wang ZZ, Secor DL (1996) Brain parenchymal and microvascular amyloid in Alzheimer's disease. Brain Pathol 6:179-195
- 183. Wallin K, Solomon A, Kareholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M (2012) Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. J Alzheimers Dis 31:669-676
- 184. Walsh DM, Selkoe DJ (2004) Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. Neuron 44:181-193
- 185. Wang HK, Lin SH, Sung PS, Wu MH, Hung KW, Wang LC, Huang CY, Lu K, Chen HJ, Tsai KJ (2012) Population based study on patients with traumatic brain injury suggests increased risk of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 83:1080-1085
- 186. Wang PN, Wang SJ, Hong CJ, Liu TT, Fuh JL, Chi CW, Liu CY, Liu HC (1997) Risk factors for Alzheimer's disease: a case-control study. Neuroepidemiology 16:234-240
- 187. Wetherell JL, Gatz M, Johansson B, Pedersen NL (1999) History of depression and other psychiatric illness as risk factors for Alzheimer disease in a twin sample. Alzheimer Dis Assoc Disord 13:47-52
- 188. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K (2005) Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. Neurology 64:277-281
- 189. WHO (2008) The global burden of disease: 2004 update.
- 190. Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, Alzheimer Disease I (2013) The worldwide economic impact of dementia 2010. Alzheimers Dement 9:1-11 e13
- 191. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L (2007) The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. Diabetes 56:211-216
- 192. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, Masunari N, Mimori Y, Suzuki G (2003) Association between dementia and midlife risk factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. J Am Geriatr Soc 51:410-414
- 193. Yankner BA (1996) Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. Neuron 16:921-932
- 194. Yoshimasu F, Kokmen E, Hay ID, Beard CM, Offord KP, Kurland LT (1991) The association between Alzheimer's disease and thyroid disease in Rochester, Minnesota. Neurology 41:1745-1747
- 195. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y (2015) Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. PLoS One 10:e0118333
- 196. Zhou J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Tan CC, Wang J, Wang C, Tan L (2015) Association between stroke and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 43:479-489
- 197. Zivelin A, Rosenberg, N., Peretz, H., Amit, Y., Kornbrot, N., Seligsohn, U., et al (1997) Improved methods for genotyping apolipoprotein E polymorphisms by PCR-based assay simultaneously utilizing two distinct restriction enzymes. Clinical Chemistry 43:1657-1659

7. Anhang

A: Mini Mental Status Test (MMST)

Name und Vorname des Patienten	Datum
Mini-Mental Status Test	
1 = richtig, 0 = falsch	5. Benennen
1. Orientierung Bewertung	Zeigen Sie dem Patienten eine Armbanduhr und fragen Sie
In welchem Jahr leben wir? Welche Jahreszeit ist jetzt?	ihn, was das ist. Wiederholen Sie die Aufgabe mit einem Bleistift. Geben Sie einen Punkt für jeden erfüllten Aufgabentei
Welches Datum haben wir heute?	Punkte 0 - 2
Welchen Tag haben wir heute?	6. Wiederholen
Welchen Monat haben wir?	
In welchem Bundesland sind wir hier?	Bitten Sie den Patienten, den Ausdruck »Kein Wenn und Aber nachzusprechen. Nur ein Versuch ist erlaubt.
In welchem Land?	Punkte 0 - 1
In welcher Ortschaft?	
Wo sind wir (in welcher Praxis, Altenheim)?	7. Dreiteiliger Befehl
Auf welchem Stockwerk?	Lassen Sie den Patienten den folgenden Befehl ausführen: "Nehmen Sie ein Blatt in die Hand, falten Sie es in der Mitt und legen Sie es auf den Boden!". Geben Sie einen Punkt
2. Merkfähigkeit	für jeden richtig ausgeführten Befehl.
Fragen Sie den Patienten, ob Sie sein Gedächtnis prüfen	Punkte 0 - 3
dürfen. Nennen Sie dann drei verschiedenartige Dinge klar	Q. Dannisson
und langsam (ca. 1 pro sec.): »Zitrone, Schlüssel, Ball«. Nachdem Sie alle drei Wörter ausgesprochen haben, soll der Patient sie wiederholen. Die erste Wiederholung bestimmt die Wertung (0-3, vergeben Sie für jedes wiederholte Wort 1 Punkt), doch wiederholen Sie den Versuch, bis der Patient alle drei Wörter nachsprechen kann; maximal gibt es 5	8. Reagieren Schreiben Sie auf ein weißes Blatt in großen Buchstaben »Schließen Sie die Augen«. Der Patient soll den Text lesen und ausführen. Geben Sie einen Punkt, wenn der Patient die Augen schließt.
Versuche. Wenn ein Patient nicht alle drei Wörter lernt, kann das Erinnern nicht sinnvoll geprüft werden.	(siehe Rückseite) Punkte 0 - 1
Punkte 0 - 3	9. Schreiben
3. Aufmerksamkeit und Rechnen Bitten Sie den Patienten, bei 100 beginnend in 7er- Schritten rückwärts zu zählen. Halten Sie nach 5 Subtraktionen (93, 86, 79, 72, 65) an und zählen Sie die in der richtigen	Geben Sie dem Patienten ein weißes Blatt, auf das er für Sie einen Satz schreiben soll. Diktieren Sie den Satz nicht, er soll spontan geschrieben werden. Der Satz muss ein Subjekt und ein Verb enthalten und einen Sinn ergeben. Korrekte Grammatik und Interpunktion werden nicht verlang
Reihenfolge gegebenen Antworten. Bitten Sie daraufhin,	(siehe Rückseite) Punkte 0 - 1
das Wort »Preis« rückwärts zu buchstabieren. Die Wertung entspricht der Anzahl Buchstaben in der richtigen Reihen-	10. Abzeichnen
folge (z.B. SIERP = 5, SIREP = 3). Die höhere der beiden Wertungen wird gezählt. Punkte 0 - 5	Zeichnen Sie auf ein weißes Blatt zwei sich überschneidend Fünfecke und bitten Sie den Patienten, die Figur genau abzuzeichnen. Alle 10 Ecken müssen vorhanden sein und 2 müssen sich überschneiden, um als 1 Punkt zu zählen.
4. Erinnern	Zittern und Verdrehung der Figur sind nicht wesentlich.
Fragen Sie den Patienten, ob er die Wörter noch weiß, die er vorhin auswendig lernen sollte. Geben Sie einen Punkt für	(siehe Rückseite) Punkte 0 - 1
jedes richtige Wort.	Summe der Punkte

zu 8.:

Schließen Sie die Augen!

zu 9.:	
zu 10.:	

B: Medizinischer Fragebogen	
-----------------------------	--

BMBF-Programm Nationales Genomforschungsnetz, Standort München Zentrum für funktionelle Genomik von Erkrankungen des Nervensystems

