

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Medizinisches PräventionsCentrum Hamburg (MPCH)

(Direktor: Prof. Dr. med. Christoph M. Bamberger)

Alzheimer-Risikodiagnostik auf der Basis hirnvolumetrischer Untersuchungen – Korrelation mit bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre und dementielle Erkrankungen Eine retrospektive Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Anne Horstmann
aus Heide

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.01.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. C. M. Bamberger

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. A. Block

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Demenzen	7
1.2 Alzheimer-Demenz	8
1.2.1 Epidemiologie und Klassifikation	8
1.2.2 Neuropathologie, Neurotransmission und Neuroanatomie	10
1.2.3 Klinik und Verlauf der Alzheimer-Demenz	13
1.2.4 Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz	15
1.2.5 Bildgebende Verfahren	25
1.2.6 Neurologische funktionelle Testungen	26
1.3 Arbeitshypothese, Fragestellung, Ziele	27
2. Patienten, Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign und Patienten	29
2.2 Magnetresonanztomographie	29
2.2.1 Technische Grundlagen	30
2.2.2 MRT-Befunde und Einteilung	32
2.3 BrainCheck	33
2.3.1 Bildverarbeitung und Kontrollkollektiv	33
2.3.2 Voxelbasierte Volumetrie und Morphometrie	34
2.3.3 Befundeinteilung	34
2.4 Neurologische Screening-Instrumente	38
2.4.1 DemTect	38
2.4.2 Uhrentest	40
2.5 Klinische Parameter	41
2.5.1 Anamnestische Angaben	41
2.5.2 Labordiagnostik	44
2.5.3 Körperliche Untersuchungsbefunde	45
2.6 Verlaufskontrollen	46
2.7 Dokumentation und Archivierung	46
2.8 Auswertung	47
2.8.1 Datenbank und Statistik	48
2.8.2 Filter für Erstuntersuchungen	48

2.8.3 Kovariate.....	48
3. Ergebnisse	49
3.1 Deskriptive Statistiken	49
3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Kollektivs	49
3.1.2 Befunde aus der Bildgebung (MRT und BrainCheck)	49
3.1.3 Befunde neurologischer Screening-Verfahren (DemTect, Uhrentest)..	51
3.1.4 Befunde klinischer Parameter	55
3.2 Kovarianzanalysen	59
3.2.1 Hypertonie	59
3.2.2 Diabetes mellitus	59
3.2.3 Nikotin-Anamnese	60
3.2.4 Nüchternblutzucker	61
3.2.5 Cholesterin-Parameter	61
3.2.6 Körpergewicht, Body-Mass-Index	63
3.2.7 Arteriosklerose der hirnersorgenden GefäÙe	63
3.3 Kovarianzanalysen ohne Signifikanzen	65
3.4 Beobachtung der Verlaufskontrollen	66
4. Diskussion	68
4.1 Volumetrie und funktionelle Testung	69
4.2 Klinische Parameter in Korrelation zur Volumetrie und/ oder kognitiven Funktionen	71
4.2.1 Hypertonie	72
4.2.2 Diabetes mellitus und Nüchternblutzucker	73
4.2.3 Nikotin-Anamnese	74
4.2.4 Cholesterin-Parameter	76
4.2.5 Körpergewicht, Body-Mass-Index	78
4.2.6 Arteriosklerose der hirnersorgenden GefäÙe	79
4.3 Ergebnisse ohne Signifikanz	81
4.4 Verlaufskontrollen	81
4.5 Feedback von Patienten mit auffälligem BrainCheck	82
5. Zusammenfassung	84
6. Anhang	85
6.1 Ergebnistabellen	85

6.2 Vorlage und Auswertungsschema DemTect und Uhrentest.....	94
6.2.1 DemTect (A-Version)	94
6.2.2 Uhrentest	97
7. Abkürzungsverzeichnis	98
8. Literaturverzeichnis	100
9. Danksagung.....	111
10. Lebenslauf	112
11. Eidesstattliche Versicherung	113

Für meine Eltern

1. Einleitung

1.1 Demenzen

Weltweit waren im Jahr 2011 schätzungsweise 35,6 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen. Noch gravierender sind die Zahlen, die annähernd von einer Verdopplung der Demenzerkrankungen alle 20 Jahre mit prognostizierten 65,7 Millionen Erkrankten in 2030 und 115,4 Millionen in 2050 ausgehen (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). In Deutschland leben aktuell mehr als 1,4 Millionen Demenzerkrankte mit fast 300.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Bickel 2012). Laut Statistischem Bundesamt sind über 70 % der Neuerkrankten Frauen, was auf die höhere Lebenserwartung des weiblichen Geschlechts zurückzuführen ist. In der folgenden Grafik wird das Verhältnis von Frauen und Männern bei den Demenz-Neuerkrankungen dargestellt.

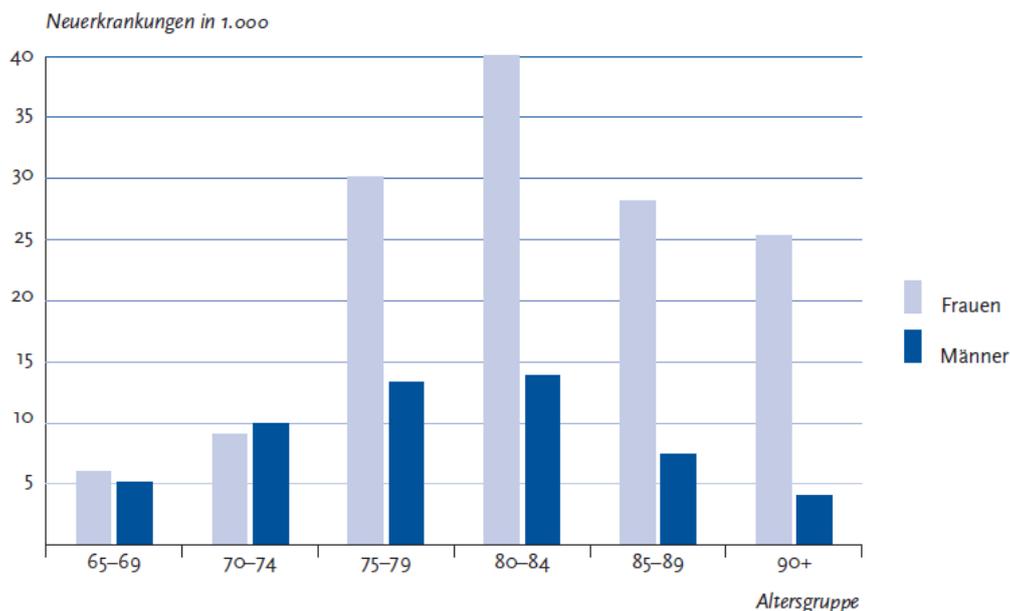


Abbildung 1: Schätzungen der jährlichen Anzahl von Neuerkrankungen an Demenz nach Alter und Geschlecht. Quelle: Destatis, DZA, RKI (2009) Gesundheit und Krankheit im Alter.

Eine deutliche Zunahme der Erkrankungsfälle zeigt sich mit steigendem Alter und beträgt bei den 65- bis 69-Jährigen etwa 1,5 %. Es wird von einer Verdopp-

lung der Häufigkeit alle 5 Jahre auf über 30 % bei 90-Jährigen und Älteren ausgegangen (Destatits, DZA, RKI 2009).

Der AWMF-Leitlinie Demenzen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zufolge sind „Demenzerkrankungen definiert durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und der Alltagskompetenzen“ (DGPPN und DGN 2009). Eine Unterteilung erfolgt nach ätiologischen Aspekten: Hirnatrophische Prozesse mit der Demenz vom Alzheimer-Typ und der Pick-Krankheit, Vaskuläre Demenz, Systemerkrankungen des ZNS, wie beispielsweise bei Morbus Parkinson oder der Lewy-Körperchen-Krankheit und einer infektiösen Genese wie bei der Creutzfeld-Jacob-Krankheit oder einer HIV-Infektion. Kennzeichnend sind Gedächtnisstörungen, progrediente Abnahme intellektueller Fähigkeiten und Konzentrationsstörungen. Demenzerkrankte weisen weiterhin Defizite auf hinsichtlich zeitlicher und räumlicher Orientierung sowie zahlreiche neurologische Symptome wie beispielsweise Aphasie, Agnosie und Apraxie. Möglicherweise auftretende Persönlichkeitsveränderungen können mit dem Verlust sozialer und beruflicher Kompetenzen einhergehen. In fortgeschrittenen Stadien treten extrapyramidal-motorische Symptome, starker körperlicher Abbau mit Todesfolge durch Organkomplikationen auf (Gleixner et al. 2009, S. 337-341). Nicht verwunderlich ist daher die Tatsache, dass Demenzen der wichtigste Grund für eine Unterbringung in einem Pflegeheim sind (Destatits, DZA, RKI 2009). Schätzungsweise über 5,6 Milliarden Euro werden jährlich in Deutschland für die Behandlung von Demenzerkrankungen ausgegeben (DGPPN und DGN 2009).

1.2 Alzheimer-Demenz

1.2.1 Epidemiologie und Klassifikation

Der Morbus Alzheimer ist in etwa in zwei Dritteln der Fälle ursächlich für eine Demenz und damit die häufigste Form (Bickel 2012). Unter diesem Begriff werden sowohl die senile (älter als 65 Jahre), als auch die präsenile (Erkrankungsbeginn um das 40. Lebensjahr) Form verstanden, bei denen neurodegenerative Prozesse zu einer Hirnatrophie (Hirngewicht unter 1000 g, vgl. Thomas 2006,

S. 38) führen. Namensgeber dieser Demenz ist Alois Alzheimer, der die Erkrankung erstmalig im Jahr 1906 beschrieb (Alzheimer 1911). In der in Deutschland üblichen Diagnoseklassifikation, der ICD 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10) von der WHO (World Health Organization), wird die Demenz bei der Alzheimer-Krankheit mit F00* oder Alzheimer-Krankheit G30+ kodiert, differenziert nach Erkrankungszeitpunkt (früher oder später Beginn), atypischer oder gemischter Form oder Alzheimer-Demenz nicht näher bezeichnet. Der ICD 10 nach handelt es sich bei der AD um „eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen“ (Dilling und Schulte-Markwort 2011, S. 75-76). Des Weiteren existieren andere Klassifikationssysteme wie das DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Klassifikationssystem der American Psychiatric Association) sowie die Konsensuskriterien für eine wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer-Demenz des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und der Alzheimer's Disease and related Disorders Association, die so genannten NINCDS-ADRDA-Kriterien aus dem Jahr 1984 (McKhann et al. 2011). In einer Arbeit von Sperling et al. werden die frühen Stadien der Alzheimer-Demenz neu definiert. Sie schlugen vor, aufgrund der langen Latenzzeit präsymptomatische AD-Patienten von klinisch symptomatischen zu differenzieren (Sperling et al. 2011).

1.2.2 Neuropathologie, Neurotransmission und Neuroanatomie

1.2.2.1 Neuropathologie und Neurotransmission

Die Alzheimer-Demenz ist eine Systemerkrankung des Gehirns. Histopathologisch kennzeichnend sind Amyloidablagerungen (neuritische Plaques), Neurofibrillenbündel (Tau-Protein, NFT neurofibrilläre Tangles), aktivierte Mikroglia, eine Amyloidangiopathie sowie Synapsen- und Nervenzellverlust (Wallesch und Förstl 2005, S. 153).

Bei den neuritischen (senilen) Plaques handelt es sich um extrazelluläre Aggregate mit Beta-Amyloid-Proteinen (A β 40/ A β 42) als zentralem Bestandteil, die durch Proteolyse des Vorläuferproteins APP (Amyloid-Precursor-Protein auf Chromosom 21) entstehen. Die Plaques werden von aktivierten Mikrogliazellen umgeben, die entzündliche Stoffe sezernieren und vermutlich ursächlich für den Neuronenuntergang sind. Abnorme oder hyperphosphorylierte Tau-Proteine lagern sich als fibrilläre Strukturen innerhalb der Neuronen (Perikaryen und Dendriten) ab und führen zu einer neuronalen Funktionsstörung der Stabilisierungs- und Transportprozesse. Das Tau-Protein hat ursprünglich eine zellstützende Funktion, indem es mit Mikrotubuli (Teil des Zytoskeletts) interagiert (Rassow et al. 2008, S. 790-791). Ein weiteres Merkmal für AD-typische Befunde ist die zerebrale Amyloidangiopathie bei der besonders entlang von leptomeningealer und kortikaler kleiner Arterien und Arteriolen sich Amyloidproteine in der Media und Adventitia anlagern und zu degenerativen Veränderungen der Gefäße wie Nekrosen und Gefäßverschlüssen durch Störungen der Mikrozirkulation führen können (Block 2011). Einen starken Neuronenuntergang verzeichnet eine Gruppe von Kernen im Frontallappen, den so genannten basalen Vorderhirnstrukturen. Prominent ist der Nucleus basalis (Meynert), der bis zu 90 % acetylcholinerge Neuronen enthält und afferent mit dem limbischen System und efferent mit zahlreichen Strukturen des Neocortex verbunden ist. In seiner Funktion trägt er zu Lernprozessen bei (Trepel 2009, S. 232). Weiterhin degeneriert der Locus coeruleus mit seinen noradrenergen Zellgruppen. Er ist Teil der Formatio reticularis und am Schlaf-Wach-Rhythmus sowie an Stressreaktionen beteiligt. Ebenfalls anteilig am Schlaf-Wach-

Rhythmus sind die Raphe-Kerne, gelegen in der medianen Zone der Formatio reticularis, die mit serotonergen Neurotransmittern unter anderem in das limbische System projizieren und eine große Rolle bei der Emotionalität spielen (Trepel 2009, S. 159-160).

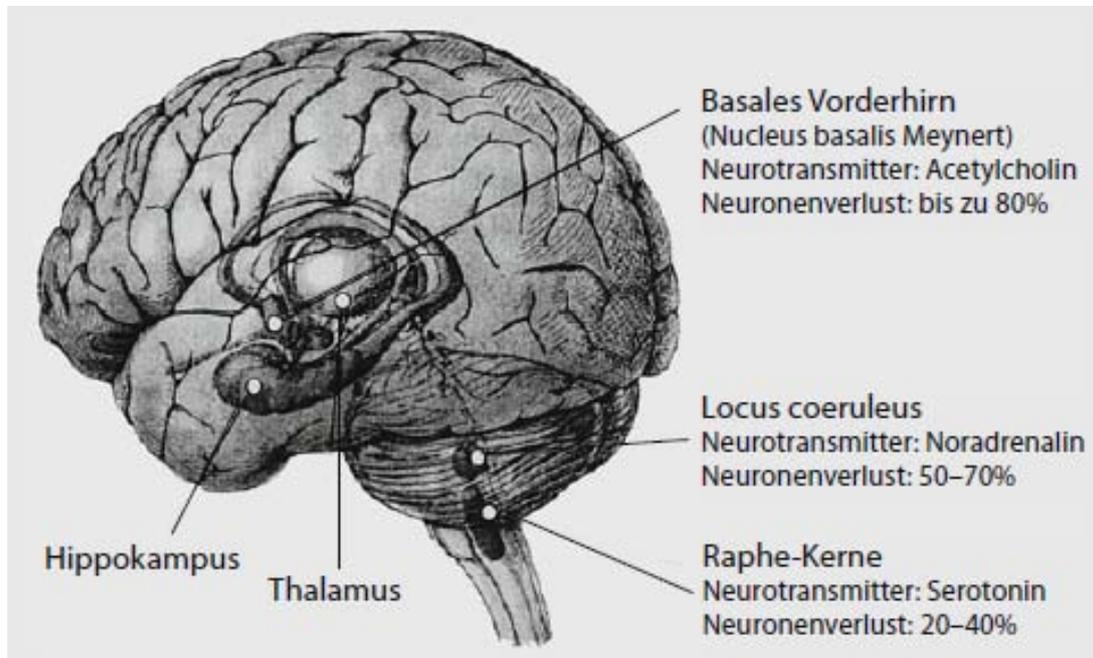


Abbildung 2: Lokalisation der betroffenen Kernareale. Quelle: Förstl H (2011) Demenzen in Theorie und Praxis. 3. Auflage, S. 64.

1.2.2.2 Neuroanatomie

Bei der Alzheimer-Demenz manifestiert sich eine „innere und äußere Hirnatrophie“ (Wallesch und Förstl 2005, S. 45) mit einer mediotemporalen Betonung. Weiterhin typische Veränderungen sind die über das Altersmaß hinausgehende Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume, Erweiterungen der perimesencephalen Zisternen, der choroidalen Fissur, der Sylvie-Furche und der Inselzisterne. Des Weiteren wurden verbreiterte und vertiefte Furchen, insbesondere temporal, frontal und parietal beobachtet (Uhlenbrock und Forsting 2011, S. 315).

Die folgende Abbildung zeigt transversale Hirnquerschnitte eines gesunden Gehirns im Vergleich zu einem pathologischen mit Alzheimer-Muster:

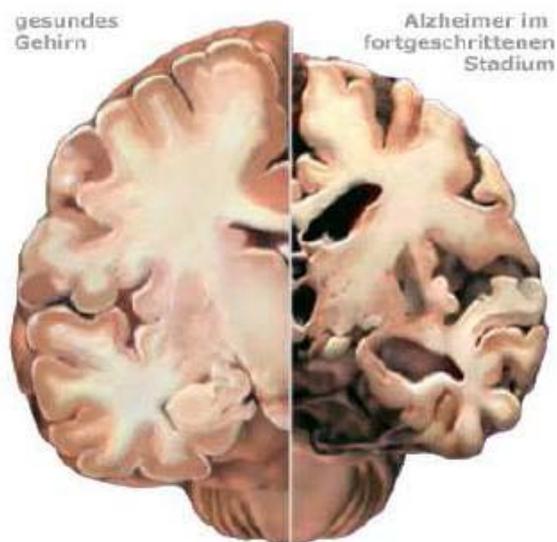


Abbildung 3: Coronarschnitt durch ein gesundes und pathologisches Gehirn. Quelle: Forschungsstiftung Mobilkommunikation.

Die Alzheimer-Demenz ist gekennzeichnet durch ein typisches Verteilungsmuster bezogen auf neurofibrillären Veränderungen. Braak und Braak beschrieben diesen progredienten destruierenden Verlauf, eingeteilt in sechs Stadien. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten erster NFT und dem Endstadium der AD erstreckt sich über Jahrzehnte und verläuft entgegengesetzt zur Myelinisierung.