Geschwisterpaar-Studie zur Alzheimer-Krankheit

	Patienten-ID	

Wird von der TU München ausgefüllt

Medizinischer Fragebogen

B

Hinweis: Alle Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Über wen wird Auskunft gegeben (Patient)?				
Name				
(Mädchenname)				
Vorname				
Geburtsdatum				
Adresse				
Telefon				

Wer gibt Auskunft (E	ezugsperson)?	
Name		
Vorname		
Adresse		
Telefon _		
	Wird von der TU München ausgefüllt	
Angak	en zur Vorgeschichte des Patienten / der Patientin	
1. Geschlecht	männlich □ weiblich □	
2. Wann wurden S	ie geboren? .1 9	
3. Welchen Famili	enstand haben Sie?	
	ledig ☐ verheiratet ☐ verwitwet ☐ geschieden/getrennt ☐ unbekannt ☐	

4.	Leben Sie alleine oder zusammen mit anderen Personen in häuslicher	Gemeinschaft?
	Ich lebe allein	
	Mit einem Partner/Ehepartner zusammen	
	Mit Angehörigen zusammen	
	In einem Wohn- Pflegeheim	
	unbekannt	
5.	Bitte geben Sie Ihren <u>höchsten</u> Schulabschluss an.	
	Kein Hauptschulabschluss/kein Volksschulabschluss	
	Hauptschulabschluss/Volksschulabschluss	
	Realschulabschluss (Mittlere Reife)	
	Abschluss der Polytechnischen Oberschule (POS)	
	Fachabitur	
	Abitur (Hochschulreife)	
	anderer Schulabschluss (bitte angeben)	
	unbekannt	
6.	Welches ist Ihr <u>höchster</u> berufsbildender Abschluss?	
	Kein beruflicher Abschluss	
	Abschluss einer beruflichen Ausbildung	
	(Lehre, Berufsschule)	
	Abschluss einer beruflichen schulischen Ausbildung	
	(Berufsfachschule, Handelsschule, Verwaltungsfachschule)	_
	Abschluss einer Fachschule, Meisterschule, Technikerschule	
	Fachhochschulabschluss	
	Hochschulabschluss (Universität)	
	anderer Berufsabschluss (bitte angeben)	
	unbekannt	

7. Was ist oder war die höchste Stellung (Position) in Ihrem Berufsleben? Sind Sie oder waren Sie:

Hausfrau	Mithelfende(r) Familienangehörige(r)
Arbeiter	Angestellter
ungelernter/angelernter Arbeiter	einfacher Angestellter (z.B. Verkäufer,
gelernter Arbeiter / Facharbeiter	qualifizierter Angestellter (z.B. Sachbearbeiter,
Vorarbeiter, Meister, Polier	Buchhalter, tech. Zeichner)
	leitender Angestellter (z.B. wissensch.
	Mitarbeiter, Prokurist, Abteilungsleiter, Direktor)
Beamter	Selbstständiger
Einfacher Dienst	Landwirt \Box
Mittlerer Dienst	Akademiker (z.B. Jurist, Arzt)
Gehobener/höherer Dienst	Handwerk, Handel Gewerbe, Industrie \Box
	Ich habe/hatte: keine Angestellte □
	1-4 Angestellte
	5 und mehr Angestellte
unbekannt \square	

8.	Sind Sie Links- oder Rechtshänder? Welche Hand wird im Alltag (nicht nur beim Schreiben)		
	bevorzugt?		
	Rechtshänder		
	Linkshänder 🗌		
	Beidhänder 🗌		
	unbekannt \square		
	Beginn der Gedächtnisstörung der Patientin/des Patienten		
9.	Mit wie vielen Jahren sind erstmals Gedächtnisstörungen aufgefallen? mit Jahren unbekannt		
10	. In welchem Lebensalter haben sich die Gedächtnisstörungen erstmals im Alltag durch Fehlleistungen bemerkbar gemacht?		
	mit Jahren unbekannt 🗌		

Frühere und gegenwärtige Krankheiten der Patientin/des Patienten

	eine Ärztin/ein Arzt	t bei Ihnen einen zu <u>hohen Blutdruck</u> (Hypertonie)
festgestellt?		Wie alt waren Sie, als der Bluthochdruck zum ersten Mal festgestellt wurde?
ja	wenn ja	Jahre unbekannt
nein		Wie lange hat der Bluthochdruck angedauert?
unbekannt		kürzer als 6 Monate
		Sind Sie deshalb jemals länger als 6 Monate mit Medikamenten behandelt worden? ja nein unbekannt

12. Hat der Arzt bei Ihnen jemals er gemessen?	höhte Blutfettwerte bzw. <u>erhöhte Cholesterinwerte</u>
ja wenn ja	Wie alt waren Sie damals? Jahre unbekannt
nein 🔲	Haben Sie dagegen länger als 6 Monate Medikamente eingenommen?
unbekannt 🗌	ja
	Haben Sie deswegen Ihre Ernährung umgestellt? ja
	Wie sind Ihre Blutfettwerte im Moment? im Normbereich erhöht unbekannt
13. Hatten Sie jemals einen Herzinfarkt,	der von einer Ärztin/einem Arzt festgestellt wurde?
ja 🔲 wenn ja	Waren Sie deshalb im Krankenhaus? ja
nein 🗌 unbekannt	wie viele Herzinfarkte hatten Sie? Anzahl unbekannt

Wie alt waren Sie beim ersten Herzinfarkt?

Jahre unbekannt

14. Hatten Sie jen	nals eir	en Schlaganfall,	der von einer Ärztin/einem Arzt festgestellt wurde?
	Г		Waren Sie deshalb im Krankenhaus?
ja		wenn ja	ja
nein		,	Wie viele Schlaganfälle hatten Sie?
unbekannt			Anzahl unbekannt 🗌
			Wie alt waren Sie beim ersten Schlaganfall?
			Jahre unbekannt
15. Sind Sie zucke	erkrank	und ist der Diab	etes von einer Ärztin/einem Arzt festgestellt worden?
ja		wenn ia	Wie werden Sie behandelt?
nein			(Mehrfachnennungen möglich) Keine Behandlung
псш	Ш		Diät und/oder Tabletten
unbekannt			Insulinspritzen
			unbekannt
			Gab es bisher Komplikationen?
		1	(z.B. stationäre Behandlung wegen Koma, Diabetes-Einstellung oder Organschäden)
		j	ia
		-	Wenn ja, bitte Komplikationen notieren:
		L	

XXV

16. Hat eine Ärztin/ein Arzt bei Ihnen jemals Rheuma (chronische Arthritis) festgestellt?

ja	wenn ja	In welchem Alter begann das Rheuma? mit Jahren unbekannt
nein		
unbekannt		Wurden Sie deshalb länger als 6 Monate mit Tabletten behandelt?
		ja □ nein □unbekannt □
		Wenn ja, um welche Tabletten handelte es sich? (Name des Medikaments und Hersteller angeben)
		Medikament 1:
		Medikament 2:
17. Hat eine Ärzti	n/ein Arzt bei Ihnen	jemals eine Erkrankung an der <u>Schilddrüse</u> festgestellt?
ja	Uwann ia	Wie alt waren Sie damals?
nein	wenn ja	Jahre unbekannt 🗌
unbekannt	П	Welcher Art war die Erkrankung?
	Ш	Überfunktion
		Unterfunktion
		unbekannt

18. Hatten Sie jemals einen so schweren Unfall bzw. eine Kopfverletzung, dass Sie dabei bewusstlos waren (Schädel-Hirn-Trauma)?

ja nein unbekannt	wenn ja	Wie oft hatten Sie eine Kopfverletzung mit Bewusstlosigkeit? einmal öfter als einmal unbekannt
		Wie alt waren Sie damals? (Bei mehreren Vorfällen den schwersten nennen.) Jahren unbekannt Wie lange hat die Bewusstlosigkeit angedauert? (Bei mehreren Bewusstlosigkeit die längste Dauer angeben.)
		bis 30 Minuten

19. Hat eine Ärztin/ein Arzt bei Ihnen jemals eine <u>Depression</u> festgestellt?

ja	wenn ja	In welchem Lebensalter ist erstmals eine Depression festgestellt worden?
nein		mit Jahren unbekannt
unbekannt		Von wem wurde die Depression behandelt?
		(Falls Sie mehrfach eine Depression hatten: Von wem wurde die schwerste Depression behandelt?)
		(Mehrfachnennungen möglich)
		Hausarzt
		Nervenarzt/Psychiater
		unbekannt 🗌
		Waren Sie deshalb im Krankenhaus?
		ja 🗌 nein 🗌 unbekannt 🔲

20. Hat eine Ärztin/ ein Arzt bei Ihnen jemals eine andere psychische Krankheit außer

Depression	festgestellt, wie z	.B. Angstzustände, Zwangserkrankung, Psychose,
Alkoholismus	s?	Г
	<u> </u>	Um welche Krankheit(en) handelte es sich?
ja	wenn ja	Krankheit 1:
nein		Krankheit 2:
unbekannt		
		Wie oft trat Krankheit 1 auf?
		einmal
		Wann trat Krankheit 1 das erste Mal auf?
		mit Jahren unbekannt
		Wie oft trat Krankheit 2 auf?
		einmal
		Wann trat Krankheit 2 das erste Mal auf?
		mit Jahren unbekannt 🗌

21. Haben Sie jemals in Ihrem Leben für mehr als 6 Monate mindestens einmal täglich

geraucht?		ı						
-			Was haben Sie geraucht?					
			(Mehrfachnennur	ngen möglic	h)			
	_					Zią	garetten 🗌	
ja		wenn ja				;	Zigarren 🗌	
nein						Z	Zigarillos 🗌	
	_		Nur bei Zigare	ttenkonsu	ım:			
unbekannt	Ш							
			Rauch im	ja	Stück	nein	unbekannt	
			Alter von		pro Tag			
			jünger als					
			21 Jahre			Ш		
			21-30 Jahre					
			31-41 Jahre		•			
			41-51 Jahre		>			
			51-60-Jahre		>			
			älter als 60					
			Jahre					

22. Trinken Sie täglich Alkohol (z.B. Bier, Wein, Sekt, Schnaps, Whisky, Liköre, Melissengeist)?

ja nein	wenn ja	An wie vielen Tagen in der Woche trinken Sie derzeit Alkohol?
Hein		weniger als 1 Tag pro Woche
unbekannt		1-2 Tage pro Woche
		3-4 Tage pro Woche
		5-6 Tage pro Woche
		Wie viel trinken Sie durchschnittlich pro Tag? (Mehrfachnennungen möglich) Bier Gläser zu 0,5 Liter Wein, Sekt Gläser zu 0,2 Liter Sherry, Portwein Gläser zu 0,2 Liter Schnaps, Likör, Whisky, Melissengeist Gläser zu 2 cl

NUR FÜR FRAUEN:

23. Haben Sie nach Eintritt der Wechseljahre jemals Hormone/Östrogene eingenommen (z.B. gegen Knochenschwund und andere Beschwerden in den Wechseljahren)?

ja	wenn	Wie lange haben Sie Hormone eingenommen?	
nein		kürzer als 6 Monate	
	_	6 Monate bis 1 Jahr	
unbekannt		1 Jahr bis 5 Jahre	
		5 Jahre bis 10 Jahre	
		unbekannt	

Bitte beachten Sie folgende Hinweise bei der Beantwortung der nachfolgenden Fragen:					
- Geben Sie aus Datenschutzgründen bitte nur den Vornamen an					
- Verwenden Sie bitte keine Spitznamen					
Angaben zur Familie der P	atientin/des Patienten				
24. Wie alt war Ihre Mutter bei Ihrer Geburt?	Jahre	unbekannt 🔲			
25. Wie alt war Ihr Vater bei Ihrer Geburt?	Jahre	unbekannt 🔲			
26. Wie viele Geschwister (auch Halbgeschwister	und Adoptivgeschwister) habe	en Sie selbst?			
	Anzahl	unbekannt 🔲			
27. Wie viele davon sind Vollgeschwister?	Anzahl	unbekannt 🔲			
28. Wie viele davon sind Halbgeschwister?	Anzahl	unbekannt 🔲			
29. Wie viele davon sind Adoptivgeschwister	Anzahl	unbekannt 🔲			

30.	Wie viele (leibliche) Kinder haben Sie se	elbst Anzahl		unbekannt
N	lutter (Vorname):			
31.	Wann wurde Ihre Mutter geboren?	Monat	Jahr	unbekannt \Box
32.	Lebt Ihre Mutter noch?	ja 🗌	nein 🗌	unbekannt 🗌
33.	Wie alt ist (wurde) Ihre Mutter?		Jahre	unbekannt 🗌
34.	Hat(te) Ihre Mutter im höheren Alter früher, z.B. sich Ereignisse des Tages od		_	_
	ja 🔲 r	nein 🗌		unbekannt 🔲
35.	Hat(te) Ihre Mutter im höheren Alter Fernsehen oder Rundfunk zu folgen, o aufzufassen?			_
	ja 🗌 r	nein 🗌		unbekannt 🗌
36.	Bereitet(e) es Ihrer Mutter im höhere Alltag zu planen und zu organisieren, z.			
	ja 🗌 r	nein 🗌		unbekannt 🗌
37.	Ist/war die Gemütslage Ihrer Mutter ir regte sie sich leichter auf, kommen/kar Unternehmungsgeist?	men ihr rascher d 		hat(te) sie weniger
	ja ∐ r	nein 🗌		unbekannt 🗌