Ausbreitung der AD über das Gehirn nach Braak und Braak

- Stadium I bis II (transentorhinale Stadien): Auftreten erster kortikaler NFT im Randbereich transentorhinaler Rinde ohne klinische Symptome
- Stadium III bis IV (limbische Stadien): Betroffen sind vorderer und medialer Temporallappen mit entorhinaler Rinde, Hippocampus und Amygdala mit ersten klinischen Symptomen (klinische Initialphase)
- Stadium V bis VI (neokortikale Stadien): Auftreten der NFT in nahezu allen Teilbereichen der Hirnrinde, klinisches Vollbild der Alzheimer-Demenz

(vgl. Beyreuther et al. 2002, S. 125-126).

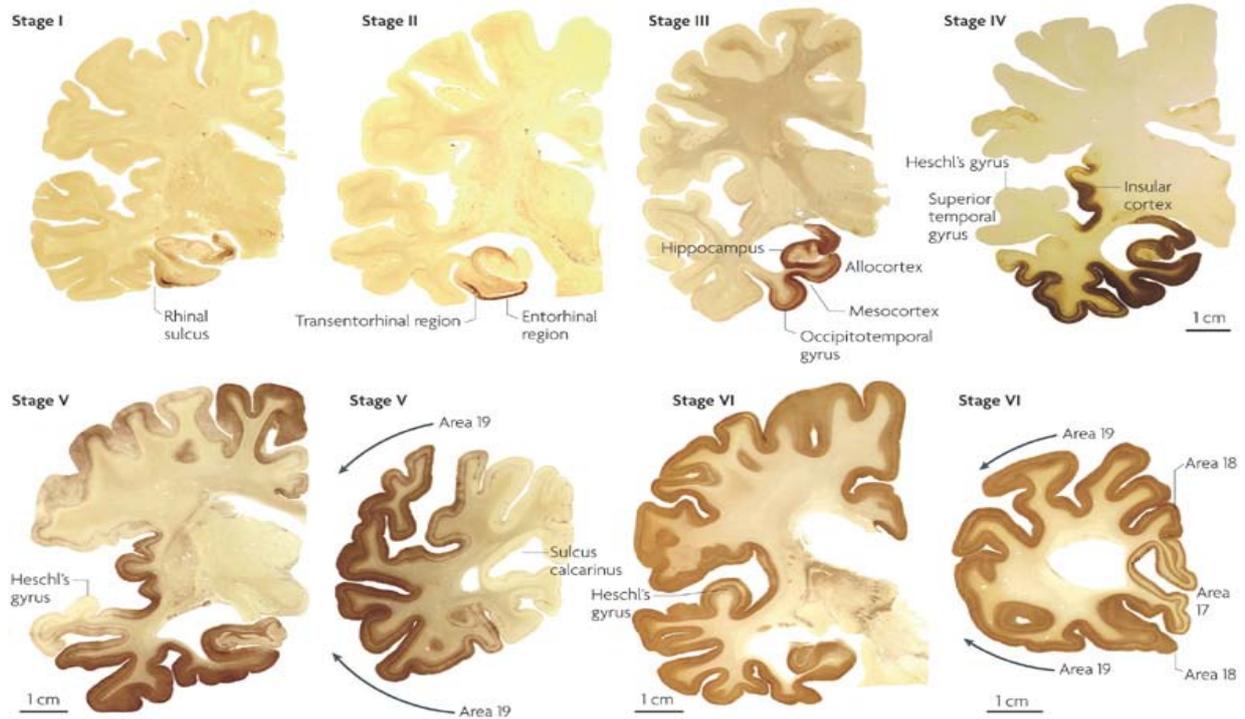


Abbildung 4: Die sechs Stadien des AD-Krankheitsverlaufs nach Braak und Braak. Quelle: Kretzschmar 2009.

1.2.3 Klinik und Verlauf der Alzheimer-Demenz

In den beschriebenen Braak-Stadien (s. o.) wird die lange Latenzzeit der Alzheimer-Demenz deutlich. Aus diesem Grund kann vor dem Auftreten der Demenzphase von einer klinisch stummen Phase gefolgt von einer Prädemenzphase (MCI, Mild Cognitive Impairment) gesprochen werden. Die Unterteilung der folgenden Demenzphasen erfolgt in frühes, mittleres und spätes Stadium. Jedes Stadium der drei Demenzphasen dauert näherungsweise drei Jahre an.

Frühes Demenzstadium: Kennzeichnend sind eine Lernschwäche sowie progredientes Vergessen von Namen oder Gesprächsinhalten. Bereits abgespeicherte alte Erinnerungen sind bis auf den Verlust von Details erhalten. Die Alltagskompetenz ist regelmäßig gemindert und die Ausführung komplexer Aufgaben nimmt ab. Mittels neurologischer Screening-Instrumente können Defizite des abstrakten Denkens objektiviert werden (z. B. Uhrentest). Auch können erste Benennstörungen auftreten, die aber von einer noch flüssigen Sprachproduktion maskiert werden und deshalb nicht sonderlich auffallen. Die

Krankheitseinsicht ist in dieser Phase vorhanden oder nur leicht beeinträchtigt. Depressive Verstimmungen stehen im Vordergrund und können mit einem sozialen Rückzug einhergehen. Bei einer körperlichen Untersuchung sind körperliche neurologische Defizite nicht zu beobachten.

Mittleres Demenzstadium: In dieser Phase treten nun auch Defizite des Alltagsgedächtnisses auf, die Erkrankten führen kein Leben in der Gegenwart und haben starke Konzentrationsschwierigkeiten. Ein logisches Denken sowie planerisches Handeln und Organisationsfähigkeit sind stark beeinträchtigt. Sprachstörungen, am ehesten sensorisch, sind subjektiv und objektiv zu bemerken. Mit Wortumschreibungen wird versucht, das Defizit zu umgehen. Kennzeichnend ist weiterhin eine Apraxie, erst ideatorisch, später auch motorisch. Beeinträchtigend ist ebenfalls eine Agnosie bei zerebralen Sehstörungen, die mittels Benennung von Gegenständen eruiert werden kann. Sie führt dazu, dass zuvor bekannte Personen nicht wiedererkannt werden und Erkrankte sich in einer neuen Umgebung und später auch in der vertrauten Wohnung nicht mehr zurechtfinden. Mit der Konsequenz, dass ein Leben alleine nicht möglich ist und eine Heimunterbringung angedacht werden muss. Aggressives Verhalten und ziellose Unruhe bei abnehmender Krankheitseinsicht sind in dieser Phase typisch. Körperliche Symptome werden deutlich bei einem unsicheren Gangbild und eingeschränkter Blasenkontrollfunktion, hierbei muss aber eine echte Inkontinenz vom Unvermögen der schnellen Umsetzung bei Harndrang differenziert werden.

Spätes Demenzstadium: In der letzten Phase der Alzheimer-Demenz ist die kognitive Funktion weitestgehend erloschen. Nur wenige Wörter oder kurze, einfache Sätze können produziert werden. Der Tag-Nacht-Rhythmus ist aufgehoben. Die Alltagskompetenz ist komplett verloren gegangen und die Patienten sind stark pflegebedürftig oder sogar bettlägerig bei aufgehobener Krankheitseinsicht. Mit der Immobilisation einhergehend sind Dekubiti und Beugekontrakturen. Harn- und Stuhlinkontinenz sowie dysphagische Störungen manifestieren sich als körperliche Symptome. Die häufigste Todesursache ist eine Bronchopneumonie (vgl. Beyreuther et al. 2002, S. 168-174).

1.2.4 Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von Risikofaktoren auf die Alzheimer-Demenz untersucht, durchgeführt mit dem Ziel, präventive Ansätze zu erkennen. Zu differenzieren sind unbeeinflussbare Parameter, wie der Hauptrisikofaktor Alter (Williams et al. 2010), und beeinflussbare Lifestyle-Faktoren. Häufig wird bei der Datenerhebung unterschieden zwischen dem mittleren bzw. späteren Lebensabschnitt sowie der Angabe isoliert betrachteter Faktoren, die sich wechselseitig beeinflussen können (Luchsinger et al. 2005). Tolppanen et al. schlugen in einem kürzlich veröffentlichten Review vor, dass die Alzheimer-Demenz aufgrund der gemeinsamen Risikofaktorprofile als eine vaskuläre Erkrankung mit neurodegenerativen Folgen betrachtet werden könne (Tolppanen et al. 2012). Im folgenden Abschnitt werden nach derzeitigem Stand bekannte Risikofaktoren beleuchtet, die unter anderem in dieser Arbeit als Variablen für die statistische Analyse verwendet wurden.

1.2.4.1 Hypertonie

Die Definition einer Hypertonie ist ein erhöhter Blutdruck mit einem systolischen Wert von ≥ 140 mmHg und/ oder einem diastolischen Wert von ≥ 90 mmHg. Der kürzlich veröffentlichten Leitlinie der European Society of Cardiology und European Society of Hypertension wurde die seit 2007 unveränderte Klassifikation der arteriellen Hypertonie entnommen (Mancia et al. 2013).

Tabelle 1: Einteilung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte.

Kategorie	systolisch (mmHg)		diastolisch (mmHg)
optimal	< 120	und	< 80
normal	120-129	und/ oder	80-84
hoch-normal	130-139	und/ oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/ oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/ oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/ oder	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Berechnungen von Barnes und Yaffe zufolge sind über 5 % (1,7 Millionen) der Alzheimer-Demenzen weltweit möglicherweise auf einen Hypertonus im mittleren Lebensalter zurückzuführen (Barnes und Yaffe 2011). In einer populationsbasierten Langzeitstudie (im Durchschnitt 21 Jahre) von Kivipelto et al. wurde ein signifikant höheres Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung beobachtet bei einem vorliegenden systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg, gemessen im mittleren Lebensabschnitt (OR 2,3 (95 % CI 1,0-5,5)). Den diastolischen Blutdruck betreffend konnte keine Assoziation gefunden werden (Kivipelto et al. 2001). Launer et. al konnten anhand einer Studie, die sich über fast 3 Dekaden erstreckte (Honolulu-Asia Aging Study 1991-1993, Folgestudie des Honolulu Heart Programm 1965-1971) ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und der Alzheimer-Demenz beobachten. In der Studie wurden Männer japanisch-amerikanischer Herkunft untersucht, die bisher keine blutdrucksenkende Medikation erhalten hatten. Als Ergebnis wurden folgende Odds Ratios beschrieben: Bei einem systolischen Blutdruck von ≥ 160 mmHg wurde ein OR 4,8 (95 % CI 2,0-11,0) im Vergleich zu Probanden, deren Werte bei 110-139 mmHg lagen, beobachtet. Bei der Betrachtung des diastolischen Blutdruckes lagen die Odds Ratios für den Bereich von 90-94 mmHg bei 3,8 (95 % CI 1,6-8,7) und höheren Werten ≥ 95 mmHg bei 4,3 (95 % CI 1,7-10,8) gegenüber Probanden mit 80-89 mmHg (Launer et al. 2000).

1.2.4.2 Diabetes mellitus

Hierbei handelt es sich um eine chronische Stoffwechselerkrankung, die unterteilt wird in Typ 1, Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen mit einem absoluten Insulinmangel und Typ 2, insulinresistente Zellen mit einem relativen Insulinmangel (Herold 2010, S. 686). Diese Erkrankung gilt als einer der stärksten Risikofaktoren für die Alzheimer-Demenz (Luchsinger et al. 2005) und führt im Verlauf zu arteriosklerotischen Komplikationen (Mikro-, Makroangiopathie). In einer Publikation von Barnes und Yaffe wurde für das Jahr 2010 eine weltweite Prävalenz für Diabetes mellitus mit 6,4 % (285 Millionen Erwachsene) angegeben, mit einer prognostizierten Zunahme auf 7,7 % (439 Millionen Erwachsene) bis zum Jahr 2030. Das populationsattributable Risiko (PAR) für Diabetes betrug etwa 2 % (826.000 Fälle von Alzheimer und Diabetes). Sie schätzten, dass eine Verringerung der Diabetes-Prävalenz um 10 % möglicherweise ca. 81.000 Fälle von Alzheimer-Demenz verhindern könnte, eine Verringerung um ein Viertel sogar 203.000 Erkrankungen weltweit (Barnes und Yaffe 2011).

1.2.4.3 Nikotin

Als ein weiterer Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz gilt der Nikotinkonsum. Die WHO beziffert das relative Risiko mit 1,59 (95 % CI 1,15-2,20) sowie einem PAR 13,9% (95 % CI 3,9-24,7) (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012), während Williams et al. ein RR mit 1,79 (95 % CI 1,43-2,23) (Williams et al. 2010) angeben. Mit dem Kollektiv der Rotterdam-Studie, einer prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie, untersuchten Reitz et al. die Beziehung zwischen Rauchen und dem Auftreten von Demenzen und Alzheimer-Demenzen mit Teilnehmern ≥ 55 Jahren. Hierbei beobachteten sie ein Hazard Ratio (HR) von 1,56 (96%CI 1,21-2,02) für Raucher bei Studienbeginn und AD (Zeitraum 7,1 Jahre) (Reitz et al. 2007).

In einer weiteren Studie mit über 21.000 Teilnehmern, davon 1136 AD-Erkrankten, wurde das Risiko mit Angabe der Anzahl von täglich gerauchten Zigaretten ermittelt. Die Wahrscheinlichkeiten für das Erkrankungsrisiko wurden

im mittleren Lebensalter bestimmt, dargestellt als HR für > 2 Packungen/d 2,57 (95 % CI 1,63-4,03), 1-2 Packungen/d 1,18 (95 % CI 0,92-1,52) und 0,5-1 Packung/d 1,11 (95 % CI 0,90-1,36). Bei ehemaligen Rauchern sowie Studienteilnehmern, die weniger als eine halbe Packung pro Tag rauchten, konnte keine Assoziation nachgewiesen werden. Die Autoren schlossen aus ihren Beobachtungen, dass starkes Rauchen im mittleren Lebensabschnitt mit einer Risikoerhöhung von über 100 % für Demenzen sowie den Subtypen Alzheimer- und vaskulärer Demenz etwa 20 Jahre später einhergeht (Rusanen et al. 2011).

1.2.4.4 Familienanamnese

Wie das Alter ist auch die Genetik ein nicht beeinflussbarer Parameter und beide zählen bekanntermaßen zu den stärksten Risikofaktoren für die Alzheimer-Demenz. Bendlin et al. fanden heraus, dass Kinder erkrankter Eltern ein 6-fach höheres Risiko für die Erkrankung besitzen im Gegensatz zu denen, die eine negative Familienanamnese aufweisen (Bendlin et al. 2010). Williams et al. bestätigten einen Zusammenhang und gaben einen OR von 3,68 (95 % CI 3,3-4,1) an für Träger des Apolipoprotein-E4-Allels (Williams et al. 2010). Für die Formen der familiären und sporadischen Demenz, in der Literatur auch beschrieben als EOAD (Early-Onset Alzheimer Disease) und LOAD (Late-Onset Alzheimer Disease), wurden unterschiedliche Ursachen bezüglich der Genetik erforscht. Bei der sporadischen Form kann das Apolipoprotein-E4-Allel, lokalisiert auf dem Chromosom 19, ursächlich sein. Zu differenzieren ist hierbei das Vorhandensein der heterozygoten Form (3-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko) sowie der homozygoten Variante (10-faches Risiko) (Förstl 2011, S. 57). Das Allel wird auch in einem Zusammenhang gebracht mit erhöhten Gesamt-Cholesterin-Werten sowie mit einem erhöhten Risiko für arteriosklerotische Veränderungen (Breteler 2000). Bei der familiären AD wurden Einzelmutationen in den Genen des Amyloid-Precursor-Proteins (Chromosom 21), dem Präsenilin-Gen 1 (Chromosom 14) und 2 (Chromosom 1), beobachtet, diese sind in 5 bis 10 % der Alzheimer-Fälle ursächlich (Bendlin et al. 2010).

1.2.4.5 Gedächtnisbeeinträchtigung

Gedächtnisstörungen sind Hauptmerkmale der Alzheimer-Demenz und zugleich ein Risikofaktor vor Manifestation der Erkrankung. Petersen et al. etablierten den Begriff der Mild Cognitive Impairment (MCI) (Petersen et al. 1997), der im deutschen Sprachgebrauch mit leichter kognitiver Beeinträchtigung zu übersetzen ist. Eine einheitliche Definition existiert bisher nicht. Es besteht aber ein Konsens, dass es sich hierbei um ein Syndrom zwischen der altersgemäßen kognitiven Leistung und einer manifesten Demenz handelt. In der ICD 10 (F06.7) der WHO sind folgende Hauptmerkmale aufgeführt: „Klagen über Gedächtnisstörung, Vergesslichkeit, Lern- oder Konzentrationsschwierigkeiten, also eine zunehmende Beeinträchtigung kognitiver Funktionen. Objektive Testuntersuchungen zeigen gewöhnlich normwertige Werte. Keines der Symptome ist so schwerwiegend, dass die Diagnose Demenz, organisches amnestisches Syndrom oder Delir gestellt werden kann“ (Dilling und Schulte-Markwort 2011, S. 99-100). Nicht jeder Patient mit MCI erkrankt zwangsläufig an einer AD oder einer anderen Demenz-Form. So wiesen beispielsweise in einer Studie von Larrieu et al. > 40 % der Patienten mit einer MCI innerhalb von 2-3 Jahren eine Rückbildung ihrer Symptome auf (Larrieu et al. 2002). Die Anzahl von Konversionsraten zwischen MCI und der Alzheimer-Demenz bzw. Demenzen als Oberbegriff sind je nach Kollektiv, Setting und MCI-Definition schwankend und beziehen sich auf unterschiedliche Zeiträume. In einer Meta-Analyse von Mitchell und Shiri-Feshki wurden die jährlichen Konversionsraten (ACR, annual conversion rate) für Alzheimer-Demenzen mit 8,1 % (95 % CI 6,3-10,0) für Studien in spezialisierten Zentren sowie 6,8 % (95 % CI 1,9-14,5) für Alzheimerbetroffene in Populationsstudien angegeben. Sie folgerten, dass die ACR schätzungsweise 5-10 % beträgt und dass MCI-Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von 10 Jahren keinen Progress aufwiesen, auch nicht in ein Demenzstadium konvertierten (Mitchell und Shiri-Feshki 2009). An anderer Stelle werden jährliche Konversionsraten für die AD von 6 und 25 % angegeben (Brainin und Matz 2007). Trotz beobachteter Reversibilitäten gilt die MCI jedoch als ein Risikofaktor für Alzheimer-Demenz, insbesondere beim Auftreten von AD-typischen Surrogatparametern (β -Amyloid, Tau-Protein) und/ oder neuro-

degenerativen Veränderungen wie beispielsweise einer Hippocampusatrophie (DGPPN und DGN 2009).

1.2.4.6 Depression

Für die Definition einer depressiven Episode wird laut ICD 10 (F32) eine Dauer von mindestens 2 Wochen und je nach Schweregrad eine unterschiedliche Anzahl von Kern- und Zusatzsymptomen verlangt (Dilling und Schulte-Markwort 2011, S. 169-170).