38	8. Falls Ihre Mutter Probleme mit dem Gedächtnis hat(te): Führten diese Probleme dazu, dass sie gewohnte Tätigkeiten nicht mehr so gut ausführen kann/konnte wie früher?					
	ja 🔲	nein			unbekannt 🔲	
39	Falls Ihre Mutter Probleme m begonnen, ganz allmählich ode Schlaganfall?					
	allmählich		nicht zutreffe	end 🗌	unbekannt 🗌	
	40. Leidet oder litt sie an de	n folgenden I	Krankheiten?			
		-	enn ja, Alter ei Beginn	nein	unbekannt	
	Bluthochdruck	\Box \rightarrow				
	Erhöhte Blutfette (Cholesterin)	\Box \rightarrow				
	Herzinfarkt					
	Schlaganfall	\Box \rightarrow				
	Zuckerkrankheit (Diabetes)	\Box \rightarrow				
	Schilddrüsen <u>unter</u> funktion	\Box \rightarrow				
	Schilddrüsen <u>über</u> funktion	\Box \rightarrow				
	Schädelhirnverletzung mit Bewusstlosigkeit					
	Depression	\Box \rightarrow				

Andere psychische Krankheiten z.B. Angstzustände,	$\square \to \blacksquare \blacksquare$						
Alkoholismus							
Wenn ja, Art der Erkrankung:	'	'					
Gedächtnisstörung/Demenz	$\square \to \blacksquare \blacksquare$						
Parkinson-Krankheit	□ → ■■						
Rheumatismus	□ → ■■						
Vater (Vorname): 41. Wann wurde Ihr Vater geboren?			- Inbekannt 🗌				
42. Lebt Ihr Vater noch?	_	nein 🗌 ເ	unbekannt 🗌				
43. Wie alt ist (wurde) Ihr Vater?		ahre	unbekannt 🗌				
	14. Hat(te) Ihr Vater im höheren Alter mit dem Gedächtnis häufiger Schwierigkeiten als früher,						
z.B. sich Ereignisse des Tages od	z.B. sich Ereignisse des Tages oder den Inhalt von Gesprächen zu merken?						
ja 🗌	nein 🗌		unbekannt \square				

45.	Hat(te) Ich Vater im höheren Alte	r häufig Schwierigkeiten als früher,	Sendungen im
	Fernsehen oder Rundfunk zu folgen,	, oder den Inhalt von Zeitungsartikelr	ı oder Büchern
	aufzufassen?		
	ja 🗌	nein \square	unbekannt 🗌
46.	Bereitet(e) es Ihrem Vater im höher	ren Alter häufiger Schwierigkeiten als	früher, seinen
	Alltag zu planen und zu organisieren,	z.B. Einläufe, Hobbys, Einladungen ode	r Reisen?
	ja 🗌	nein	unbekannt 🗌
47.	Ist/war die Gemütslage Ihres Vaters	s im höheren Alter weniger ausgeglic	hen als früher,
	regte er sich leichter auf, kommen/ka	amen ihm rascher die Tränen, oder ha	t(te) er weniger
	Unternehmungsgeist?		
	ja 🔲	nein	unbekannt 🔲
48.	Falls Ihr Vater Probleme mit dem Geo	dächtnis hat(te): Führten diese Problen	ne dazu, dass er
	gewohnte Tätigkeiten nicht mehr so g	gut ausführen kann/konnte wie früher?	•
	ja 🔲	nein	unbekannt 🔲
49.	Falls Ihr Vater Probleme mit den	n Gedächtnis hat(te): Wie haben d	iese Probleme
	begonnen, ganz allmählich oder plö	tzlich, etwa in zeitlichem Zusammenh	ang mit einem
	Schlaganfall?		
	allmählich plötzlich plötzlich	nicht zutreffend 🗌	unbekannt 🔲

50. Leidet oder litt er an den folgenden Krankheiten?						
	ja	W	venn ja, Alter bei Beginn	nein	unbekannt	
Bluthochdruck		→				
Erhöhte Blutfette (Cholesterin)		→				
Herzinfarkt		→				
Schlaganfall		→				
Zuckerkrankheit (Diabetes)		→				
Schilddrüsen <u>unter</u> funktion		→				
Schilddrüsen <u>über</u> funktion		→				
Schädelhirnverletzung mit Bewusstlosigkeit		→				
Depression		→				
Andere psychische Krankheiten z.B. Angstzustände, Alkoholismus Wenn ja, Art der Erkrankung:						
Gedächtnisstörung/Demenz		→				
Parkinson-Krankheit		→				
Rheumatismus		→				

1. Geschwister (Vorname):			
51. Geburtstag des Geschwisters?	Monat . 1	9 Jahr	unbekannt 🗆
52. Geschlecht?	männlich	weiblich	
53. Ist es ein Halbgeschwister? wenn ja:	ja □ eineiig □	nein ☐ zweieiig ☐	unbekannt 🗌 unbekannt 🗍
54. Ist es ein Zwilling? wenn ja:	eineiig 🗌	nein unbo	ekannt unbekannt
55. Ist es ein Adoptivgeschwister?	ja 🔲	nein 🗌	unbekannt 🗌
56. Lebt ihr Geschwister noch?	ja 🔲	nein 🗌	unbekannt 🗌
57. Wie alt ist (wurde) Ihr/e Schwest	ter/Bruder	Jahre	unbekannt 🗌
58. Hat(te) Ihre Schwester/Ihr Brude z.B. sich Ereignisse des Tages ode		-	keiten als früher,
ja 🗌	nein 🗌		unbekannt 🗌
59. Hat(te) Ihre Schwester/Ihr Bru Fernsehen oder Rundfunk zu fo aufzufassen?	-	_	
ja 🗌	nein 🗌		unbekannt 🗌

οU.	Bereitet(e) es Ihrer Schwester/II	hrem Bruder	häufiger Schw	ierigkeiten als fr	rüher, den Alltag	
	zu planen und zu organisieren, z	.B. Einkäufe,	Hobbys, Einla	dungen oder Rei	sen?	
	ja 🗌	nein			unbekannt 🗌	
61.	Ist/war die Gemütslage Ihrer S	Schwester/Ih	res Bruders w	eniger ausgegli	chen als früher,	
	regt(e) sie/er sich leichter auf,	kommen/ka	men ihr/ihm r	ascher die Trän	en, oder hat(te)	
	sie/er weniger Unternehmungsg	geist?				
	ja 🗌	nein			unbekannt 🗌	
62.	Falls Ihre Schwester/Ihr Brude Probleme dazu, dass sie/er kann/konnte wie früher?					
	ja 🗌	nein			unbekannt 🗌	
63.	Falls Ihre Schwester/Ihr Bruder Probleme mit dem Gedächtnis hat(te): Wie haben diese Probleme begonnen, ganz allmählich oder plötzlich, etwa in zeitlichen Zusammenhang mit einem Schlaganfall? allmählich					
64. Leidet oder litt sie/er an einer der folgenden Krankheiten?						
		•	enn ja, Alter bei Beginn	nein	unbekannt	
В	luthochdruck	•	enn ja, Alter		unbekannt	
	luthochdruck rhöhte Blutfette (Cholesterin)	•	enn ja, Alter		unbekannt	
E		•	enn ja, Alter		unbekannt	