Tabelle 2: Kern- und Zusatzsymptome einer depressiven Episode (mod. nach Dilling und Schulte-Markwort 2011, S. 169-170).

<u>Kernsymptome</u>	<u>Zusatzsymptome</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Gedrückte Stimmung • Interessenverlust • Verminderung des Antriebs, erhöhte Ermüdbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit • Vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen • Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit • Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven • Suizidgedanken • Schlafstörungen

Für eine leicht- und mittelgradige depressive Episode werden jeweils 2 Kern- und 2 bzw. 3-4 Zusatzsymptome gefordert. Für die Diagnose einer schwergradigen Depression alle 3 Kern- sowie mindestens 4 Zusatzsymptome. Diese Erkrankung gilt es differentialdiagnostisch bei einer Demenzdiagnostik auszuschließen, da eine sogenannte Pseudodemenz kognitive Defizite vortäuschen kann (Gleixner et al. 2009, S. 341). Depressionen sind als Alzheimer-Demenzen betreffende Risikofaktoren in der Literatur etabliert, RR 1,90 (95 % CI 1,55-2,33) bzw. PAR 10,6% (95 % CI 6,8-14,9) (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). Jedoch stellten sich einige Autoren bereits die Frage, ob es sich bei der Depression um einen Risikofaktor, um ein präklinisches Symptom (Mangialasche et al. 2012) oder um ein Prodrom bei

Auftreten im höheren Alter (Barnes et al. 2012) handelt. Zudem wurde sie auch im Stadium der leichten Demenz beobachtet (s. 1.2.3).

1.2.4.7 Hypercholesterinämie

In vielen Studien wurde der Einfluss von Cholesterin-Parametern auf die Alzheimer-Demenz untersucht. In der Literatur beschrieben wurden Resultate zu erhöhten und erniedrigten Werten sowie dem Erkrankungsrisiko und Bestimmung der Werte im mittleren (mid-life, ML) und höheren Lebensalter (late-life, LL). In einer finnischen Studie von Kivipelto et al. ergab sich der Zusammenhang, dargestellt als Odds Ratio von 2,1 (95 % CI 1,0-4,4) bei Serumkonzentrationen des Gesamt-Cholesterins $\geq 6,5$ mmol/l gemessen in ML (adjustiert um Alter, BMI, Bildung, Gefäßschädigungen, Nikotin- und Alkoholkonsum) als Risiko, im späteren Leben an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken (Kivipelto et al. 2001). Erhöhte Werte im späteren Lebensabschnitt scheinen nicht mit einer Risikozunahme einherzugehen, jedoch aber bei Abnahme des Parameters (Tolppanen et al. 2012). Williams et al. bestätigten die Assoziation des erhöhten AD-Erkrankungsrisikos und Hyperlipidämie (in ML) in ihrer Analyse (Williams et al. 2010). Warren et al. untersuchten in einer Studie (n= 345 mit 148 wahrscheinlicher AD- und 197 Kontrollprobanden) neben Hormonen des Fettgewebes (Leptin, Adiponectin) auch das Gesamt-Cholesterin und differenziert die Lipoproteine HDL (High-Density-Lipoprotein) und LDL (Low-Density-Lipoprotein) und beobachteten signifikant niedrigere Levels bei HDL und höhere bei LDL und Gesamt-Cholesterin bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden (Warren et al. 2012). Bei einer Korrelation von Hippocampusvolumen und Lipiden fanden Wolf et al. eine Assoziation mit HDL im höheren Alter (75-85 Jahre) und schlossen daraus, dass sich hohe HDL-Werte (gemessen in ML) protektiv hinsichtlich atrophischer Prozesse, wie auch bei der Alzheimer-Demenz, auswirken könnten (Wolf et al. 2004). Interessanterweise ist der bereits beschriebene AD-Risikofaktor ApoE4 auch assoziiert mit erhöhten Werten von Serum-Cholesterin und LDL sowie mit dem Zusammenhang mit Arteriosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen (Breteler 2000) (s. 1.2.4.4).

1.2.4.8 Homocystein

Homocystein ist eine Aminosäure und Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels, welches gemeinsam mit den Vitaminen B12 und B6 zur Bildung von Folsäure beiträgt. Folsäure wiederum, als biologisch aktive Form Tetrahydrofolsäure (THF), ist ein wichtiger Parameter der Purin- und Pyrimidinsynthese für das Zellwachstum (Rassow et al. 2008, S. 297). Bei einem Mangel der Vitamine B12, B6 und Folsäure sowie Gen-Defekten von am Stoffwechsel beteiligten Enzymen findet kein ausreichender Abbau statt mit einem daraus resultierenden Anstieg des Wertes im Blut (Hyperhomocysteinämie). Folgende Tabelle zeigt die Behandlungsempfehlungen der Deutschen Gefäßliga e.V. zu verschiedenen Homocystein-Werten im Blut:

Tabelle 3: Einteilung der Homocysteinwerte und Behandlungsempfehlung (Deutsche Gefäßliga e.V.)

Nüchternwert im Blut	Behandlungsempfehlung
Unter 8 µmol/l	Kein erhöhtes Homocystein-abhängiges Risiko
8 bis 10 µmol/l	Grenzwertiger Befund, Behandlung empfohlen
10 bis 15 µmol/l	Erhöhter Homocysteinspiegel mit gefäßaggressiven Wirkungen, Behandlung erforderlich
Über 15 µmol/l	Deutlich erhöhte Homocysteinkonzentration mit deutlich gesteigertem Arteriosklerose-Risiko, Behandlung unbedingt erforderlich

Für zahlreiche arteriosklerotische Gefäßerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) oder Schlaganfall, stellen erhöhte Plasma-Homocysteinspiegel einen unabhängigen Risikofaktor dar (Kessler et al. 2003). In weiteren Studien wurde die Assoziation

hinsichtlich der Alzheimer-Demenz und/ oder kognitiven Defiziten untersucht, mit nicht einheitlichen Ergebnissen. Williams et al. fanden in ihrer Meta-Analyse keinen Zusammenhang zwischen dem Laborwert und AD bzw. abnehmender Kognition (Williams et al. 2010). Hingegen geht die Deutsche Gefäßliga e.V. von einer Verdopplung des Risikos für eine Alzheimer-Demenz bei Werten über $15 \mu\text{mol/l}$ (Deutsche Gefäßliga e.V.) und Seshadri et al. von einer annähernden Verdopplung bei Plasma-Werten über $14 \mu\text{mol/l}$ aus (Seshadri et al. 2002). McCaddon et al. untersuchten in einer Studie gesunde ältere Probanden ≥ 65 Jahre) im Verlauf von 5 Jahren und beobachteten eine signifikante negative Korrelation zwischen erhöhten Nüchtern-Homocystein-Werten und Gedächtnisaufgaben, unter anderem Erinnern von Wortlisten und schlossen daraus, dass der Laborparameter ein Indikator für kognitive Abnahme bei gesunden Älteren sei (McCaddon et al. 2001).

1.2.4.9 Adipositas

Eine Assoziation zwischen Fettleibigkeit und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bekannt (Raji et al. 2010), ebenso gilt eine Fettleibigkeit im mittleren Lebensalter als Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). Beydoun et al. beschrieben in ihrer Meta-Analyse einen U-förmigen Zusammenhang zwischen Gewicht bezogen auf die Körpergröße zum Quadrat und dem Risiko, an einer Demenz bzw. DAT (Demenz vom Alzheimer-Typ) zu erkranken. Aus ihrer Studie ging hervor, dass sowohl Untergewicht ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$), als auch Fettleibigkeit ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) das Risiko für die Alzheimer-Demenz erhöhen. Das relative Risiko für Fettleibigkeit und beginnender Alzheimer-Demenz betrug in ihrer Studie 1,80 (95 % CI 1,00-3,29) (Beydoun et al. 2008). Unter der Annahme, dass fettleibige Patienten wahrscheinlich eine hohe körperliche Inaktivität aufweisen, könnte man von einem Teufelskreis sprechen, da dies wiederum mit einem relativen Risiko von 1,82 (95 % CI 1,19-2,78) und einem PAR von 12,7 % (95 % CI 3,3-24,0) für Alzheimer-Demenzen im Public Health Report der WHO angegeben wird (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). Keine Assoziation zwischen Fettleibigkeit

und einem AD-Risiko beobachtete Williams et al. in seiner umfangreichen und häufig zitierten Meta-Analyse (Williams et al. 2010). Erschwerend in der Analyse des Zusammenhanges von Gewicht und Alzheimer-Demenz sind Beobachtungen eines Gewichtsverlustes einige Jahre vor der Erkrankung (Tolppanen et al. 2012).

1.2.4.10 Arteriosklerose

Hierbei handelt es sich laut der WHO-Definition um „eine variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien (zu unterscheiden von den Arteriolen) bestehend aus einer fokalen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrösem Gewebe und Kalkablagerungen und sind assoziiert mit Medieveränderungen“ (World Health Organization 1958).

Zahlreiche Risikofaktoren wie Hypertonie, hohes Cholesterin oder Nikotinabusus schädigen die Gefäßwände, wodurch die genannten Einlagerungen gefördert werden. Das hat zunehmende Gefäßdicke und gestörten Blutfluss, im ungünstigsten Fall bis hin zum Gefäßverschluss, zur Folge, wodurch Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit begünstigt werden (Deutsche Gefäßliga e.V.). Untersuchungen zeigten, dass eine Stenose der extracraniellen Hirngefäße von $\geq 50\%$ bei Erwachsenen mit einer Prävalenz von 1-3 % zu finden ist und dieser Wert ab dem 65. Lebensjahr deutlich ansteigt (6-15 %) (DGG 2012). Die Sonographie ist ein etabliertes Verfahren zur Diagnostik arteriosklerotischer Veränderungen. Bots et al. beschrieben, dass die Intima-Media-Dicke der extracraniellen Hirngefäße als Surrogatparameter für eine generalisierte Arteriosklerose gilt (Bots et al. 1997). Hofman et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Arteriosklerose, ermittelt mit einem Ultraschallgerät, und Demenzen, sowohl vaskulären und Alzheimer-Demenzen auch unter Berücksichtigung des Einflusses des bereits beschriebenen ApoE4-Allels. In ihrer populationsbasierten Studie (Rotterdam-Studie) ergab sich ein OR von 3,0 (95 % CI 1,5-6,0) für AD bei einer schweren Arteriosklerose. Sie schlossen daraus, dass eine Interaktion zwischen Arteriosklerose und der Alzheimer-Demenz bestehe (Hofman et al. 1997).

1.2.5 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren in der Demenzdiagnostik dienen bisher dem Ausschluss anderer primärer Erkrankungen, die zu dementiellen Symptomen führen können (Tumoren, Multiple Sklerose). In ca. 5 % der Fälle von Demenzerkrankungen wird eine heilbare Ursache gefunden (DGPPN und DGN 2009), beispielsweise ist ein Normaldruckhydrozephalus (NPH, Normal-Pressure-Hydrocephalus) unter anderem durch das Auftreten einer Demenz gekennzeichnet. Bildgebung wird in der zur Zeit gültigen deutschen Demenz-Leitlinie nicht als ein routinemäßiges Screening-Verfahren genannt, obwohl bekanntermaßen neurodegenerativ bedingte Strukturen, wie Hippocampusatrophie bei der Alzheimer-Demenz, bereits Jahre vor den ersten Symptomen zu erkennen sind (Smith et al. 2007). Frisoni et al. beschrieben ein theoretisches Modell von kognitiven und biologischen Markern sowie dem zeitlichem Verlauf bei der Alzheimer-Demenz. Demnach lassen sich Amyloid-Marker (Amyloid- β 42 im Liquor, Amyloid-PET) im asymptomatischen Stadium bereits ab 20 Jahre vor der Diagnose nachweisen, jedoch mit einer Plateau-Phase im MCI-Stadium. Zeitgleich lassen sich funktionelle und metabolische Marker nachweisen (funktionelle MRT, FDG-PET (18F-Fluorodesoxyglukose-PET)), im Vergleich mit den Amyloid-Markern aber mit einem geringeren Anstieg. Etwa 10 Jahre vor AD-Diagnose beginnen sich gemäß dem o.g. Modell atrophische strukturelle Veränderungen (entorhinaler Cortex > Hippocampus > temporaler Neocortex >> Gesamt-Hirnatrophie) zu manifestieren mit einem steilen Anstieg während der MCI- und AD-Stadien. Weiterhin beschrieben sie im Stadium der leichten AD hippocampale Atrophie-Raten von 3-6 % pro Jahr gegenüber einer Reduktion von 0,3-2,2 % pro Jahr beim normalen Alterungsprozess (Frisoni et al. 2010).

Etwa 5,5 Jahre vor dem Übergang zur Demenz weicht die Hippocampusatrophie sowie etwa 4 Jahre bei Gesamthirnatrophieraten von der Norm ab (MCI-Stadium oder kurz davor). Bei der Alzheimer-Demenz ermittelten sie etwa eine Gesamthirnatrophie von 1,4-2,2 % und eine Ventrikelerweiterung von 5-16 % pro Jahr, welches beim normalen Altern nicht über 0,7 % (Gesamthirnatrophie) und 1,5-3,0 % (Ventrikelerweiterung) pro Jahr liegt (Frisoni et al. 2010).

1.2.6 Neurologische funktionelle Testungen

Neben den messbaren bzw. sichtbaren Veränderungen im Gehirn lassen sich auch kognitive Defizite objektivieren. Der Standardtest in der Demenzdiagnostik ist der Mini-Mental-State Examination, kurz MMSE, und wird zum einen als schnelles Screening-Verfahren eingesetzt, ist aber auch Bestandteil umfangreicherer Test-Verfahren wie beispielsweise bei der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 74). Der MMSE dient der Erfassung kognitiver Leistungsfähigkeiten und der Einschätzung des Schweregrades. Bis zu 30 Punkten können erzielt werden in den Bereichen zeitliche und örtliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Flexibilität, Sprache, Befolgen von Anweisungen sowie Lesen, Schreiben und Nachzeichnen. Bei einem Ergebnis von 23-27 Punkten wird dabei von leichten kognitiven Beeinträchtigungen ausgegangen, bei weniger als 23 Punkten besteht ein starker Demenzverdacht. 10-17 Punkten weisen auf eine mittelschwere und weniger als 10 Punkten auf eine schwere Demenz hin (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 74-75). In der Praxis wird der MMSE häufig in Kombination mit dem von Kessler et al. entwickelten DemTect angewendet, da der MMSE in frühen Stadien kognitiver Beeinträchtigung wegen seiner mangelnden Sensitivität umstritten ist (Kessler et al. 2000). Der DemTect besteht aus 5 Subtests und überprüft die Bereiche verbales Kurzzeitgedächtnis, kognitive Flexibilität, Lesen, Schreiben und Zahlenverarbeitung, Wortfindung, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Vorstellungsvermögen und Arbeits- sowie verbales Langzeitgedächtnis (Kessler et al. 2010). Ausführlich beschrieben wird der DemTect unter 2.4.1, da er wichtiger Bestandteil dieser Arbeit ist. In der von Kessler et al. durchgeführten Normierungsstudie wiesen Patienten bzw. Kontrollprobanden mit einem Gesamtergebnis von ≥ 11 Punkten eine korrekte Klassifikation von 92 % mit einer Sensitivität bei 94 % und Spezifität von 90,3 % auf (Kessler et al. 2000). Als besonders demenzsensitiv haben sich 2 Subtests herausgestellt. Hierbei handelt es sich zum einen um eine Wortflüssigkeitsaufgabe. In der Studie von Kalbe et al. wurden für diese Aufgabe in der Gruppe von älteren Kontrollprobanden und AD-Patienten eine Sensitivität von 92 %, Spezifität von 81,4 % angegeben sowie eine

Sensitivität von 71,1 % und Spezifität von 69,1 % für die Kontrollgruppe versus MCI-Patienten. Zum anderen wurde bei der Überprüfung des verbalen Langzeitgedächtnisses für Kontrollprobanden und AD-Erkrankte eine Sensitivität von 93,4 % und Spezifität von 76,3 % ermittelt; zwischen der Kontrollgruppe und MCI-Patienten eine Sensitivität 68 % und Spezifität 76,3 % (Kalbe et al. 2004). Ein weiteres häufig eingesetztes Screening-Verfahren ist der Uhrentest. Eine Kombination des Tests mit dem MMSE und einer Wortflüssigkeitsaufgabe wird empfohlen (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 100). In Deutschland ist der Einsatz der Vorlage nach Shulman (1993) üblich. Er dient zur Überprüfung der Abstraktionsfähigkeit sowie der visuokonstruktiven Fähigkeiten und ausführender Prozesse (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 100-101). Der Test überzeugt aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit (s. 2.3.2). In frühen Demenzstadien kann das Phänomen des Minutenzeigers beobachtet werden. Hierbei zeichnen die Patienten korrekterweise das Ziffernblatt und den Stundenzeiger ein, jedoch weicht der Minutenzeiger von der geforderten Angabe ab (Supprian 2011, S. 37).

1.3 Arbeitshypothese, Fragestellung, Ziele

Schätzungen der WHO zufolge werden im Jahr 2050 weltweit 2 Milliarden Menschen älter als 60 Jahre sein (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). Mit 60-80 % ist die Alzheimer-Demenz die häufigste Ursache aller Demenzen und Hauptrisikofaktor für die Alzheimer-Demenz ist das Alter (Williams et al. 2010). Bis heute sind keine kausalen Therapieansätze bekannt. Symptomorientiert werden auf neurotransmissionaler Ebene Medikamente wie Acetylcholinesteraseinhibitoren (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) bei der leichten bis moderaten AD eingesetzt. Für die moderate bis schwere AD-Form ist der nicht-kompetitive NMDA-Antagonist Memantin zugelassen (DGPPN und DGN 2009). Umso wichtiger ist die Prävention der Erkrankung. In zahlreichen Studien und Meta-Analysen wurden Risikofaktoren, sowohl unbeeinflussbare als auch beeinflussbare, bereits erkannt (s. 1.2.4). Die WHO benannte hierbei 7 klinische Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonie und Fettleibigkeit im mittleren Lebensalter, Depression, körperliche Inaktivität, Rauchen und geringe Bildung, vgl. World Health Organization and Alzheimer's

Disease International 2012). In den neu erarbeiteten Konsensuskriterien der Arbeitsgruppe des National Institute on Aging-Alzheimer's Association ist eine mittels struktureller MRT nachgewiesene neuronale Schädigung als Positivkriterium für eine AD aufgeführt. Hiermit kann die Hippocampusatrophie diagnostiziert werden, die ein Risikofaktor oder bereits Zeichen der Alzheimer-Demenz ist, um die Diagnosesicherung zu unterstützen (McKhann et al. 2011).

Das Kernziel dieser Studie war es, an einer Population von Vorsorgepatienten klinische Risikofaktoren für kardiovaskuläre und dementielle Erkrankungen mit einer Hippocampusatrophie als Ausdruck einer neuronalen Schädigung zu korrelieren. Das Verfahren der VBV/ VBM dient im MPCH zur Risikoabschätzung einer Demenzerkrankung vom Alzheimer-Typ (Alzheimer-Risikodiagnostik) und nicht zur Unterstützung der Alzheimerdiagnostik bei bereits ausgeprägter klinischer Symptomatik. Möglicherweise korrelieren auch andere Parameter mit der Hippocampusvolumetrie und gehen damit indirekt mit einem Alzheimer-Risiko einher. Es stellte sich zusätzlich die Frage nach der Möglichkeit, durch Verknüpfung von Biomarkern der 3 Ebenen, bestehend aus Bildgebung, funktionellen und klinischen Parametern, Risikogruppen zu entdecken, um daraus individuelle Handlungs- und Präventivmaßnahmen abzuleiten, die Jahre vor Symptommanifestation ihre Anwendung finden.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patienten

Retrospektiv wurden Daten von 376 Untersuchungen, offen, nicht-randomisiert und nicht-verblindet analysiert, die sich im Zeitraum von Mai 2008 bis September 2012 im MPCH zur Alzheimer-Risikodiagnostik vorstellten. In der Mehrzahl der Fälle wurde neben der Alzheimer-Risikodiagnostik das umfangreiche Vorsorgespektrum genutzt, so dass aus den erhobenen Befunden eine Datenbank mit Laborwerten, Ultraschall- und MRT-Befunden sowie neurologisch funktioneller Diagnostik (DemTect-A, Uhrentest) erstellt werden konnte. Zusätzlich wird im MPCH Diagnostik mittels Ruhe- und Belastungs-Elektrokardiogrammen sowie Lungenfunktionstests und Ganzkörper-MRT-Untersuchungen einschließlich einer virtuellen Coloskopie angeboten.

Die Motivation der Patienten, die Alzheimer-Risikodiagnostik durchzuführen, reicht von einer positiven Familienanamnese bezüglich AD, subjektiver Gedächtnisbeeinträchtigung bis zum Ausschluss eines erhöhten Risikos aus Angst vor der Krankheit, die in den Medien immer präsenter wird. Alle Patienten haben sich einverstanden erklärt, dass ihre Daten und Befunde in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke genutzt werden dürfen. Die Ethikkommission bei der Ärztekammer Hamburg hat dem Vorhaben zugestimmt.

2.2 Magnetresonanztomographie

Die Grundlage für Untersuchungen mit einem Magnetresonanztomographen bildet der Kernspineffekt, hierbei handelt es sich um die Eigenschaft von Protonen, sich um die eigene Achse zu drehen. Entdeckt wurde diese Beschaffenheit sowohl von Felix Bloch als auch von Edward Mills Purcell im Jahr 1946, für diese Arbeit wurde ihnen im Jahr 1952 der Nobelpreis für Physik verliehen. In den folgenden Jahren wurde die Technologie kontinuierlich weiterentwickelt, angewendet jedoch aber erst im Jahr 1977 durch Peter Mansfield. Dieser kombinierte den Effekt mit damaligem Wissen aus der Computertomographie und führte die erste Untersuchung am Menschen durch. Gemeinsam mit Paul Christian Lauterbur, dem bereits 1974 Versuche an einer Maus gelungen waren, erhielt

Mansfield 2003 den Nobelpreis für Medizin (Loewenhardt 2001, S. 108; Laubenberger und Laubenberger 2009, S. 355).

2.2.1 Technische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie gehört zu den bildgebenden Verfahren, die ohne ionisierende Strahlung (Laubenberger und Laubenberger 2009, S. 355) durchgeführt wird und somit für die präventive apparative Diagnostik geeignet ist.

Die Basis für die MRT bilden Atomkerne mit ungerader Protonenzahl, wie Wasserstoffprotonen, die zahlenmäßig den größten Anteil zur Bildgebung beitragen. Der Atomkern des Wasserstoffprotons ist einfach positiv geladen, dreht sich durch seine Elementarladung ungerichtet um die eigene Achse (Kernspin) und erzeugt ein eigenes Magnetfeld. Gelangt das Proton bzw. die Protonen in ein äußeres Magnetfeld (Kernspintomograph als Hauptmagnet), findet eine parallele oder antiparallele Ausrichtung (z-Ebene, Längsmagnetisierung) statt, in der sie nun eine kegelförmige Präzessionsbewegung (Kreiselbewegung) durchführen, dessen Frequenz von der Magnetfeldstärke abhängt und Larmor-Frequenz genannt wird. In der parallelen Ausrichtung befindet sich das Proton auf einem energieärmeren Niveau als der antiparallel ausgerichtete Spin. Zur Nettomagnetisierung tragen nur die parallelen Spins bei, deren Wirkung nicht durch die entgegengesetzt ausgerichteten Spins aufgehoben wird. Im Verhältnis befinden sich mehr Protonen auf dem niedrigeren Energieniveau (Grundzustand). Zum Empfangen eines Signals ist es erforderlich, dass die Protonen aus der z-Ebene mittels Hochfrequenzpuls in die xy-Ebene (Quermagnetisierung) ausgelenkt werden. Die Längsmagnetisierung ist jetzt gleich null. Man spricht von Resonanz, wenn die Frequenz des einstrahlenden Signals identisch mit der Frequenz der präzedierenden Teilchen ist. Die Protonen befinden sich nun in einem angeregten Zustand (Quermagnetisierung) und präzedieren in Phase. Dabei wird eine elektrische Spannung induziert, das MR-Signal. Seine Stärke steht im Verhältnis zum Betrag der Quermagnetisierung. Um ein ausreichend hohes MR-Signal zu erhalten, werden wiederholt Hochfrequenz-Impulse ausgesendet. Zeitliche Kenngrößen in der MR-Technik sind Time of Repetition (TR),

das Zeitintervall zwischen zwei aufeinander folgenden Impulsen und Time of Echo (TE), also die Zeit, die zwischen Signalausendung und -messung verstreicht.

Die noch angeregten Protonen haben das Bestreben ihre Energie abzugeben, um in ihren Grundzustand zurückzukehren, dieser Vorgang wird möglich durch eine Längs- oder Querrelaxation. Bei der Längsrelaxation wird die Energie der angeregten Protonen in Form von Wärme an die sie umgebenden Teilchen abgegeben, auch Spin-Gitter-Relaxation genannt. Dabei nimmt der Betrag der Längsmagnetisierung wieder zu. Die entsprechende Zeitkonstante ist die T1-Zeit. Bei der Querrelaxation oder auch Spin-Spin-Relaxation, werden die Protonen von benachbarten Atomen beeinflusst und dephasieren, die Quermagnetisierung nimmt mit der Zeitkonstante T2 ab. Beide Konstanten sind abhängig von dem darzustellenden Gewebe, wonach sich je nach Gewichtung helle oder dunkle Strukturen im Bild ergeben.

Die beschriebenen technischen Grundlagen wurden den Büchern (Loewenhardt 2001, S. 108-119; Uhlenbrock und Forsting 2011, S. 2-11) entnommen.

Gerätedaten

Durchgeführt wurden die MRT-Untersuchungen im MPCH mit einem 1,5 Tesla MR-System MAGNETOM Avanto der Firma Siemens Medical Solutions, Erlangen. Die Gradientenstärke beträgt 45 mT/m bei einem Field of View (FOV) 50 cm und einer Anstiegsgeschwindigkeit von bis zu 200 T/m/s. Die verwendete Kopfspule (Head Matrix Coil) enthält 12 Array-Elemente mit 12 integrierten Vorverstärkern.

Bildgebung

Eine Bildgebung mittels MRT wurde bei allen Patienten dieser Studie durchgeführt, da sie die Basis für die Hirnvolumenvermessung der Alzheimer-Risikodiagnostik bildet. Sie erfolgte nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch, dem Ausschluss von Kontraindikationen, wie beispielsweise einem Herzschrittmacher, und der Einverständniserklärung. Um hirnorganische Er-

krankungen, wie Tumoren oder Multiple Sklerose, ausschließen zu können, wird im MPCH standardmäßig eine Kopfuntersuchung durchgeführt, diese kann, wenn gewünscht, um die Alzheimer-Risikodiagnostik ergänzt werden. Hierbei wurden zunächst native Sequenzen verwendet wie eine transversale Time-of-Flight-MR-Angiographie (3D-Technik multi slab) zur Darstellung der Circulus arteriosus cerebri (SD 0,8 mm, TR 38 ms, TE 7,00 ms), einer zweidimensionalen Fast-Low-Angle-Shot-Sequenz (FLASH) in T1-Wichtung und transversaler Orientierung (SD 6,00 mm, TR 209 ms, TE 5,66 ms), einer T2-gewichteten Turbo-Spin-Echo-Sequenz transversal ausgerichtet (SD 6,00 mm, TR 4850 ms, TE 114 ms) sowie einer ebenfalls T2-gewichteten Turbo-Inversion-Recovery-Magnitude (SD 6,00 mm, TR 9000 ms, TE 114 ms), in koronarer Orientierung. Eine zusätzliche Kontrastmittelgabe erfolgte in Abhängigkeit von der Fragestellung mit einer 3D-FLASH-Sequenz in sagittaler Orientierung (SD 1,00 mm, TR 8,5 ms, TE 4,70 ms) über den gesamten Schädel. Pathologien an cerebralen Gefäßen, Stenosen und Aneurysmen können im MPCH ab einer Größe von 3 mm erkannt werden.

Für die MRT-basierte Hirnvolumenmessung mithilfe des computergestützten Verfahrens (voxelbasierte Volumetrie, VBV/ voxelbasierte Morphometrie, VBM) wurde eine isometrische, dünnschichtige Aufnahmesequenz (BrainCheck-Sequenz, T1w multiplanare Rekonstruktions-Sequenz, MPR) ohne Kontrastmittel von 1.00 mm in T1-Wichtung (TR 980 ms, TE 2,95 ms) und transversaler Orientierung angefertigt. Die Parameter dieser Sequenz dürfen für die spätere Weiterverarbeitung und Auswertung nicht verändert werden.

2.2.2 MRT-Befunde und Einteilung

In dieser Arbeit wurden die Befunde nach cerebrovaskulären Veränderungen gruppiert. Andere Befunde wie beispielsweise Tumorerkrankungen oder Multiple Sklerose wurden nicht weiter klassifiziert. Bei den cerebrovaskulären Veränderungen wurden zwischen Normalbefund, geringer altersentsprechender Mikroangiopathie, SAE (subcorticaler arteriosklerotischer Encephalopathie) bzw. starke Mikroangiopathie, Hirnatrophie mit geringer altersentsprechender oder starker Mikroangiopathie bzw. SAE und Z. n. Insult unterschieden.

2.3 BrainCheck

2.3.1 Bildverarbeitung und Kontrollkollektiv

Die Rohdaten der T1w MPR-Sequenz wurden von jung diagnostics GmbH weiterbearbeitet. Die jung diagnostics GmbH (ehemals BBS medical service) ist ein in Hamburg ansässiges Unternehmen zur medizinischen Bildverarbeitung. Ihr Dienstleistungsangebot beinhaltet computergestützte Verfahren zur teleradiologischen Analyse von MRT- und PET-Daten.

Informationen über das Alter der Patienten wurden mit den Bilddaten mitgeliefert. Mit einem vollautomatisierten und benutzerunabhängigen Verfahren wurde die Hirnvolumenvermessung durchgeführt. Dazu wurden die Bilddaten des Hirns bei jedem Patienten in graue Substanz (GM, grey matter), weiße Substanz (WM, white matter) und cerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) eingeteilt und die entsprechenden Volumina berechnet. Darüber hinaus spielt der mesio-temporale Bereich bei der Beurteilung des Alzheimer-Risikos eine besondere Rolle (Jack et al. 1999, Smith et al. 2007). Daher interessieren vor allem die Volumina der grauen Substanz im Temporallappen und insbesondere im Hippocampus. In dieser Studie wurden daher Analysen mit der gesamten grauen Substanz sowie der grauen Substanz der Temporallappen und der Hippocampusregion durchgeführt. Zur Ermittlung des gesamten intracraniellen Hirnvolumens (total intracranial volume, TIV) wurden die Volumina von grauer und weißer Substanz sowie der cerebrospinalen Flüssigkeit addiert (s. 2.8.3).

Die Bildvorverarbeitung beginnt mit einer so genannten starren Koregistrierung. Diese Ausrichtung dient zum Ausgleich nicht optimaler Lagerung, Bewegungsartefakten sowie der Anpassung unterschiedlicher Kopfgrößen. Als nächstes folgt eine Segmentierung. Dabei wird jeder Pixel der grauen Substanz, der weißen Substanz oder der Gehirnflüssigkeit zugeordnet. Im Anschluss daran wird eine stereotaktische Normalisierung mittels einer hochdimensionalen elastischen Registrierung durchgeführt, um die individuellen Daten in ein einheitliches Koordinatensystem zu überführen. Als Template dient das Referenzhirn des Montreal-Neurological-Institute. Somit werden die anatomischen Strukturen

GM, WM und CSF zwischen den Patienten vergleichbar (Ashburner und Friston 2005).

Das Kontrollkollektiv der Firma jung diagnostics basiert auf einem Datensatz von MRT-Bildern unauffälliger Probanden, die im Vorfeld der Studie aus radiologisch unauffälligen Probanden akquiriert wurden und keine neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen aufwiesen. Diese wurden in mehreren Durchläufen mit Bilddaten klinisch gesunder Probanden der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) abgeglichen. Diese Datenbank wird zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt und beinhaltet ebenfalls Daten zu klinischen Diagnosen samt Bildstudien aller Stadien der Alzheimer-Demenz. Das Durchschnittsalter der 83 Kontrollprobanden beträgt 62,5 Jahre (SD: 11,2 Jahre). Die Bilddaten wurden zur Vermeidung qualitativer Unterschiede in der Bildgebung ebenfalls mit einem Siemens-Gerät und mit demselben Untersuchungsprotokoll erhoben (Anker 2011).

2.3.2 Voxelbasierte Volumetrie und Morphometrie

Im Anschluss an die Vorverarbeitung wurden für die voxelbasierte Volumetrie die Komponentenbilder von GM, WM und CSF mit binären Masken der relevanten anatomischen Strukturen (Frontal-, Temporal-, Parietal-, Okzipitallappen und Hippocampusregion) multipliziert und seitendifferent aufsummiert. Die Volumenwerte wurden über einen 1-Stichproben-t-Test mit den entsprechenden Volumina des Kontrollkollektivs verglichen (Arlt et al. 2012).

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) basiert auf einem 2-Stichproben-t-Test. Hierbei wurde das GM-Komponentenbild eines Patienten mit den GM-Komponentenbildern der Kontrollen auf Voxel Ebene verglichen. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,005$ verwendet (Anker 2011).

2.3.3 Befundeinteilung

Mittels einer Kategorisierung der Befunde wurden im Patientenkollektiv folgende Gruppen definiert: Unauffällig (Normalbefund) und unauffällig, jedoch kontrollbedürftige hippocampale neuronale Schädigung, da die gemessenen Werte

im Grenzbereich lagen. Weiter differenziert wurde in manifeste hippocampale neuronale Schädigung mit einem erhöhten Risiko einer AD-bedingten dementiellen Entwicklung sowie hippocampale neuronale Schädigungen, die am ehesten auf eine Depression zurückzuführen sind. In die letzte der 5 Gruppen wurden Patienten kategorisiert, die einen hippocampalen Volumenverlust aufwiesen, der weder AD- noch depressionsverdächtig ist, wie beispielsweise Patienten mit einem Hydrocephalus e vacuo. In den folgenden Grafiken wird jeweils ein Beispiel für einen unauffälligen und einen auffälligen BrainCheck-Befund, d.h. einen über das altersübliche Maß hinausgehenden hippocampalen Volumenverlust, aufgeführt. Bei den beiden Beispielen wird jeweils das Hippocampusvolumen, sowohl links als auch rechts, in Bezug zum gesamten Volumen der grauen Substanz (in Promille) dargestellt (Abb. 5 und 7). Abbildung 6 und 8 zeigen das absolute Hippocampusvolumen in Bezug zum Normkollektiv. Hierbei handelt es sich um die gesamte Hippocampusregion.

Patient mit Normalbefund

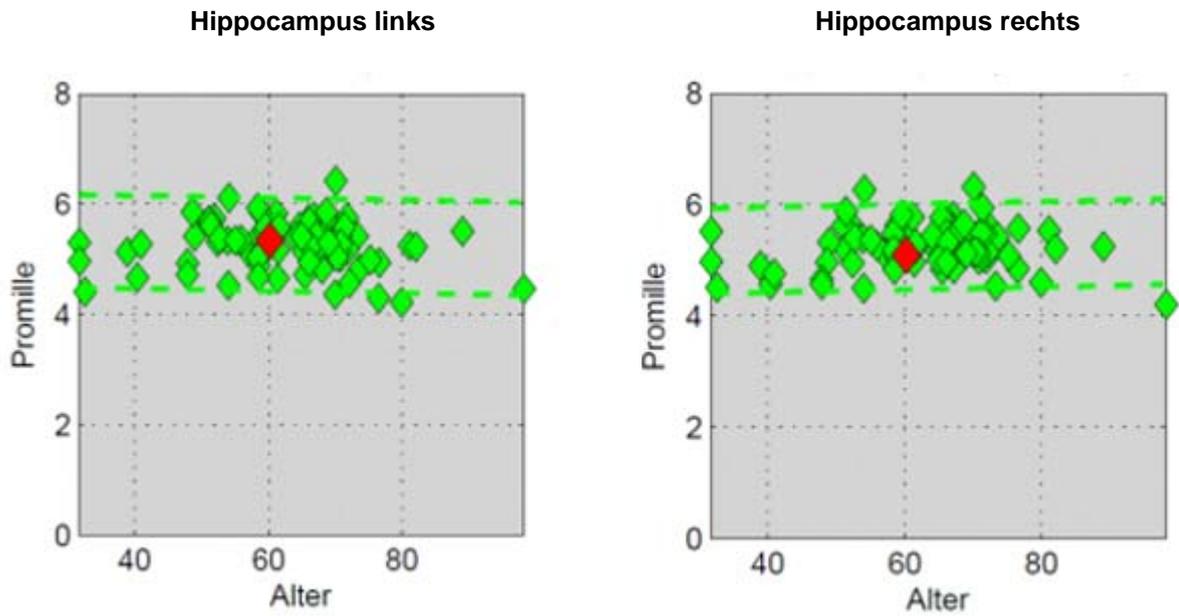


Abbildung 5: Normalbefund Hippocampus links und rechts: Kein Anhalt für ein erhöhtes AD-Risiko.