Zuckerkrankheit (Diabetes)					
Schilddrüsen <u>unter</u> funktion					
Schilddrüsen <u>über</u> funktion					
Schädelhirnverletzung mit Bewusstlosigkeit	□→				
Depression	□→				
Andere psychische Krankheiten z.B. Angstzustände, Alkoholismus Wenn ja, Art der Erkrankung:	□→				
Gedächtnisstörung/Demenz					
Parkinson-Krankheit	\Box \rightarrow				
Rheumatismus	□→				
2. Geschwister (Vorname):					
65. Geburtstag des Geschwisters	. 19 Monat	Jahr		unbekannt 🗌	
66. Geschlecht n	nännlich 🗌	weib	lich 🗌		
67. Ist es en Halbgeschwister? ja wenn ja: gleiche Mutte		nein gleicher Vater	_	unbekannt \square	

68.	Ist es ein Zwilling? wenn ja: ei	ja neiig		nein zweieiig		unbekannt \square
69.	Ist es ein Adoptivgeschwiste	r? ja		nein		unbekannt 🗌
70.	Lebt Ihr Geschwister noch?	ja		nein		unbekannt \Box
71.	Wie alt ist (wurde) Ihr/e Sch	weste	er/Bruder?	. 19	Jahr	unbekannt 🗌
72.	Hat(te) Ihre Schwester/Ihr B z.B. sich Ereignisse des Tages				-	iten als früher,
	ja 🗌		nein			unbekannt \Box
73.	Hat(te) Ihre Schwester/Ihr Fernsehen oder Rundfunk a aufzufassen?		_	_		_
	ja 🗌		nein			unbekannt \square
74.	Bereit(e) es Ihrer Schwester zu planen und zu organisiere			_	_	
	ja 🗌		nein			unbekannt 🗌
75.	Ist/war die Gemütslage Ihr regte sie/er sich leichter au sie/er weniger Unternehmu	ıf, ko	mmen/kar			

	ja		nein		unbekannt [\Box
76.	Pro	-	s sie/er gewohnte		nis hat(te): Führ(t)en dies mehr so gut ausführe	
	ja		nein		unbekannt [
77.	Pro	-			is hat(te): Wie haben dies itlichem Zusammenhang mi	
	alln	nählich 🗆	plötzlich 🗆	nicht zutreffend	unbekannt [

78. Leidet oder litt sie/er an einer der folgenden Krankheiten?						
	ja wenn ja, Alter	nein	unbekannt			
	bei Beginn					
Bluthochdruck						
Erhöhte Blutfette (Cholesterin)	□ → ■■					
Herzinfarkt						
Schlaganfall	□ → ■ ■					
Zuckerkrankheit (Diabetes)	□ → ■					
Schilddrüsen <u>unter</u> funktion	$\square \to \blacksquare \blacksquare$					
Schilddrüsen <u>über</u> funktion	□ → ■■					
Schädelhirnverletzung mit Bewusstlosigkeit	□ → ■■					
Depression	□ → ■ ■					
Andere psychische Krankheiten z.B. Angstzustände, Alkoholismus	$\square \to \blacksquare \blacksquare$					
Wenn ja, Art der Erkrankung:						
Gedächtnisstörung/Demenz						
Parkinson-Krankheit	$\square \to \blacksquare \blacksquare$					
Rheumatismus	□ → ■■					

3. Geschwister (Vorname):				
79. Geburtstag des Geschwisters	. 19 Monat	Jahr		unbekannt 🗌
80. Geschlecht	männlich 🗌	weibli	ch 🗌	
81. Ist es en Halbgeschwister? wenn ja: gleiche Mutt	ja □ er □	nein gleicher Vater		unbekannt unbekannt
82. Ist es ein Zwilling? wenn ja: eine	ja □ ig □	nein zweieiig		unbekannt \Box
83. Ist es ein Adoptivgeschwister?	ja 🗌	nein		unbekannt 🗌
84. Lebt Ihr Geschwister noch?	ja 🗌	nein		unbekannt \square
85. Wie alt ist (wurde) Ihr/e Schwe	ster/Bruder?	. 19	Jahr	unbekannt \square
86. Hat(te) Ihre Schwester/Ihr Bruc z.B. sich Ereignisse des Tages o			-	iten als früher,
ja 🗌	nein			unbekannt \square

87.	Fei			_	_		r, Sendungen im eln oder Büchern
	ja			nein			unbekannt 🗌
88.		reit(e) es Ihrer Sc planen und zu org			_		früher, den Alltag eisen?
	ja			nein			unbekannt \square
89.	reg		chter auf, kon	nmen/ka			lichen als früher, nen, oder hat(te)
	ja			nein			unbekannt \square
90.	Pro		ass sie/er ge			= =	: Führ(t)en diese o gut ausführen
	ja			nein			unbekannt \square
91.	Pro						Wie haben diese Isammenhang mit
	allr	mählich \square	plötzlich 🗆		nicht zutre	effend \square	unbekannt 🗌

92. Leidet oder litt sie/er an einer der folgenden Krankheiten?						
	ja	wenn ja, Alter bei Beginn	nein	unbekannt		
Bluthochdruck		→ 				
Erhöhte Blutfette (Cholesterin)		→				
Herzinfarkt		→				
Schlaganfall		→				
Zuckerkrankheit (Diabetes)		→				
Schilddrüsen <u>unter</u> funktion		+				
Schilddrüsen <u>über</u> funktion		→				
Schädelhirnverletzung mit Bewusstlosigkeit		—				
Depression		→				
Andere psychische Krankheiten z.B. Angstzustände, Alkoholismus		→				
Wenn ja, Art der Erkrankung:	Γ					
Gedächtnisstörung/Demenz		→				
Parkinson-Krankheit		→				
Rheumatismus		→				

4.	Geschwister (Vorname):				
93.	Geburtstag des Geschwisters	Monat	Jahr		unbekannt 🗌
94.	Geschlecht	männlich 🗆	weibl	ich 🗆	
95.	Ist es en Halbgeschwister? wenn ja: gleiche Mu	ja □ tter □	nein gleicher Vater		unbekannt unbekannt
96.	Ist es ein Zwilling? wenn ja: eine	ja □ eiig □	nein zweieiig		unbekannt unbekannt
97.	Ist es ein Adoptivgeschwister	? ja □	nein		unbekannt \square
98.	Lebt Ihr Geschwister noch?	ја 🗌	nein		unbekannt \Box
99.	Wie alt ist (wurde) Ihr/e Schw	ester/Bruder?	. 19 Monat	Jahr	unbekannt 🗌
100	Hat(te) Ihre Schwester/Ih früher, z.B. sich Ereignisse			_	_
	ja 🗌	nein			unbekannt 🗌