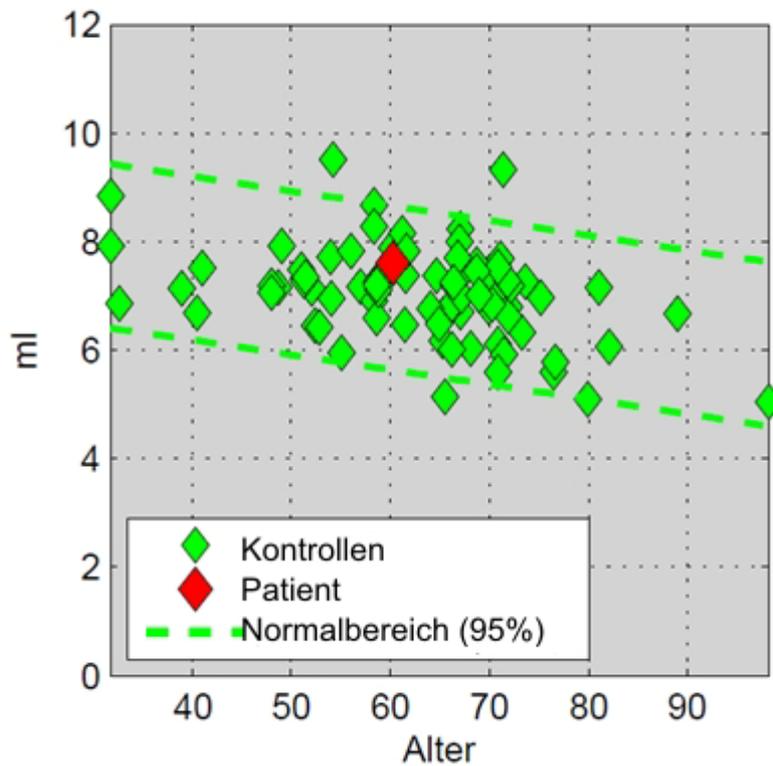


Abbildung 6: Graue Substanz des gesamten Hippocampus mit einem Gesamtvolumen von $7,6 \pm 0,3$ ml.

Patient mit pathologischem Befund

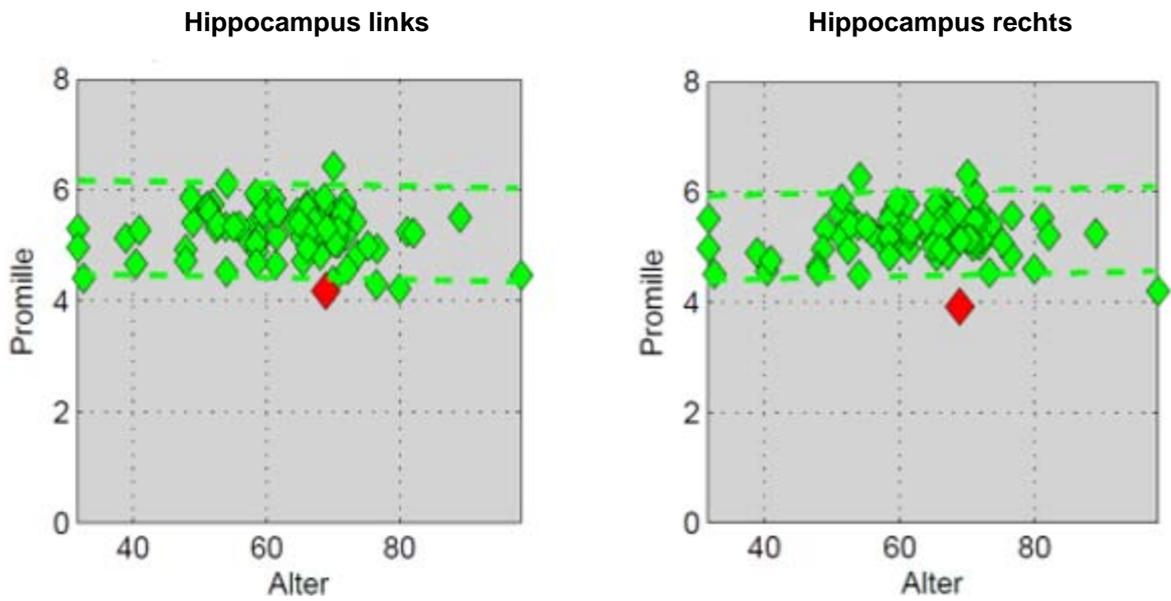


Abbildung 7: Hippocampus links und rechts: Auffälliger Befund hinsichtlich eines erhöhten AD-Risikos.

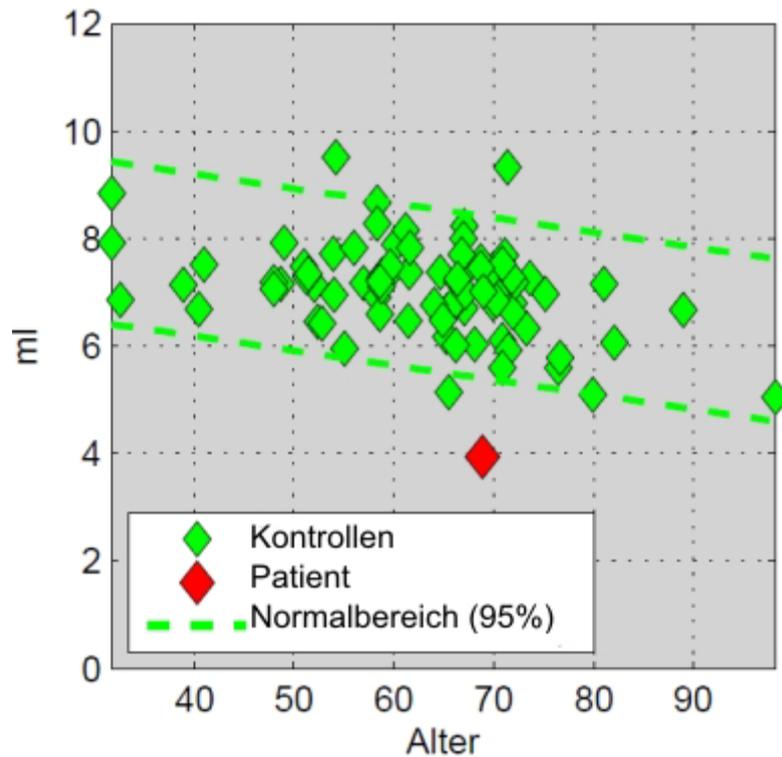


Abbildung 8: Graue Substanz des gesamten Hippocampus mit einem Gesamtvolumen von $3,9 \pm 0,3$ ml.

Bei einem unauffälligen Ergebnis wurde für einen Zeitraum von 3 bis 5 Jahren ein sehr geringes Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, ausgesprochen. Kontrollbedürftigen Patienten wurde eine Kontrolle in einem Jahr empfohlen. Bei auffälligen Ergebnissen wurde eine neurologisch-psychiatrische Vorstellung durch einen Facharzt angeraten.

Ein besonderes Augenmerk dieser Arbeit liegt auf Patienten mit einer hippocampalen neuronalen Schädigung, die ein erhöhtes Risiko besitzen, an der Alzheimer-Demenz zu erkranken bzw. bereits erkrankt sind. In einer Studie von Steffens et al. war ein kleinerer linker Hippocampus signifikant mit einer späteren Demenz assoziiert (HR 2,762) und könnte auch bei depressiven Patienten, die ebenfalls eine Hippocampusatrophie aufweisen, ein Marker für eine Demenz sein (Steffens et al. 2002). Bei einem hippocampalen Volumenverlust, der am ehesten auf eine Depression zurückzuführen ist, sollte eine mögliche Depression abgeklärt bzw. behandelt werden.

2.4 Neurologische Screening-Instrumente

Bei einer Subgruppe, bestehend aus 53 deutschsprachigen Patienten, wurde eine funktionelle Testung durchgeführt. Zum Screening wird im MPCH der von Kessler et al. aus dem Jahr 2000 entwickelte DemTect-A in Kombination mit dem Uhrentest nach Shulman (1993) eingesetzt.

2.4.1 DemTect

Vor Beginn der Durchführung sind das Hörverständnis sowie das Sprachvermögen der Testperson für einen reibungslosen Ablauf zu überprüfen.

Der Test ist in 5 Einzelaufgaben gegliedert, mit denen die Bereiche verbales Gedächtnis, kognitive Flexibilität, Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis und mittelfristige Gedächtnisleistung (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 64) überprüft werden. Die erzielten Einzelwerte werden als Rohwerte mit einem Bewertungsschema (s. 6.2.1) in Punkte umgewandelt, wobei eine Gewichtung nach dem Alter ($</\geq 60$ Jahre) erfolgt. Ziel der Transformierung ist es, ein Ergebnis zu erhalten, bei der die Altersgruppen nicht mehr zu unterscheiden sind, da der

DemTect sich als alterssensitiv herausgestellt hat. Eine Bildungsabhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden (Kalbe et al. 2005). In diesem Test können maximal 18 Punkte erreicht werden. Zur Kategorisierung der erzielten Punkte wird folgende Einteilung und Konsequenz empfohlen: Bei einer altersgemäßen kognitiven Leistung (13-18 Punkte) wird dem Patienten zu einer erneuten Testung nach 12 Monaten oder bei Auftreten von Problemen geraten. Für Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (9-12 Punkte) empfiehlt sich eine Überprüfung des Verlaufes nach 6 Monaten, wohingegen bei bestehendem Demenzverdacht (≤ 8 Punkte) eine weitere diagnostische Abklärung indiziert ist (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 65). Dieses Vorgehen findet auch im MPCH statt. Als Follow-up liegt dem MPCH bereits die DemTect-B Version vor.

Durchführung des Testes DemTect A-Version

1) Wortliste

Den Probanden werden in diesem Subtest 10 Begriffe vorgelesen, welche direkt im Anschluss wiedergegeben werden sollen, wobei die chronologische Abfolge zur Überprüfung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses unerheblich ist. Bei den Items handelt es sich um Objekte aus dem alltäglichen Sprachgebrauch, die sich im Wortlaut nicht ähneln, maximal 2 Silben haben und gut bildlich vorstellbar sind. Nach dem ersten Durchgang werden erneut die 10 Begriffe vorgelesen und unmittelbar abgefragt. Die Patienten werden nicht auf einen verzögerten Abruf hingewiesen.

2) Zahlen umwandeln

Hier werden den Patienten jeweils zwei arabische Ziffern und zwei Zahlwörter schriftlich vorgelegt. Erstgenannte sollen als Zahlwort ausgeschrieben und letztere als Ziffer notiert werden. Der Test dient der Überprüfung verschiedener Bereiche, wie der kognitiven Flexibilität und der Zahlen- und Sprachverarbeitung.

3) Supermarktaufgabe

Bei diesem Subtest sollen Dinge benannt werden, die im Supermarkt zu erstehen sind. Der Patient hat dafür eine Minute Zeit, soviel wie möglich aufzuzählen. Diese Aufgabe hat sich als ein demenzsensitiver Subtest herausgestellt (s. 1.2.6). Von den Patienten wird gefordert unter Zeitdruck eine Strategie zu entwickeln, mit der sie spontan Dinge benennen können.

4) Zahlenfolge rückwärts

Dem Patienten wird verbal eine Zahlenreihe vorgegeben, beginnend mit 2 Zahlen, mit der Aufgabe, diese in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen. Bis zu 6 Zahlen können abgefragt werden. Hierbei wird das Arbeitsgedächtnis gefordert und es stellt eine größere Herausforderung dar als die Zahlen vorwärts wiederzugeben (Konzentration und Aufmerksamkeit vgl. Kessler et al. 2000).

5) Verzögerter Abruf der Wortliste

Nachdem einige Minuten vergangen sind und mehrere Aufgaben bearbeitet wurden, wird der Patient aufgefordert, die Wortliste zu wiederholen. Die erbrachte Leistung dient als Maß für mittelfristige Gedächtnisleistungen (Kessler et al. 2000) bzw. verbale Langzeitgedächtnis und gilt ebenfalls als besonders sensitiv für eine Demenz (s. 1.2.6).

Die Durchführung des Tests kann durch geschultes nicht-ärztliches Personal in einem Zeitraum von etwa 8-10 Minuten erfolgen (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 64-65).

2.4.2 Uhrentest

Die Aufgabe besteht darin, das Blatt einer Uhr mit Ziffern und Zeigern zu zeichnen. Die Uhrzeit 11:10 Uhr soll dargestellt werden. Gleich mehrere kognitive Funktionen können damit innerhalb weniger Minuten getestet werden. Der Patient muss in der Lage sein, zu abstrahieren, sich visuell-räumlich eine analoge

Uhr vorzustellen und diese aufzumalen (exekutive Fähigkeit). Es ist ein Score von 1 bis 6 zu erreichen, wobei 1 das bestmögliche und 6 das schlechteste Ergebnis ist.

Tabelle 4: Score-System Uhrentest. Quelle: Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 103.

Score 1:	perfekt
Score 2:	leichte visuell-räumliche Fehler
Score 3:	fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr
Score 4:	mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so dass ein korrektes Einzeichnen der Uhr unmöglich wird
Score 5:	schwergradige visuell-räumliche Desorganisation
Score 6:	keinerlei Darstellung einer Uhr

Der Cut-off eines pathologischen Ergebnisses liegt bei ≥ 3 . Dieses Verfahren kann lediglich Hinweise auf funktionelle Störungen geben, wie sie bei Demenzen anzutreffen sind. Dieses Screening-Verfahren wird von Patienten gut toleriert und ist ebenso wie der DemTect von geschultem nicht-ärztlichem Personal durchführbar (Ivemeyer und Zerfaß 2002, S. 100-101). Im Anhang findet sich der Bewertungsbogen nach Shulmann (s. 6.2.2).

2.5 Klinische Parameter

2.5.1 Anamnestische Angaben

2.5.1.1 Hypertonie, Diabetes mellitus und Therapie

Zur Analyse wurde das Vorliegen einer Hypertonie in bekannt und nicht bekannt bzw. nicht dokumentiert kategorisiert. Angaben über die medikamentöse Behandlung wurden ebenfalls dokumentiert (ja/ nein). Als weitere Vor- bzw. neu diagnostizierte Erkrankung wurden der Diabetes mellitus Typ I und II bzw. nicht bekannt oder keine Angabe in der Datenbank dokumentiert. Die Gruppierung zur medikamentösen Behandlung erfolgte in Verneinung, diätetisch, oral und insulinpflichtig.

2.5.1.2 Nikotin-Anamnese

Die Einteilung zur Nikotin-Anamnese erfolgte in 3 Gruppen: Diejenigen, die niemals geraucht haben (NS – Never Smoker) und jene, die eine gewisse Zeit in ihrem Leben geraucht haben, es jedoch zur Zeit erfolgreich unterlassen (ExS – Ex-Smoker) sowie aktuell Rauchende (S – Smoker).

2.5.1.3 Familienanamnese Demenz und Alzheimer-Demenz

Für Informationen zu an einer Demenz erkrankten Familienmitgliedern (ja/ nein) wurde zusätzlich die Angabe zu Alzheimer-Demenz zur Auswertung aufgenommen. Dieses Vorgehen basiert auf dem Eindruck, dass vorschnell die Angabe einer Demenz vom Alzheimer-Typ angegeben wird, es sich jedoch auch um einen anderen Demenztyp handeln könnte.

2.5.1.4 Gedächtnisbeeinträchtigung

In dem Untersuchungszeitraum wurden zwei unterschiedliche Dokumentationsweisen zur Anamnese der subjektiven Gedächtnisstörung verwendet. Ein Teil der Patienten erhielt einen offenen Fragebogen, andere wiederum geschlossene Fragen mit skalierten Antwortmöglichkeiten. Die offene Frage lautete „Hat sich Ihr Gedächtnis verändert?“. Bei dem weiterentwickelten standardisierten Bogen konnte auf die Aussage „Mein Gedächtnis lässt nach“ mit 1 nie, 2 selten, 3 manchmal, 4 häufig, 5 dauernd geantwortet werden. Um einen Informationsverlust zu vermeiden, durch Ausschluss einer Fragebogenversion, wurde folgendermaßen kategorisiert: Der Gruppe ohne Gedächtnisstörungen wurden Patienten zugeordnet, die in der offenen Frage mit Nein antworteten sowie die Antworten nie/ selten/ manchmal. Patienten, die mit Ja antworteten in der offenen Frage und Möglichkeiten häufig/ dauernd der skalierten Form wurden der Gruppe mit Gedächtnisstörungen zugeteilt.

2.5.1.5 Stimmung, Depression

Eine Depression gilt als ein Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz. Depressive Störungen treten bei etwa 30 % der Alzheimer-Patienten besonders im frühen Stadium auf (Wallesch und Förstl 2005, S. 162). Aus diesem Grund wurden dem Patientenkollektiv verschiedene Möglichkeiten zur Dokumentation vorgelegt. In dieser Arbeit wurden Informationen bezüglich der anamnestischen Angabe einer manifesten Depression, Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5) und allgemeiner Stimmungslage zur Analyse aufgenommen.

2.5.1.5.1 Depressions-Anamnese

Die Information zum Vorliegen einer Depression wurde aus der dokumentierten Anamnese entnommen. Die Einteilung erfolgte in bekannte Depression bzw. keine Angabe, da das Verschweigen einer Depression aus Angst vor Stigmatisierung nicht ausgeschlossen werden konnte.

2.5.1.5.2 Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5, Well-being-Index)

Bei diesem Screening-Instrument zum Auffinden einer Depression aus dem Jahr 1998 handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsbogen, bestehend aus 5 positiv formulierten Items, ausgehend davon, dass sie weniger zu Stigmatisierungängsten führen (Henkel und Hegerl 2002). Das Verfahren ist international anerkannt und fest etabliert (Löwe et al. 2004). Rückblickend wurden die Patienten aufgefordert, die letzten 2 Wochen zu beurteilen hinsichtlich depressiver Stimmung, psychomotorischer Unruhe oder Verlangsamung, verminderten Antriebs und erhöhter Ermüdbarkeit, Beeinträchtigung des Schlafes sowie Interessenverlusts oder Freudlosigkeit (Fejtkova 2010). Die Items lauten:

„In den letzten 2 Wochen...“

- „...war ich froh und guter Laune“
- „...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt“
- „...habe ich mich energisch und aktiv gefühlt“
- „...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt“
- „...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren“.

Die Verteilung der Punkte erstreckt sich über 6 Möglichkeiten: 5 = die ganze Zeit, 4 = meistens, 3 = etwas mehr als die Hälfte, 2 = etwas weniger als die Hälfte, 1 = ab und zu und 0 = zu keinem Zeitpunkt. Die Rohwerte wurden durch Addition ermittelt, 25 Punkte waren maximal möglich (höchstmögliche Lebensqualität). Der Well-being-Index kann auch in Prozent ausgedrückt werden, hierbei müssen die addierten Werte mit dem Faktor 4 multipliziert werden. Der Verdacht auf eine depressive Erkrankung ergibt sich bei Rohwerten von 0 bis < 13 sowie prozentual ausgedrückt von 0 bis < 52 % oder wenn bei einer der Antwortmöglichkeiten ein Wert von 0 oder 1 gewählt wurde (WHO Regional Office for Europe Psychiatric Research Unit).

2.5.1.5.3 Stimmung

Um einen allgemeinen Eindruck von der Stimmungslage des Patientenkollektivs zu bekommen, wurden die Antworten zu den Aussagen „Ich fühle mich niedergeschlagen und deprimiert“ und „Ich bin froh und guter Laune“ aus allgemeinen Anamnesebögen in die Studie eingeschlossen. Die Antwortmöglichkeiten und deren Einteilung wurde wie bei der Angabe zur subjektiven Gedächtnisbeeinträchtigung vorgenommen (1 = nie, 2 = selten, 3 = manchmal, 4 = häufig, 5 = dauernd; Nein: Antwort 1-3, Ja: Antwort 4-5).

2.5.2 Labordiagnostik

Zur Ermittlung vaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für die Alzheimer-Demenz einhergehen, wurden in diese Studie 7 Laborparameter eingeschlossen. Die Blutentnahme erfolgte im Nüchternzustand und wurde extern im Labor des UKE unter Standardbedingungen ausgewertet. Die Normwerte werden in der nachfolgenden Klammer aufgeführt. Bestimmt wurden: Nüchtern-Glucose (60-110 mg/dl) und HbA1c (4,8-6,0 %) sowie die Cholesterin-Parameter Gesamt-Cholesterin (150-200 mg/dl), LDL-Cholesterin (bis 150 mg/dl), HDL-Cholesterin (45-65 mg/dl). Ergänzend wurde der Quotient von LDL und HDL mittels SPSS berechnet um das Verhältnis des so genannten „schlechten“ (LDL) Cholesterins zum „guten“ (HDL) Cholesterin

als Risikofaktor in der Analyse mit zu beurteilen. Zur Ermittlung von Patienten mit einem hohen Risiko für gefäßschädigende Ereignisse durch das Gesamt-Cholesterin (mit und ohne Medikation), wurde folgendermaßen gruppiert: Als normwertig galten in dieser Studie Patienten mit einem Gesamt-Cholesterin unter 200 mg/dl und grenzwertig erhöht bei Werten von 200 bis 250 mg/dl. Mit einem hohen Risiko behaftet galten Patienten, deren Cholesterin-Wert über 250 mg/dl lag. Als weiterer Laborparameter wurde das Homocystein (4,5-12,0 $\mu\text{mol/l}$) bestimmt.

2.5.3 Körperliche Untersuchungsbefunde

2.5.3.1 Körpergewicht, Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index beschreibt das Verhältnis von Gewicht in Relation zur Körpergröße und korreliert mit der Gesamtfettmenge im Körper (Robert-Koch-Institut 2012). Er wird berechnet mittels Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch die Körpergröße in Meter (m) zum Quadrat. Die Einteilung zur Gewichtsklassifikation erfolgte in Anlehnung an die Gewichtsklassifikation, die in Europa und den USA maßgeblich sind (Herold 2010, S. 680). Als untergewichtig gelten demnach Personen mit einem BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$, als normalgewichtig werden Patienten betrachtet mit Werten von 18,5 bis $24,9 \text{ kg/m}^2$. Von einem Übergewicht wird gesprochen bei Werten von 25 bis $29,9 \text{ kg/m}^2$ und eine Adipositas (Fettleibigkeit) liegt bei $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ vor. Auf eine Differenzierung der Adipositasgrade wurde verzichtet.

2.5.3.2 Ultraschall der hirnversorgenden Gefäße

Die Untersuchung der Carotiden und Vertebralarterien wurde mittels farbkodierter Duplex-Sonographie durchgeführt. Bei diesem Verfahren wird ein B-Mode-Bild (zweidimensionale Darstellung der echogebenden Strukturen) mit der Dopplersonographie (Messung von Strömungsverhältnissen in Gefäßen) kombiniert. Als Zusatzinformation wird die Strömungsrichtung und -geschwindigkeit dargestellt (Loewenhardt 2001, S. 139-145). Hierbei wurde das Gerät Acuson

Antares der Firma Siemens, Erlangen eingesetzt. Die verwendete Frequenz des Schallkopfes (Linear Array) betrug 5-9 MHz (VFX 9-5). Die Durchführung der Untersuchung erfolgte in Rückenlage mit leicht überstrecktem Kopf beginnend an der Arteria carotis communis mit Betrachtung der Intima-Media-Dicke sowie dem Flusspektrum. Es folgte die Überprüfung des Bulbus hinsichtlich morphologischer Aspekte sowie im weiteren Verlauf die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa bezüglich ihrer Flusspektren. Im Anschluss wurden die ebenfalls zu den extracraniellen Hirngefäßen zugehörigen Arteria subclavia und vertebralis untersucht. Die Ultraschalldiagnostik erfolgte beidseitig.

Für die Korrelation mit der Alzheimer-Diagnostik wurden vorliegende Befunde nach Hennerici et al. (Neuerburg-Heusler und Hennerici 1999, S. 57) differenziert in Normalbefunde (IMT \leq 0,8 mm, keine weichen oder kalzifizierten Plaques, keine Stenosen), eine ausschließliche Intima-Media-Verdickung $>$ 0,8 mm im Bereich der Arteria carotis communis, Plaques (Stenosegrad \leq 40 %) oder eine hämodynamisch relevante Stenose ($>$ 50 %).

2.6 Verlaufskontrollen

Wie bereits beschrieben stellten sich im MPCH ein Teil der Patienten wiederholt zur BrainCheck-Untersuchung vor. In diesem Kollektiv erfolgte eine Betrachtung der BrainCheck-Ergebnisse im Verlauf sowie eine Berechnung des Intervalls zwischen Erst- und Zweituntersuchung.

2.7 Dokumentation und Archivierung

Die Bildarchivierung der Kernspintomographie und Sonographie erfolgte mittels Bildarchiv (Star-Pacs) sowie zur externen Sicherung auf einer DVD. Jeder Patient erhielt eine CD mit seinen Bildern der MRT-Untersuchung, auf Wunsch auch die der Sonographie. Anamnestische Daten, Laborergebnisse und Befundergebnisse wurden in einer elektronischen Patientenakte, mit der Praxissoftware Medistar, gespeichert. Das Ergebnis der BrainCheck-Untersuchung wurde in aller Regel nach einem Tag an das MPCH übersandt und mit einem zusätzlichen kurzen Befund an den Patienten verschickt. Am Tag der Untersu-

chung selbst findet im MPCH ein persönliches Abschlussgespräch statt, in dem alle vorliegenden Befunde erläutert werden.

2.8 Auswertung

Das Vorgehen zur Datenauswertung basiert auf der Verknüpfung von 3 verschiedenen Ebenen. Die Hirnvolumina der gesamten grauen Substanz und den Teilvolumina der Temporallappen (links, rechts und gesamt) und der Hippocampusregionen (links, rechts und gesamt) wurden zum einen korreliert mit klinischen Parametern und zum anderen mit Ergebnissen aus der funktionellen Testung. Des Weiteren wurde Ergebnisse aus der funktionellen Testung mit den klinischen Parametern analysiert. Die folgende Grafik stellt das Analysemodell der 3 Ebenen dar.

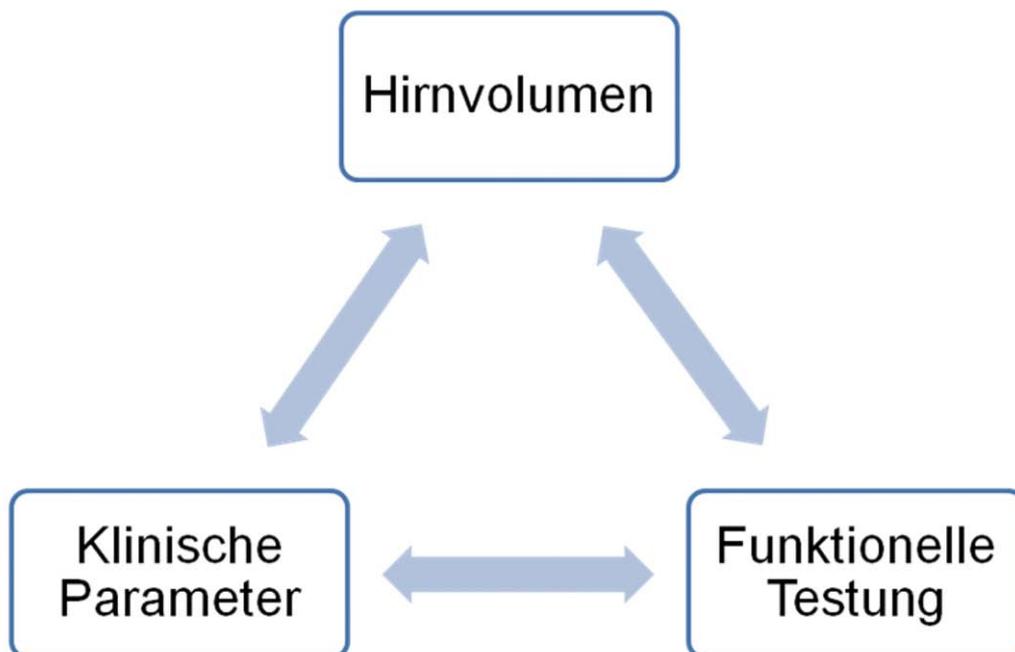


Abbildung 9: Analysemodell mit Ebenen der Biomarker.

2.8.1 Datenbank und Statistik

Die Daten wurden in einer Excel-Datenbank gesammelt und mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Für die Analysen wurde das Allgemeine lineare Modell verwendet. Mit diesem Verfahren kann der Einfluss der unabhängigen Variablen, sowohl metrisch als kategorial, auf die abhängige Variable (metrisch) unter dem Einsatz von Kovariaten untersucht werden. Das Signifikanzniveau wurde in allen Analysen auf $p < 0,05$ festgelegt.

2.8.2 Filter für Erstuntersuchungen

Mittels SPSS wurde ein Filter erstellt, der jeweils nur die Erstuntersuchung der BrainCheck-Befunde berücksichtigt. Ziel des Filters war es, anamnestische Angaben eines Patienten, wie beispielsweise eine positive familiäre AD-Anamnese oder das Vorliegen einer Depression nur einmal pro Patient aufzuführen. Die Auswertungen von DemTect und Uhrentest wurden ohne diesen Filter durchgeführt, da einige Patienten diesen Test zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung absolvierten.

2.8.3 Kovariate

In dieser Arbeit wurde das gesamte intracranielle Hirnvolumen (TIV, total intracranial volume) und das Alter als Kovariate definiert.

Das TIV setzt sich zusammen aus der grauen Substanz, der weißen Substanz und der cerebrospinalen Flüssigkeit. Beispielsweise haben Menschen mit einem sehr kleinen Kopf auch geringere Hirnvolumina, somit könnte auch ein kleines Hippocampusvolumen vorliegen, ohne dass dieses als pathologisch zu betrachten wäre. Mit zunehmendem Alter nimmt das Volumen an Hirnsubstanz physiologischerweise ab (s. Abb. 5-8, S. 36-37). Somit wurde das Alter als weiteres Kovariat verwendet, um pathologische von altersentsprechenden Verminderungen differenzieren zu können. Vom Alter ausgenommen wurden die Varianzanalysen mit Ergebnissen des DemTect, da die verwendeten Punktzahlen bereits altersnormiert waren.

3. Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden zuerst deskriptive Beobachtungen beschrieben, im Anschluss daran werden die analysierten Ergebnisse sowie abschließend die Betrachtung des Verlaufskollektivs vorgestellt.

3.1 Deskriptive Statistiken

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Kollektivs

Das untersuchte Patientenkollektiv des MPCH setzt sich zusammen aus 354 Patienten, davon 233 Männer (65,8 %) und 121 Frauen (34,2 %). Das Alter dieser Patienten erstreckt sich von 18,3 bis 89,0 Jahren, der Mittelwert beträgt 60,9 Jahre und der Median 62,9 Jahre.

Tabelle 5: Geschlecht und Altersgruppen (n= 354)

		Altersgruppen in Jahren						Gesamt
		< 40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	
Geschlecht	männlich	20	20	50	79	51	13	233
	weiblich	11	16	26	46	15	7	121
Gesamt		31	36	76	125	66	20	354

Insgesamt wurde der BrainCheck 376 mal durchgeführt, davon 22 Patienten mit Erst- und Kontrolluntersuchung, so dass ein Verlauf beobachtet werden konnte. Für die Kovarianzanalysen mit klinischen Parametern und den Hirnvolumina wurde jeweils die Erstuntersuchung (354 Patienten) betrachtet.

3.1.2 Befunde aus der Bildgebung (MRT und BrainCheck)

3.1.2.1 MRT-Befunde

Die MRT-Bildgebung von 354 Patienten ergab bei 259 (73,2 %) einen altersentsprechenden Normalbefund. Pathologien wurden bei insgesamt 95 Patienten (26,8 %) festgestellt. Insgesamt 42 Probanden (11,9 %) wiesen eine geringe Mikroangiopathie und 24 (6,8 %) eine SAE oder starke Mikroangiopathie auf.

Eine Atrophie mit geringer bzw. starker Mikroangiopathie oder SAE zeigte sich bei 18 (5,1 %) Patienten. Bei insgesamt 11 (3,1 %) Patienten wurde ein Z. n. Insult nachgewiesen.

Tabelle 6: MRT-Befunde (n= 354)

MRT-Befund	Häufigkeit	Prozent (%)
Normalbefund (altersentsprechend)	259	73,2
Geringe Mikroangiopathie	42	11,9
SAE/ starke Mikroangiopathie	24	6,8
Atrophie mit geringer/ starker Mikroangiopathie oder SAE	18	5,1
Z. n. Insult	11	3,1
Gesamt	354	100,0

3.1.2.2 Befunde BrainCheck

Ein unauffälliges Ergebnis erzielten 295/ 354 Patienten (83,3 %), 59 der Untersuchten (16,7 %) wiesen entweder eine signifikante Abweichung von einem altersentsprechenden Normalbefund auf oder stellten sich unauffällig, jedoch kontrollbedürftig dar (30/ 8,5 %). 19 Patienten waren auffällig hinsichtlich eines erhöhten AD-Risikos (5,4 %). Weiterhin auffällig bezüglich einer hippocampalen neuronalen Schädigung, welche am ehesten depressionsverdächtig ist, waren 3 (0,8 %) und Sonstige (z. B. Hydrocephalus e vacuo) 7 Patienten (2,0 %).

Tabelle 7: BrainCheck-Befunde (n= 354)

BrainCheck-Befund	Häufigkeit	Prozent (%)
Unauffällig	295	83,3
Kontrollbedürftig	30	8,5
Hippocampale neuronale Schädigung, erhöhtes AD-Risiko	19	5,4
Hippocampale neuronale Schädigung, am ehesten Depressions-Verdacht	3	0,8
Hippocampale neuronale Schädigung, Sonstige	7	2,0
Gesamt	354	100,0

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Altersverteilung der Probanden, die die Alzheimer-Risikodiagnostik durchgeführt haben, mit ihrem Befund (ausführliche Tabelle mit Prozentwerten s. 6.1 Tabelle 22).

Tabelle 8: Altersgruppen (in Jahren) und BrainCheck-Befund Angabe der Häufigkeiten (n= 354)

	< 40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	Gesamt
Unauffällig	26	34	67	108	46	14	295
Kontrollbedürftig	2	1	7	9	11	0	30
Hippocampale neuronale Schädigung, erhöhtes AD-Risiko	0	0	1	5	7	6	19
Hippocampale neuronale Schädigung, am ehesten Depressions-Verdacht	1	1	0	0	1	0	3
Hippocampale neuronale Schädigung, Sonstige	2	0	1	3	1	0	7
Gesamt	31	36	76	125	66	20	354

3.1.3 Befunde neurologischer Screening-Verfahren (DemTect, Uhrentest)

3.1.3.1 DemTect

Von den 53 Probanden des DemTect (A-Version) erbrachten 40 (75,5 %) eine altersgemäße kognitive Leistung, 11 (20,8 %) wiesen leichte kognitive Beeinträchtigungen auf. Unter Demenzverdacht standen 2 Patienten (3,8 %), da sie eine Punktzahl ≤ 8 erzielten.

Tabelle 9: Ergebnisse der Gesamtpunktzahl aus DemTect klassifiziert nach Alter (n= 53)

		Punkteategorien			Gesamt
		Altersgemäße kognitive Leistung 13-18 Punkte	Leichte kognitive Beeinträchtigung 9-12 Punkte	Demenzverdacht 0-8 Punkte	
Alter	< 60 Jahre	14	4	0	18
	≥ 60 Jahre	26	7	2	35
Gesamt		40	11	2	53

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Mittelwerte der erzielten Rohwerte sowie Punktzahlen der Subtests. Die Gruppe der unter 60-Jährigen wies bei den Einzelergebnissen in allen 5 Subtests ein höheres Ergebnis auf als

die Gruppe 60 Jahre und älter. Nach der Überführung der Rohwerte in Punkte wies das jüngere Kollektiv im Subtest unmittelbarer Abruf der Wortliste (IR) und Zahlen rückwärts im Mittel etwas weniger Punkte auf.

Tabelle 10: Mittelwerte der Subtest-Einzelergebnisse (n= 53)

Einzelergebnisse	Wortliste (IR)	Supermarkt	Zahlen rückwärts	Wortliste (DR)	Zahlenwandel
< 60 Jahre	13,00	24,22	5,17	5,89	3,78
≥ 60 Jahre	11,86	20,40	4,77	4,46	3,40

Tabelle 11: Mittelwerte der Subtest-Punktergebnisse (n= 53)

Punkte	Wortliste (IR)	Supermarkt	Zahlen rückwärts	Wortliste (DR)	Zahlenwandel
< 60 Jahre	2,44	3,67	2,78	3,89	2,78
≥ 60 Jahre	2,46	3,60	2,89	3,26	2,40

Aus der Analyse der erzielten Gesamtpunktzahl und dem BrainCheck-Befund ging hervor, dass von insgesamt 4 Patienten mit einer neuronalen Schädigung im Bereich des Hippocampus 3 eine altersentsprechende kognitive Leistung erbrachten, ein Patient leicht kognitiv beeinträchtigt war, jedoch kein Patient aus dieser Gruppe im DemTect eine Leistung ≤ 8 Punkte (V. a. Demenz) erbrachte. 43 DemTect-Absolventen stellten sich in der Bildgebung unauffällig dar und erzielten auf funktioneller Ebene folgende Ergebnisse: 32/ 43 Patienten (74,4 %) wiesen eine altersgerechte Funktion auf, 9 Patienten leichte Einschränkungen und 2 laut Testergebnis Demenzverdacht. Weitere 5 Probanden mit unauffälligen, jedoch kontrollbedürftigen Befunden zeigten im DemTect ein altersentsprechendes Ergebnis und 1 Patient der Gruppe hippocampale neuronale Schädigung, Sonstige leichte kognitive Beeinträchtigungen.