101.	Hat(te) Ihre Schwester/Ihr Brude Fernsehen oder Rundfunk zu folg aufzufassen?		_	
	ja 🗌	nein		unbekannt 🗌
102.	Bereit(e) es Ihrer Schwester/Ihr Alltag zu planen und zu organisier		-	
	ja 🗌	nein		unbekannt \Box
103.	Ist/war die Gemütslage Ihrer Sch regte sie/er sich leichter auf, kon sie/er weniger Unternehmungsge	nmen/k		
	ja 🗆	nein		unbekannt \Box
104.	Falls Ihre Schwester/Ihr Bruder Probleme dazu, dass sie/er gekann/konnte wie früher?			
	ја 🗆	nein		unbekannt 🗌
105.	Falls Ihre Schwester/Ihr Bruder Probleme begonnen, ganz allmähmit einem Schlaganfall?		•	•
	allmählich 🔲 plötzlich		nicht zutreffend	unbekannt 🗌

106. Leidet oder litt sie/er an einer der folgenden Krankheiten?							
	_	wenn ja, Alter bei Beginn	nein	unbekannt			
Bluthochdruck	□ -	→					
Erhöhte Blutfette (Cholesterin)		→					
Herzinfarkt		—					
Schlaganfall		→					
Zuckerkrankheit (Diabetes)		→					
Schilddrüsen <u>unter</u> funktion		→					
Schilddrüsen <u>über</u> funktion		→					
Schädelhirnverletzung mit Bewusstlosigkeit		→					
Depression		→					
Andere psychische Krankheiten z.B. Angstzustände, Alkoholismus Wenn ja, Art der Erkrankung:		→					
Gedächtnisstörung/Demenz		→					
Parkinson-Krankheit		→					
Rheumatismus		→					

BMBF-Programm Nationales Genomforschungsnetz, Standort München
Zentrum für funktionelle Genomik von Erkrankungen des Nervensystems
Geschwisterpaar-Studie zur Alzheimer-Krankheit

Patienten-ID

Wird von der TU München ausgefüllt

Kontaktaufnahme mit Geschwistern

Bitte geben Sie nachfolgend Namen und Anschrift derjenigen Geschwister der Halbgeschwister an, mit denen Mitglieder der Forschungsgruppe Verbindung aufnehmen dürfen.

Geschwister 1		
Name		
Vorname		
Anschrift		
Telefon		
Ich möchte meir	ne Schwester / meinem Bruder zunächst selbst über die	
Studie informier	ren und bitte das GSF Forschungszentrum, die	_
Studienunterlag	gen erst in 4 Wochen zuzuschicken. (Falls gewünscht, bitte ankreuzen)	

Geschwister 2	
Name	
Vorname	
Anschrift	
Telefon	
Ich möchte meine Schwester / meinem Bruder zunächst selbst über die Studie informieren und bitte das GSF Forschungszentrum, die Studienunterlagen erst in 4 Wochen zuzuschicken. (Falls gewünscht, bitte ankreuzen)	
Geschwister 3	
Name	
Vorname	
Anschrift	
Telefon	
Ich möchte meine Schwester / meinem Bruder zunächst selbst über die	
Studie informieren und bitte das GSF Forschungszentrum, die	
Studionuntariagen erst in A Wochen zuzuschicken (Falls gewünscht hitte ankreuzen)	

Geschwister 4	
Name	
Vorname	
Anschrift	
Telefon	
Ich möchte meine Schwester / meinem Bruder zunächst selbst über die	
Studie informieren und bitte das GSF Forschungszentrum, die	
Studienunterlagen erst in 4 Wochen zuzuschicken. (Falls gewünscht, bitte ankreuzen)	
Falls Sie uns noch etwas mitteilen wollen:	

Herzlichen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens!

C: Telefonisches Instrument zur Testung des kognitiven Status- Modifiziert (TICS-M)

BMBF-Programm Nationales Genomforschungsnetz, Standort München Zentrum für funktionelle Genomik von Erkrankungen des Nervensystems Geschwisterpaar-Studie zur Alzheimer-Krankheit

ID-Nummer

Telefonisches Instrument zur Testung des Kognitiven Status - Modifiziert (TICS-M)

1) I	Bitte	nennen	Sie	mir	Ihren	vollen	Namen
------	-------	--------	-----	-----	--------------	--------	-------

(Notieren, falls andere Angaben als dokumentiert)

	Vorname:	korrekt	1		Nachname:	korrekt	1
		falsch	0			falsch	0
		weiß nicht	7			weiß nicht	7
		verweigert	7			verweigert	7
2)	Wie alt sind Si	e?		Jahr	е	korrekt	1
						falsch	0
						weiß nicht	7
						verweigert	7
Vo	llständiger Score fi	ür den Namen:	0	1	2		
	Bitte schauen S	Sie für folgende	Fragen	nicht auf	f einen Kalendei	oder eine Uhr.	
3)	Welches Datu	m haben wir he	ute?				

Tag	richtig	1	falsch	0	weiß nicht	7	verweigert	7
Monat	richtig	1	falsch	0	weiß nicht	7	verweigert	7
Jahr	richtig	1	falsch	0	weiß nicht	7	verweigert	7

4)	Welcher Wochentag ist heute?	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
5)	Welche Jahreszeit haben wir jetzt?	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
Bitte s	chauen Sie für folgende Frage nicht auf Ihr Telef	on.	
6)	Welche Telefonnummer haben Sie? –		
	(ohne Vorwahl)	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
7)	Zählen Sie bitte von 20 rückwärts bis 1	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
	2. Versuch (20,19,18,17,16,15,14,13,	richtig	1
	12,11,10,9,8,7,6,5,4,3,2,1)	falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7

8)	Jetzt werde ich Ihnen 10 Wörter vorlesen. Bitte hören Sie genau zu bis ich alle 10 Wörter
	vorgelesen habe. Nennen Sie mir danach so viele von diesen Wörtern wie möglich, egal in
	welcher Reinfolge. Ich werde die 10 Wörter nur einmal vorlesen. Es macht nichts, wenn sie
	ein Wort nicht verstehen. Versuchen Sie alles zu wiederholen was Sie gehört haben. Wenn
	Sie bereit sind, lese ich Ihnen jetzt die 10 Wörter vor.