Tabelle 12: BrainCheck-Befund mit DemTect-Beurteilung (n= 53)

	Altersgemäße kognitive Leistung 13-18 Punkte	Leichte kognitive Beeinträchtigung 9-12 Punkte	Demenz- verdacht 0-8 Punkte	Gesamt
Unauffällig	32	9	2	43
Kontrollbedürftig	5	0	0	5
Hippocampale neuronale Schädigung, erhöhtes AD-Risiko	3	1	0	4
Hippocampale neuronale Schädigung, am ehesten Depressions-Verdacht	0	0	0	0
Hippocampale neuronale Schädigung, Sonstige	0	1	0	1
Insgesamt	40	11	2	53

3.1.3.2 Uhrentest

Den Uhrentest absolvierten 53 Patienten. Jedoch wurden 5 Patienten aus der Analyse herausgenommen, da retrospektiv nicht beurteilt werden konnte, weshalb bei richtiger Uhrzeit keine Ziffern eingefügt wurde. Da das Uhrenbild ansonsten korrekt dargestellt worden ist, sollte das Ergebnis insgesamt nicht als pathologisch bewertet werden. Den niedrigsten Score und damit das bestmögliche Ergebnis, erreichten 9 Teilnehmer (18,8 %). Geringe Einschränkungen, Score von 2, wies die größte Gruppe von 19 (39,6 %) Patienten auf. Als pathologisch eingestuft wurde die Leistung von 20 (41,7 %) Personen mit Score-Werten ≥ 3 , differenziert mit einem Score von 3 bei 11 (22,9 %) und einem Score von 4 bei 9 Patienten (18,8 %). Höhergradige Befunde der Score-Werte von 5 und 6 wurden in diesem Kollektiv nicht erzielt und aus diesem Grund nicht in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 13: Ergebnisse des Uhrentests (n= 48)

Score und Beschreibung	Häufigkeit	Prozente (%)
1 Perfekt	9	18,8
2 Leichte visuell-räumliche Fehler	19	39,6
3 Fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr	11	22,9
4 Mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so dass ein korrektes Einzeichnen der Uhr unmöglich wird	9	18,8
Gesamt	48	100,0

Insgesamt 39 Patienten stellten sich volumetrisch unauffällig dar, davon erreichten 7 die bestmögliche Punktzahl im Uhrentest. 17 weitere Patienten erzielten einen Score von 2 und insgesamt 15 ein pathologisches Ergebnis (Score 3 = 9 Patienten, Score 4 = 6 Patienten). Aus der kontrollbedürftigen BrainCheck-Gruppe wiesen jeweils 1 Patient einen Score von 2 und 3 sowie 2 einen Score von 4 auf. Bei den 4 Patienten mit erhöhtem AD-Risiko erreichten 2 Patienten ein „perfektes“ Ergebnis (Score von 1) und 2 jeweils einen Score von 2 und 3. Ein pathologisches Ergebnis mit Score von 4 wurde bei dem sonstig-auffälligen Patienten beobachtet.

Tabelle 14: BrainCheck-Ergebnis und Score-Werte Uhrentest

	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	Gesamt
Unauffällig	7	17	9	6	39
Kontrollbedürftig	0	1	1	2	4
Hippocampale neuronale Schädigung, erhöhtes AD-Risiko	2	1	1	0	4
Hippocampale neuronale Schädigung, am ehesten Depressions-Verdacht	0	0	0	0	0
Hippocampale neuronale Schädigung, Sonstige	0	0	0	1	1
Insgesamt	9	19	11	9	48

Im Anhang unter 6.1 Tabelle 23 und 24 sind ausführlich die einzelnen Prozentwerte der Kreuztabellen BrainCheck-Ergebnis mit Gesamtpunktzahl des DemTect und Uhrentest aufgeführt.

3.1.4 Befunde klinischer Parameter

3.1.4.1 Anamnestische Angaben

Hypertonie, Diabetes mellitus und Therapie

In dem Gesamtkollektiv bei Betrachtung der Erstuntersuchung (n= 354) gaben 133 Patienten an, dass ein Hypertonus bei ihnen vorliegt, bei 202 war dieses bei der Vorstellung im MPCH nicht bekannt bzw. nicht vorliegend. Therapeutische Medikamente diesbezüglich wurden von 129 Probanden eingenommen. Ein Diabetes mellitus vom Typ 2 war bei 45 Patienten bekannt bzw. wurde mittels Laborparameter diagnostiziert. Bei einem Patienten war Diabetes mellitus vom Typ 1 bekannt. Insulinpflichtig sind bereits 8 Patienten gewesen. Bisher mit einer oralen Medikation behandelt wurden 20 Patienten sowie 2 mit einer diätetischen Therapie (s. 6.1 Tabelle 25 und 26).

Nikotin-Anamnese

In dem betrachteten Kollektiv (n= 354) gaben 138 Patienten (41,4 %) an, noch nie in ihrem Leben geraucht zu haben, annähernd gleich viele haben es erfolgreich aufgeben können (133 Patienten, entsprechend 39,9 %). Zum Zeitpunkt der Untersuchung konsumierten 62 Probanden (18,6 %) regelmäßig Nikotin (s. 6.1 Tabelle 27).

Familienanamnese Demenz und Alzheimer-Demenz

Die Befragung zum Vorliegen von Demenzen bzw. Alzheimer-Demenzen in der Familie ergab, dass bei 42 Patienten eine Demenz und davon bei 13 eine Alzheimer-Demenz in der Familie bekannt war. Hingegen verneinten dieses 293 Patienten für eine Demenz bzw. 322 für eine Alzheimer-Demenz (s. 6.1 Tabelle 25).

Gedächtnisbeeinträchtigung

Eine Aussage zu diesem Aspekt wurde bei 241 Patienten dokumentiert. Hierbei gaben in etwa die Hälfte, 119 Patienten, an, bei sich selbst eine Gedächtnisveränderung in Form von Vergesslichkeit oder beispielsweise einer Veränderung im Merken von Namen beobachtet zu haben. Hingegen haben 122 Patienten ein Defizit bezüglich subjektiver Gedächtnisbeeinträchtigung bei sich selbst nicht beobachtet (s. 6.1 Tabelle 25).

Stimmung und Depression

Wie bereits in Material und Methoden unter 2.4.1.5 beschrieben, wurden verschiedene Dokumentationsweisen zum Auffinden von Hinweisen auf eine Depression, dem Wohlbefinden und der Stimmung vorgenommen. Die vorliegenden Angaben und Beobachtungen werden nun im Einzelnen erläutert (s. 6.1 Tabelle 25).

Depressionsanamnese

Eine manifeste Depression erlebt zu haben bzw. darunter zu leiden, ging aus der Anamnese von insgesamt 15 Patienten (4,2 %) hervor. Bei den verbleibenden 339 Patienten wurde an dieser Stelle keine Verneinung in der Datenbank dokumentiert, da das Vorliegen einer manifesten Depression nicht ausgeschlossen werden konnte. Beispielsweise könnte aus Stigmatisierungsgründen eine Angabe dazu unterlassen worden sein.

Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5, Well-being-Index)

Eine Alzheimer-Risikodiagnostik mit zusätzlicher Dokumentation des WHO-5 absolvierten 14 Patienten. Aus der Analyse geht hervor, dass 3 Patienten einen als pathologisch geltenden Wert unter 52 % erzielten und 11 Testabsolventen oberhalb lagen. In diesem Kollektiv konnte der niedrigste Wert bei 40 % und der höchste bei 95 % beobachtet werden. Der folgenden Tabelle können die erzielten Ergebnisse mit vorliegender Häufigkeit entnommen werden.

Tabelle 15: Well-being-Index mit Anzahl der Häufigkeiten der erzielten Ergebnisse

Ergebnis	Häufigkeit	Prozent (%)
40 %	1	7,1
45 %	2	14,3
55 %	1	7,0
60 %	1	7,1
70 %	3	21,4
75 %	3	21,4
80 %	1	7,1
85 %	1	7,1
95 %	1	7,1
Gesamt	14	100,0

Stimmung

Auf die den Stress-Anamnesebögen des MPCH entnommenen Fragen „Ich fühle mich niedergeschlagen und deprimiert“ antworteten 10 Patienten mit ja und 106 mit nein. Die weitere Frage „Ich bin froh und guter Laune“ wurde von 66 Probanden bejaht und von 31 verneint (s. 6.1 Tabelle 25).

3.1.4.2 Laborparameter

In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte der bestimmten Laborparameter mit Standardabweichung und durchgeführter Anzahl des Kollektivs aufgeführt.

Tabelle 16: Laborparameter mit Mittelwert, Standardabweichung, Häufigkeit

Laborparameter	Mittelwert	Standardabweichung	Häufigkeit
Nüchternblutzucker (mg/dl)	101,11	28,98	295
HbA1c (%)	5,75	0,82	290
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	217,73	45,52	296
LDL (mg/dl)	129,77	40,02	293
HDL (mg/dl)	61,76	19,84	296
LDL-HDL-Quotient	2,30	1,0	293
Homocystein ($\mu\text{mol/l}$)	12,76	5,18	290

Gesamt-Cholesterin mit und ohne lipidsenkende Medikation

Die zusätzliche Betrachtung des Gesamt-Cholesterins in Verbindung mit der Angabe zur Behandlung zeigte, dass 108 Patienten einen normwertigen Befund (< 200 mg/dl) des Gesamt-Cholesterins aufwiesen, davon 71 (24,0 %) ohne und 37 (12,5 %) mit Medikation. Ein grenzwertig erhöhter Befund (200-250 mg/dl) wurde bei 127 Patienten beobachtet, wiederum 116 (39,2 %) ohne einen Lipidsenker und 11 Patienten (3,7 %) mit Medikation. Risikobehaftet für Gefäßschädigungen durch das erhöhte Gesamt-Cholesterin (> 250 mg/dl) waren in diesem Kollektiv 61 Patienten, von denen sich 56 (18,9 %) ohne therapeutische Maßnahmen vorstellten und sogar 5 Patienten (1,7 %), die den Ergebnissen nach zu urteilen nicht ausreichend therapiert waren (s. 6.1 Tabelle 28).

3.1.4.3 Körperliche Untersuchungsbefunde

Körpergewicht, Body-Mass-Index

Der Mittelwert des Body-Mass-Indexes der Alzheimer-Risikodiagnostik-Patienten betrug $26,2$ kg/m² und lag somit im Bereich des Übergewichtes. Aus der vorgenommenen Gewichtsklassifikation geht hervor, dass 54 Patienten (15,4 %) der 350 dokumentierten Fälle im Bereich der Adipositas ($\geq 30,0$ kg/m²) lagen und 156 (44,6%) zum Zeitpunkt der Vorstellung im MPCH übergewichtig (25,0-29,9 kg/m²) waren. 136 Patienten und somit 38,9 % lagen im Normbereich (18,5-24,9 kg/m²) und bei 4 (1,1%) wurde ein Wert im Bereich des Untergewichtes ($< 18,5$ kg/m²) berechnet (s. 6.1 Tabelle 29).

Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße

Die Ultraschalluntersuchung der hirnversorgenden Gefäße wurde bei insgesamt 299 Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durchgeführt. Hierbei konnte bei 101 Patienten (33,8 %) ein Normalbefund diagnostiziert werden, das heißt, es wurden keine arteriosklerotischen Veränderungen nachgewiesen. Eine ausschließliche Intima-Media-Verdickung konnte bei 70 Patienten (23,4 %) und

das Vorliegen von Plaques bei 124 (41,5 %) nachgewiesen werden. Der Befund einer hämodynamisch relevanten Stenose lag erfreulicherweise nur bei 4 Patienten (1,3 %) vor (s. 6.1 Tabelle 30).

3.2 Kovarianzanalysen

3.2.1 Hypertonie

Bei der Korrelation von Hirnvolumina und Angaben bezüglich eines Hypertonus ergab sich aus den vorliegenden Daten (335 Patienten) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der gesamten grauen Substanz und der Blutdruckanamnese ($p=0,024$, korr. R^2 0,780). Der Unterschied zwischen Nicht-Hypertonikern (133) und Hypertonikern (202) betrug im Mittel 8,124 ml, adjustiert um Alters- und TIV-Effekt. Das Volumen der grauen Substanz im Mittel betrug bei Nicht-Hypertonikern 668,101 ml, bei Hypertonikern 659,977 ml. Weitere signifikante Unterschiede in den untersuchten Subvolumina konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die Analyse der Variablen Hypertonie und des DemTect bei 49 Patienten ergab bei unmittelbarem Abruf (IR) ($p=0,038$) und bei verzögertem Abruf (DR) ($p=0,035$) der Wortliste ein signifikantes Ergebnis. Demnach erreichten Nicht-Hypertoniker (28 Patienten) beim IR 0,5 Punkte (korr. R^2 0,069) und beim DR 1,083 Punkte (korr. R^2 0,072) mehr als die Gruppe der Hypertoniker, bestehend aus 21 Patienten. Aufgrund der geringen Werte des Bestimmtheitsmaßes (korr. R^2) ist der Einfluss der Variablen Hypertonie auf diese Subtests als gering zu bewerten.

3.2.2 Diabetes mellitus

Bei der Variablen Diabetes mellitus konnte ebenfalls bei der Testung des verzögerten Abrufes bei 48 Patienten ein signifikantes Ergebnis ($p=0,024$) erzielt werden. Hierbei erreichten Patienten, bei denen kein Diabetes mellitus bekannt war oder beim Zeitpunkt der Vorstellung ein solcher nicht diagnostiziert worden

ist, im Mittel 1,69 Punkte mehr als die Gruppe der Diabetiker. Die Nicht-Diabetiker erreichten als Mittelwert 3,86 Punkte, die Diabetiker hingegen 2,17 Punkte. Der korrigierte R²-Wert ist in dieser Analyse mit 0,087 ebenfalls sehr gering, die Ursache könnte in der stark differierenden Gruppengröße von 42 Nicht-Diabetikern und 6 Diabetikern liegen.

Keinerlei Signifikanzen ergaben sich bei der Analyse mit der gesamten grauen Substanz oder temporaler/ hippocampaler Teilvolumina.

3.2.3 Nikotin-Anamnese

Ein signifikanter Einfluss des Raucherstatus ergab sich bei 333 Patienten bezüglich der gesamten grauen Substanz ($p=0,027$) und den Teilvolumina Hippocampus links ($p=0,049$) und Hippocampus gesamt ($p=0,045$), adjustiert nach Alter und TIV. Jedoch nicht im rechten Hippocampus.

In der folgenden Tabelle werden die Volumina nach Gruppenzugehörigkeit mit der Angabe des jeweiligen korrigierten R²-Wertes der Einzelanalyse differenziert aufgeführt.

Tabelle 17: Volumina differenziert nach Raucherstatus

	Volumen (ml)		
	Gesamte graue Substanz	Hippocampus links	Hippocampus gesamt
NS	670,709	3,492	6,925
ExS	661,061	3,394	6,738
S	663,634	3,450	6,865
korr. R²	0,787	0,400	0,423

Der paarweise Vergleich von Nichtrauchern (NS) und ehemaligen Rauchern (ExS) ergab Signifikanzwerte bei der GM mit $p=0,009$, Hippocampus links mit $p=0,014$ und Hippocampus gesamt $p=0,014$. Die Volumina in der Gruppe der NS lagen signifikant höher als die der Gruppe der ExS (mittlere Differenz (MD): GM 9,648 ml; Hippocampus links 0,098 ml; Hippocampus gesamt 0,187 ml). Beim Gruppenvergleich mit Rauchern (S) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, ihre Volumenanteile lagen jeweils zwischen denen der NS und ExS.

In anderen Hirnarealen und bei der funktionellen Testung konnten keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden.

3.2.4 Nüchternblutzucker

Statistisch signifikante Ergebnisse ergab die Analyse des Nüchternblutzuckers mit der gesamten GM ($p= 0,004$) sowie mit dem linken Hippocampus ($p= 0,039$) von 295 Patienten. Adjustiert um den Alters- und TIV-Effekt ist bei beiden Volumina ein negativer linearer Zusammenhang zu erkennen. Das Volumen der gesamten grauen Substanz sank bei um einer Einheit steigenden Wert des Nüchternblutzuckers um 0,168 ml (korr. R^2 0,794) und um 0,001 ml (korr. R^2 0,378) im linken Hippocampus ab. Weitere Korrelationen mit anderen Hirnvolumina oder funktioneller Testung ergaben keinerlei Signifikanzen.

3.2.5 Cholesterin-Parameter

3.2.5.1 LDL/ HDL-Quotient

Aus der Varianzanalyse mit der DemTect-Gesamtpunktzahl und dem LDL/ HDL-Quotienten, ohne einen weiteren Einsatz von Kovariaten (alterstransformierte Punktzahl), ging hervor, dass sich die Gesamtpunktzahl im Mittel um 1,194 Punkte verminderte bei um eine Einheit steigenden Quotienten (42 Patienten; $p= 0,018$). Signifikante Ergebnisse mit Subtests wurden nicht gefunden. Der der Analyse zugrunde liegende korrigierte R^2 -Wert von 0,110 lässt schließen, dass andere Faktoren einen höheren Einfluss auf die Gesamtpunktzahl haben.

Zusätzlich korrelierte der Quotient signifikant bei 293 Patienten mit Volumina des Temporallappens, adjustiert um Alters- und TIV-Effekt. Der Regressionskoeffizient betrug beim gesamten Temporallappen 1,128 ml ($p= 0,040$; korr. R^2 0,714) und 0,691 ml Temporallappen links ($p= 0,013$; korr. R^2 0,700). Folglich stieg mit zunehmendem LDL/ HDL-Quotienten (um 1 Einheit) das Volumen. Dieser signifikante Zusammenhang wurde in anderen Hirnarealen nicht beobachtet.

3.2.5.2 HDL-Cholesterin

Eine Signifikanz bezüglich des HDL-Cholesterins trat im linken Temporallappen ($p=0,024$; korr. R^2 0,698) auf. Adjustiert um den Alters- und TIV-Effekt konnte bei einem Kollektiv von 296 Patienten dargestellt werden, dass bei der Zunahme des Laborparameters um eine Einheit das linke Teilvolumen um 0,032 ml sank. Eine ähnliche Beobachtung wurde im gesamten Temporallappen beobachtet, jedoch wurde hier ein p von 0,05 (korr. R^2 0,713 mit 0,691 ml) und damit knapp oberhalb des festgelegten Signifikanzniveaus erzielt.