(Die Worte in einer Geschwindigkeit von einem Wort jede zweite Sekunde)

Die Worte heißen:	Hütte	Flöte	Elefant	Brust	Seide	
	Theater	Uhr	Peitsche	Kissen	Riese	
Bitte wiederholen Sie	jetzt die Wörter	an die Sie sich	erinnern.			
(Bis zu 20 Wörter aufschaufschreiben)	hreiben, auch wen	n diese nicht au	f der Liste stehen,	Wiederholungen	ebenfalls	
1)	2)	3)		4)		
5)	6)	7)		8)		
9)	10)	11)		12)		
13)	14)	15)		16)		
17)	18)	19)		20)		
Anzahl der <u>richtig</u> wiedergegebenen Wörter:						
Unsinnige Wörter			Ja 99	Nein 00		

9) Bitte ziehen Sie von der Zahl 100 jeweils die Zahl 7 ab. Fahren Sie bitte damit fort bis ich "Stop" sage.

1)	2)	3)	4)	5)

(Bitte die exakten Antworten notieren, nicht auf Fehler hinweisen. Stop nach 5 Antworten)

10)	Was benützt man gewöhnlich, um Papier zu schneiden?	richtig	1
	(nur "Schere" akzeptieren)	falsch	C
		weiß nicht	7
		verweigert	7

11)	Wie viele Sachen sind ein Dutzend?		richtig	1
	(nur "12" akzeptieren)		falsch	0
			weiß nicht	7
			verweigert	7
12)	Wie nennt man eine stachelige Pflanze, die in d	er Wüste wächst?	richtig	1
	(nur "Kaktus" akzeptieren)		falsch	0
			weiß nicht	7
			verweigert	7
13)	Von welchem Tier stammt Wolle?		richtig	1
	(nur "Schaf" oder "Lamm" akzeptieren)		falsch	0
			weiß nicht	7
			verweigert	7
14)	Bitte sprechen Sie mir folgenden Satz nach:		richtig	1
	"Ohne Wenn und Aber!"		falsch	0
			weiß nicht	7
			verweigert	7
15)	Bitte sprechen Sie mir folgenden Satz nach:		richtig	1
	"Hallenhandballmeisterschaft"		falsch	0
			weiß nicht	7
			verweigert	7
16)	Wie heißt der jetzige Bundeskanzler?			
		Vorname:	richtig	1
			falsch	0
			weiß nicht	7
			verweigert	7

	Nachname	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
17) Wie heißt der jetzige Bundespräsident?			
	Vorname:	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
	Nachname	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
18) Klopfen Sie bitte mit den Fingern 5 mal hinte	reinander auf den		
Teil des Telefons, in den Sie hineinsprechen?			
	5 mal geklopft:	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7
	andere Zahl geklopft:	richtig	1
		falsch	0
		weiß nicht	7
		verweigert	7

Gegenteil davon. Wenn ich z.B. "heiß" sage, sollen Sie "kalt" sagen. falsch Was ist das Gegenteil von "Ost" (Nur "West" als richtig werten) verweigert 7 20) Was ist das Gegenteil von "großzügig" (Richtig ist "geizig", "knausrig", "knickig", "sparsam") falsch weiß nicht 7 verweigert 7 anderer gegenteilliger Begriff: Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter außschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls außschreiben) 1)	19	Jetzt werde ich Ihnen e	richtig	1		
(Nur "West" als richtig werten) 20) Was ist das Gegenteil von "großzügig" richtig 1 (Richtig ist "geizig", "knausrig", "knickig", "sparsam") falsch 0 weiß nicht 7 verweigert 7 anderer gegenteiliger Begriff:		Gegenteil davon. Wen	falsch	0		
20) Was ist das Gegenteil von "großzügig" richtig 1 (Richtig ist "geizig", "knausrig", "knickig", "Sparsam") falsch 0 weiß nicht 7 verweigert 7 anderer gegenteiliger Begriff:		Was ist das Gegenteil	on "Ost"		weiß nicht	7
(Richtig ist "geizig", "knausrig", "knickig", "sparsam") anderer gegenteiliger Begriff: Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1)		(Nur "West" als richtig wert		verweigert	7	
(Richtig ist "geizig", "knausrig", "knickig", "sparsam") anderer gegenteiliger Begriff: Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1)						
(Richtig ist "geizig", "knausrig", "knickig", "sparsam") anderer gegenteiliger Begriff: Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1)						
weiß nicht 7 verweigert 7 anderer gegenteiliger Begriff: Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1)	20)	Was ist das Gegenteil v	on "großzügig"		richtig	1
anderer gegenteiliger Begriff: Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1) 2) 3) 4) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte)		(Richtig ist "geizig", "knausi	rig", "knickig", "sparsam")		falsch	0
anderer gegenteiliger Begriff: Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1)					weiß nicht	7
Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher:					verweigert	7
Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher:						
Vor einigen Minuten habe ich Ihnen 10 Wörter vorgelesen. Sie sollten diese Wörter wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher:		anderer gegenteiliger	Begriff:			
wiederholen. Bitte nennen Sie mir die Wörter, an die Sie sich jetzt noch erinnern können. (Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: (maximal 50 Punkte) Nach Ausbildung Nach Ausbildung Untersucher: (maximal 50 Punkte)						
(Bis zu 20 Wörter aufschreiben, auch wenn diese nicht auf der Liste stehen, Wiederholungen ebenfalls aufschreiben) 1		Vor einigen Minuten	habe ich Ihnen 10 V	Vörter vorgelesen. Sie	sollten diese	Wörter
1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum:		wiederholen. Bitte ner	nnen Sie mir die Wörter,	an die Sie sich jetzt noc	h erinnern könn	ien.
1) 2) 3) 4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum:			nreiben, auch wenn diese i	nicht auf der Liste stehen,	Wiederholungen	ebenfalls
5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum:		aujsemeisenj				
9)		1)	2)	3)	4)	
13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte)		5)	6)	7)	8)	
Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte)		9)	10)	11)	12)	
Anzahl der richtig wiedergegebenen Wörter: Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte)		13)	14)	15)	16)	
Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte)		17)	18)	19)	20)	
Unsinnige Wörter Ja 99 Nein 00 Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte)						
Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte) Nach Ausbildung		Anzahl der richtig wieder	gegebenen Wörter:			
Vielen Dank für Ihre Teilnahme, Sie haben uns dadurch sehr geholfen. Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte) Nach Ausbildung						
Datum: Untersucher: SCORE: (maximal 50 Punkte) Nach Ausbildung		Unsinnige Wörter		Ja 99	Nein 00	
SCORE: (maximal 50 Punkte) Nach Ausbildung		Vielen Dank für Ihre Teilr	nahme, Sie haben uns dadı	urch sehr geholfen.		
SCORE: (maximal 50 Punkte) Nach Ausbildung						
Nach Ausbildung		Datum: Untersucher:				
Nach Ausbildung						
Nach Ausbildung						
		SCORE:	(maxim	ial 50 Punkte)		
		Noob Aughildura				
		Korrigierter Score				

Abbildungsverzeichnis

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Demenzursachen. Quelle: nach DEGAM-Leitlinie Nr. 12 (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM, 2008)
Abbildung 2: Alois Alzheimer und Auguste Deter (eine Aufnahme der Patientin aus der Irrenanstalt in Frankfurt am Main.) Quelle: Grafik entnommen aus http://kentpeppardphd.com/the-discovery-and-history-of-alzheimers-disease/
Abbildung 3: Zeichnung der veränderten Neurofibrillen, anhand eines Gewebeschnittes aus Gehirngewebe der verstorbenen Auguste Deter. Quelle:http://thebrain.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html. 6
Abbildung 4: Prozessierung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP). Quelle: (Querfurth and LaFerla, 2010)
Abbildung 5: Taustruktur und -funktion. Quelle: (Querfurth and LaFerla, 2010)
Abbildung 6: Die entzündliche Reaktion als Indikator und Modulator des degenerativen Prozesses. Quelle: (Wyss-Coray and Mucke, 2002)
Abbildung 7: Komponenten der entzündlichen Reaktion bei der Degeneration des Zentralen Nervensystems (ZNS). Quelle: (Skaper, 2007)
Abbildung 8: Modifizierte Amyloid-Kaskaden-Hypothese. Quelle: (Blennow et al., 2006) 14
Abbildung 9: Schematische Darstellung der vermuteten wichtigsten Pfade, die Depression als Risikofaktor mit dem Beginn der Demenz verbinden. Quelle: (Byers and Yaffe, 2011)
Abbildung 10: Potentielle Mechanismen der posttraumatischen Beta-Amyloid-Bildung und des Beta-Amyloid-Abbaus. Quelle: (Johnson et al., 2010)
Abbildung 11: Mögliche biologische Pfade, die Hypertonie im mittleren Alter und Hypotonie im hohen Alter mit AD und Demenz verbinden. Quelle: (Qiu et al., 2005)
Abbildung 12:Schematische Darstellung zu den komplexen Beziehungen zwischen Herzinsuffizienz und AD. Quelle: (Cermakova et al., 2015)
Abbildung 13: Mögliche pathophysiologische Mechanismen in Zusammenhang mit Diabetes und Veränderungen im Gehirn und Demenz. Quelle: (Biessels et al., 2006)
Abbildung 14: Schematische Darstellung der Stichprobenbereinigung und der jeweils angewandten statistischen Analysen
Abbildung 15: Altersverteilung der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=955)
Abbildung 16: Verteilung des MMST-Scores bei den AD-Patienten der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=955)
Abbildung 17: Altersverteilung der bereinigten Stichprobe (n=638)
Abbildung 18: Verteilung der MMST-Scores bei den an AD erkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=638)
Abbildung 19: Verteilung für den berichteten "Beginn der Fehlleistungen im Alltag" bei den an ADerkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=638)
Abbildung 20: Verteilung des "Beginns der ersten depressiven Episode" in der bereinigten Stichprobe (n=638).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 21: Altersverteilung der bereinigten Stichprobe (n=456)
Abbildung 22: Verteilung des MMST-Scores der an AD erkrankten Geschwister in der bereinigten Stichprobe (n=456)
Abbildung 23: Verteilung für den "Beginn von Fehlleistungen im Alltag" bei den an AD erkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=456)
Abbildung 24: Verteilung des "Beginns der ersten depressiven Episode" in der bereinigten Stichprobe (n=456)
Abbildung 25: Altersverteilung innerhalb der weiblichen Geschwister- Stichprobe n=169 60
Abbildung 26: Verteilung des MMST-Score der an AD erkrankten weiblichen Geschwister innerhalb der Stichprobe n=169
Abbildung 27: Verteilung für den "Beginn von Fehlleistungen im Alltag" bei den an AD erkrankten Geschwistern in der bereinigten Stichprobe (n=169)
Abbildung 28: Verteilung des "Beginns der ersten depressiven Episode" in der bereinigten Stichprobe (n=169)
Abbildung 29: grafische Übersicht der Odds Ratios einschließlich zugehöriger Konfidenzintervalle der Risikofaktoren (RF). Bei der stetigen Variablen Alter ist die jährliche Zunahme des Risikos angegeben
Abbildung 30: grafische Übersicht der Odds Ratios einschließlich der Konfidenzintervalle (CI) der APOE-Genotypen (relativ zum Referenztyp APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$)
Abbildung 31: grafische Übersicht des Odds Ratios einschließlich des dazugehörigen Konfidenzintervalls (CI) der Variablen postmenopausale Hormonbehandlung
Abbildung 32: Grafische Übersicht der Odds Ratios einschließlich der dazugehörigen Konfidenzintervalle (CI) der signifikanten Risikofaktoren der multivariaten Analyse. Bei der stetigen Variablen Alter ist die jährliche Zunahme des Risikos angegeben. 67
Abbildung 33: Vergleich des "Alkoholkonsums" und der "Wohnsituation" in der bereinigten Stichprobe (n=456)

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Inzidenzrate für AD in verschiedenen Altersgruppen und nach Geschlecht geteilt. Quelle: nach (Vina and Lloret, 2010)
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der demografischen Daten "Geschlecht", "Familienstand", "Wohnsituation" und "Schulabschluss" in der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=955) 50
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der demografischen Daten "Geschlecht", "Familienstand", "Wohnsituation" und "Schulabschluss" in der Gesamtstichprobe der Geschwister (n=638)
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Risikofaktoren in der bereinigten Stichprobe (n=638).
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung des APOE-Genotyps (n= 638)
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilungen der demografischen Variablen "Geschlecht", "Familienstand", "Wohnsituation" und "Schulabschluss" der bereinigten Stichprobe (n=456)
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Risikofaktoren (RF) (inklusive kumulierter Risikofaktoren) in der bereinigten Stichprobe (n=456)
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der demografischen Variablen "Wohnsituation", "Familienstand" und "Schulabschluss" innerhalb der weiblichen Geschwister Stichprobe n=169
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der Risikofaktoren (RF) (inklusive kumulierter Risikofaktoren und Hormonbehandlung) in der weiblichen Stichprobe (n=169)
Tabelle 10: Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die univariate konditionell logistische Regression (n=638)
Tabelle 11: Schätzung der Odds Ratios der APOE-Genotypen durch die univariate konditionell logistische Regression mit sechs Faktorstufen(n=638)
Tabelle 12: Schätzung der Odds Ratios der Variablen postmenopausalen Hormonbehandlung bei Frauen durch die univariate konditionell logistische Regression
Tabelle 13: Schätzung der Odds Ratios der Risikofaktoren durch die multivariate logistische Regression (n=456)
Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse von Farrer et al. (1997) mit der vorliegenden Studie