3.2.5.3 Gesamt-Cholesterin und Medikation

Die Kovarianzanalyse von 296 Patienten lag mit einem Wert von $p=0,047$ und einem korrigierten R^2 von 0,700 ebenfalls unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus. Der paarweise Vergleich zwischen den Gruppen dieser Variablen mit dem Volumen des linken Temporallappens ergab folgende Zusammenhänge: Die Gruppen 1 ($n=71$, < 200 mg/dl), 3 ($n=116$, 200-250 mg/dl), 4 ($n=11$, 200-250 mg/dl unter Statinmedikation) und 5 ($n=56$, > 250 mg/dl) unterschieden sich in ihren Volumina signifikant von dem der Gruppe 6 ($n=5$, > 250 mg/dl unter Statinmedikation). Im Folgenden werden die p -Werte und die mittlere Differenz von Volumina der jeweiligen Gruppen im Unterschied zur Gruppe mit einem Gesamt-Cholesterin > 250 mg/dl unter Statinmedikation angegeben: Gruppe 1 mit $p=0,042$ und 4,398 ml Differenz, Gruppe 3 mit $p=0,012$ und 5,344 ml, Gruppe 4 $p=0,005$ und 7,049 ml und letztlich Gruppe 5 $p=0,029$ und 4,762 ml. Die Gruppe 2 ($n=37$, < 200 mg/dl unter Statinmedikation) wies ebenfalls ein höheres Volumen als das der Gruppe 6 auf, an dieser Stelle konnte aber kein signifikanter Unterschied beobachtet werden (s. Tabelle 18). Hinzuzufügen ist, dass der p -Wert beim paarweisen Vergleich der Gruppe 2 und 4 unterhalb des Signifikanzniveaus ($p=0,049$) lag und einem Regressionskoeffizienten von -3,152 ml aufwies. Das bedeutet, dass das Volumen der Gruppe 2 im Mittel 3,152 ml unter dem der Gruppe 4 lag. Alle Korrelationen wurden auch hier adjustiert um den Alters- und TIV-Effekt.

Tabelle 18: Volumina, p-Wert und mittlere Differenz und Gesamt-Cholesterin mit und ohne Statinmedikation

Gesamt-Cholesterin und Medikation	Mittelwert Volumen in (ml)	p-Wert	mittlere Differenz (ml)
1 < 200 mg/dl	79,184	0,042	4,398
2 < 200 mg/dl unter Statinmedikation	78,683	0,078	3,897
3 200- 250 mg/dl	80,130	0,012	5,344
4 200- 250 mg/dl unter Statinmedikation	81,835	0,005	7,049
5 > 250 mg/dl	79,548	0,029	4,762
6 > 250 mg/dl unter Statinmedikation	74,786	-	-

3.2.6 Körpergewicht, Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index von 350 Patienten (metrische Variable) korrelierte mit Volumina des linken, rechten und gesamten Hippocampus unter Berücksichtigung des Alters und TIV und wies positive Regressionskoeffizienten auf. Mit zunehmendem Body-Mass-Index (1 Einheit) stiegen die adjustierten Volumina an, bei dem linken Hippocampus um 0,010 ml ($p=0,024$, korr. R^2 0,388), dem rechten Hippocampus um 0,009 ml ($p=0,044$, korr. R^2 0,372) und dem gesamten Hippocampus um 0,018 ml ($p=0,024$, korr. R^2 0,408). Aus den vorliegenden Daten ist somit zu beobachten, dass mit zunehmendem BMI das hippocampale Volumen zunimmt.

Betrachtungen mit der gesamten grauen Substanz und Temporallappen-volumina sowie der funktionellen Testung erbrachten keine p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus.

3.2.7 Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße

Bei den statistischen Analysen ergab sich eine Signifikanz ($p=0,026$, korr. R^2 0,706) im rechten Temporallappen. Hierbei wiesen im Mittel die Gruppen mit einem Normalbefund, ausschließlich erhöhter IMT und Plaque, ein ähnliches und höheres Volumen (s. mittlere Differenz Tabelle 19) auf als die Gruppe mit

hämodynamisch relevanten Stenosen in den hirnversorgenden Gefäßen, adjustiert nach Alter und TIV. Korreliert wurde die Gruppen 1-3 jeweils mit der Gruppe 4: Gruppe 1 $p=0,028$ / MD 5,476 ml; Gruppe 2 $p=0,007$ / MD 6,715 ml und Gruppe 3 $p=0,011$ / MD 6,208 ml). Diese Analyse wurde bei insgesamt 299 Patienten durchgeführt, davon wiesen 101 einen Normalbefund, 70 IMT $> 0,8$ mm, 124 Plaqueränderungen und 4 Stenosen auf.

Tabelle 19: Ultraschallbefund und Volumina

	Mittelwert (ml)	p-Wert	mittlere Differenz (ml)
1 Normalbefund	82,339	0,028	5,476
2 IMT $> 0,8$ mm	83,578	0,007	6,715
3 Plaque, hämodynamisch nicht relevant	83,071	0,011	6,208
4 Stenose, hämodynamisch relevant	76,863	-	-

Der Subtest verzögerter Abruf der Wortliste (DR) (42 Patienten) ergab als einziger der neurologischen Kurztests in Korrelation mit der Variablen Arteriosklerose ein Ergebnis mit einem Wert unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus ($p=0,046$). Patienten mit einem Normalbefund im Ultraschall erzielten im paarweisen Vergleich im Mittel 1,597 Punkte mehr ($p=0,014$) im Gegensatz zu denen, die Plaques aufwiesen. Weitere Signifikanzen innerhalb der paarweisen Vergleiche wurden nicht beobachtet. An dieser Stelle ist erneut zu bemerken, dass dieses Ergebnis aufgrund des korrigierten R^2 -Wertes von 0,102 mit Vorsicht zu betrachten ist. Der Einfluss arteriosklerotischer Veränderungen in Bezug auf kognitive Leistung ist in unserem Kollektiv als gering zu bewerten. Kein Patient mit einem hämodynamisch relevanten Befund absolvierte den DemTect; dieser Fall konnte deshalb nicht betrachtet werden.

Tabelle 20: Ultraschallbefund und Punkte verzögerter Abruf

Ultraschallbefund	Mittelwert (Punkte)	Standardabweichung	Anzahl
Normalbefund	4,45	1,214	11
IMT $> 0,8$ mm	3,60	1,838	10
Plaque, hämodynamisch nicht relevant	2,86	1,797	21
Gesamt	3,45	1,770	42

3.3 Kovarianzanalysen ohne Signifikanzen

In dieser Studie wurden weitere Laborparameter und anamnestische Daten erhoben, bei deren Analyse jedoch keine signifikanten Ergebnisse beobachtet werden konnten. An dieser Stelle werden sie kurz aufgeführt.

Die Laborparameter Gesamt-Cholesterin (metrische Darstellung), LDL-Cholesterin, Homocystein sowie dem HbA1c wurden jeweils mit den Volumina der gesamten grauen Substanz, Temporallappen (links, rechts, gesamt) und Hippocampus (links, rechts, gesamt) untersucht, unter Berücksichtigung des Alters- und TIV-Effektes. Ebenso die Daten, die aus der Anamnese weiter hervorgingen, Diabetes mellitus, Demenz bzw. Alzheimer-Demenz in der Familie, Depression, dem WHO-5 und der Variablen positive und negative Stimmung und Hirnvolumina.

Die Betrachtung der funktionellen Parameter DemTect-Gesamtpunktzahl und der Subtest Punkte unmittelbarer Abruf der Wortliste, Supermarktaufgabe, verzögerter Abruf sowie des Uhrentests und der subjektiven Gedächtnisbeeinträchtigung analysiert mit den o.g. Hirnvolumina ergab keine p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus.

Ebenfalls mit funktionellen Parametern korreliert wurden weitere klinische Parameter, Gesamt-Cholesterin (metrisch und kategorial), LDL, HDL, Nüchternblutzucker und HbA1c, Homocystein, der Body-Mass-Index sowie die anamnestischen Angaben zu Nikotin, Demenzen und Depression, Stimmung und WHO-5 (s. 6.1 Tabellen 31-33).

3.4 Beobachtung der Verlaufskontrollen

Bei den 22 Patienten, die sich erneut zur Alzheimer-Risikodiagnostik vorstellten, wurden die Beurteilungen unauffälliger Befund, unauffälliger aber kontrollbedürftiger Befund sowie hippocampale neuronale Schädigung mit erhöhtem AD-Risiko beobachtet. Der Mittelwert der Zeitdifferenz zwischen Erst- und Zweituntersuchung beträgt 108 Wochen. Die kürzeste Zeitspanne bis zum Wiedervorstellungstermin betrug 30, die längste 159 Wochen. Insgesamt 19 Patienten wiesen einen konstanten Befund auf, hierbei ist wie folgt zu differenzieren: Bei 12 von ihnen wurde sowohl in der Erst- als auch Zweituntersuchung ein unauffälliges Ergebnis diagnostiziert. Weitere 2 Patienten wiesen eine Konstanz in der verringerten Hippocampussubstanz auf in beiden BrainCheck-Beurteilungen, deren Ursache mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Alzheimer-Demenz zurückzuführen ist. Eine Verbesserung in dem Sinne, dass die Folgeuntersuchung als unauffällig beurteilt wurde, nachdem der vorherige Befund im Grenzbereich (unauffällig aber kontrollbedürftig) lag, ergab sich aus der Analyse bei 5 Patienten. Ein überproportionaler Hirnvolumenverlust wurde bei 3 Probanden ermittelt. In ihrem Erstbefund stellten sie sich unauffällig dar, bei der folgenden Untersuchung lag ihr hippocampales Hirnvolumen zwar noch im Normbereich, jedoch mit einem grenzwertigen Ergebnis.

Tabelle 21: Erster und zweiter Untersuchungszeitpunkt und Zeitdifferenz in Wochen

	BrainCheck 1. Untersuchung	BrainCheck 2. Untersuchung		Zeitdifferenz in Wochen
1	1	1	=	107
2	3	3	=	74
3	1	1	=	30
4	1	2	▼	96
5	1	1	=	104
6	1	1	=	99
7	1	1	=	159
8	1	1	=	106
9	2	1	▲	141
10	2	1	▲	141
11	1	1	=	156
12	2	1	▲	75
13	1	1	=	157
14	1	1	=	86
15	3	3	=	142
16	1	2	▼	140
17	1	1	=	116
18	1	1	=	104
19	1	2	▼	84
20	2	1	▲	131
21	1	1	=	76
22	2	1	▲	48

Legende:

1 Unauffälliger BrainCheck-Befund

2 Unauffälliger aber kontrollbedürftiger BrainCheck-Befund

3 auffälliger BrainCheck-Befund mit erhöhtem AD-Risiko

= Ergebnis identisch mit Erstuntersuchung

▲ Hirnvolumen konstant, Befund nicht mehr kontrollbedürftig

▼ überproportionaler Hirnvolumenverlust, Ergebnis kontrollbedürftig

4. Diskussion

Die weltweit steigende Prävalenz der Alzheimer-Demenz von schätzungsweise 115,4 Millionen im Jahr 2050 (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012) gibt Anlass zum präventivem Handeln. Die Ätiologie der Erkrankung ist nach heutigem Forschungsstand unklar. Die Therapie bezieht sich bisher auf symptomatische Ansätze. Die lange Latenzphase der Erkrankung, also der Manifestation erster pathologischer neuronaler Veränderungen bis zum Auftreten von Symptomen birgt die Möglichkeit, mit Screening-Verfahren pathologische Prozesse zu entdecken. Die Alzheimer-Risikodiagnostik als eine Vorsorgeuntersuchung flächenhaft zu etablieren, wäre ein Ansatz. Diese Untersuchung ist bisher jedoch nicht als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherungen etabliert und ein routinemäßiges Screening mit bildgebenden Verfahren nicht in der zurzeit gültigen Demenz-Leitlinie der AWMF aufgeführt. Für wissenschaftliche Studien ist es jedoch als Standardverfahren etabliert. Die vom National Institute of Aging gemeinsam mit der Alzheimer's Association entwickelten erweiterten Kriterien für die Diagnose M. Alzheimer schließen die MRT-Bildgebung, die Volumetrie inbegriffen, ebenfalls ein (Boelmans und Buchert 2013). Bei Zeichen neuronaler Schädigung stellen Biomarker wie das CSF-Tau-Protein und die bildgebenden Verfahren mittels struktureller MRT und FDG-PET eine positive Möglichkeit dar, die klinische Diagnose der AD zu belegen. In der aktuellen Empfehlung der Arbeitsgruppe des National Institute of Aging-Alzheimer's Association können die aufgeführten Biomarker eingesetzt werden bei wahrscheinlicher und möglicher Alzheimer-Demenz, bei denen AD-typische pathophysiologische Prozesse zugrunde liegen (McKhann et al. 2011), um die Diagnose zu unterstützen.

4.1 Volumetrie und funktionelle Testung

Die Korrelationen der MRT-basierten Hirnvolumenvermessung mit Ergebnissen aus dem DemTect zeigten weder in der Gesamtpunktzahl noch in den einzelnen Subtests signifikante Ergebnisse. In einer aktuellen Arbeit von Arlt et al. wurde die Hirnvolumenatrophy mittels Volumetrie vollautomatisiert und benutzerunabhängig (ebenfalls durch jung diagnostics mit derselben Methode ausgewertet) in Beziehung zu neuropsychologischen Tests untersucht. Als umfangreiche Testverfahren wurde der MMSE, Aufgaben zum unmittelbaren und verzögerten Abruf einer Wortliste (aus Wechsler Memory Scale und CERAD), zur Wortflüssigkeit und konstruktiver Praxis (CERAD) eingesetzt sowie der Uhrentest. Ihr Kollektiv bestand aus 50 Probanden, davon 18 mit amnestischer MCI, 21 mit milder AD sowie 11 Kontrollpatienten. Sie fanden heraus, dass das Volumen der grauen Substanz im linken Hippocampus mit Ergebnissen aus Gedächtnisaufgaben korrelierte, die vereinfacht durch 2 Subtests aus dem DemTect, unmittelbarer und verzögerter Abruf der Wortlisten, nachgebildet werden können. Des Weiteren korrelierte signifikant das Volumen des linken Temporallappens mit einer Aufgabe zur Wortflüssigkeit (Arlt et al. 2012). Diese Fähigkeit wurde in dieser Arbeit mit der Supermarktaufgabe des DemTect überprüft.

In unserem Kollektiv konnte beobachtet werden, dass ca. 60 % der Probanden im DemTect und BrainCheck übereinstimmend ein unauffälliges Ergebnis erzielten. Ca. 21 % waren volumetrisch unauffällig, aber leicht kognitiv beeinträchtigt oder sogar demenzverdächtig. Dieses Ergebnis könnte mit dem Untersuchungszeitpunkt der funktionellen Testung zusammenhängen. Der DemTect wurde häufig im Anschluss eines zeitintensiven Vorsorge-Checks (Sonographie, Ergometrie, Ganzkörper-MRT, Vorstellung beim Haut- und Augenarzt) durchgeführt. Demzufolge könnte eine mangelnde Konzentrationsfähigkeit, durch eine ungewohnt lange diagnostische Prozedur, die Ursache für die nicht altersentsprechende kognitive Leistung sein.

Bei den Patienten des MPCH handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um gut ausgebildete und auch im höheren Alter geistig aktive Patienten. Retrospektiv betrachtet liegt häufig ein langer Schul- und Ausbildungsweg hinter ihnen, was

als protektiv hinsichtlich des AD-Risikos betrachtet werden kann, da geringe Bildung als Risikofaktor gilt (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). Für die Patienten, die sich funktionell altersgemäß darstellten, aber volumetrisch vom Normalbefund abwichen (3 mit hippocampaler neuronaler Schädigung bei erhöhtem AD-Risiko und 5 grenzwertige, kontrollbedürftige Befunde s. 6.1 Tabelle 23), ist es nicht auszuschließen, dass die funktionelle Schwelle aufgrund kognitiver Kompensationsmechanismen noch nicht überschritten worden ist. Ein weiterer Erklärungsansatz für die beschriebenen Ergebnisse des DemTect ist die Befürchtung, bei der funktionellen Testung „zu versagen“. Diese Versagensangst könnte die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigen (de Koning 2009). Bei Patienten, die mitten im Leben stehen, aber verunsichert sind, weil sie an sich Gedächtnisstörungen bemerkt haben, könnte diese Versagensangst stark ausgeprägt sein. Besonders der erste DemTect-Subtest und hierbei der zweite Lernvorgang mit unmittelbarem Abruf vermittelt einigen den Eindruck, so schlecht abgeschnitten zu haben, dass ein weiterer Versuch nötig wird. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der DemTect in dem beschriebenen Setting nicht unter Standardbedingungen durchgeführt werden konnte, was für seine Aussagekraft jedoch von erheblicher Bedeutung ist.

Ein ähnliches Verteilungsmuster hinsichtlich geringer Übereinstimmung von Pathologien und Normalbefunden spiegelte sich auch in der Beziehung zwischen den Ergebnissen des Uhrentest und der VBM/ VBV wieder. Hierbei wies 50 % der Uhrentest-Absolventen ein volumetrisch unauffälliges und vom Score-Wert „perfekt“ bzw. noch nicht als pathologisch geltendes Ergebnis auf, das gilt jedoch auch für 15 Patienten (31,25 %) mit einem Normalbefund aus der Bildgebung und einem als pathologisch geltenden Score von 3 oder 4 (s. 6.1. Tabelle 24). In der Arbeit von Arlt et al. wurden ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse der grauen Substanz in den temporalen und hippocampalen Regionen beobachtet. Jedoch korrelierte der Uhrentest signifikant mit der gesamten grauen Substanz. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten zwischen 45 und 90 Jahren. Sie wiesen somit eine geringere Altersverteilung auf als das dieser Arbeit zugrunde liegende Kollektiv (Sub-Kollektiv DemTect/ Uhrentest:

28,8 bis 87,3 Jahren, Mittelwert 64,7 Jahre, Median 67,2 Jahre, SD 12,9). Zudem ist die Hemmschwelle, eine Überprüfung des Gedächtnisses im Rahmen körperlicher Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen zu lassen, eine andere, als bei bemerkten kognitiven Defiziten eine neurologisch-psychiatrische Fach-einrichtung aufzusuchen.

Zusammenfassend kann nicht die Aussage getroffen werden, dass in dem stark altersgemischten Kollektiv ein unauffälliges kognitives Ergebnis signifikant mit einem unauffälligen volumetrischen Befund einhergeht. Ebenso konnte nicht signifikant bestätigt werden, dass bei nicht altersentsprechenden kognitiven Leistungen auch Hirnatrophien nachweisbar waren. Mittels der gängigen Suchmaschinen (Pubmed, Medline, Embase) konnte bisher keine Studie ausfindig gemacht werden, in der der DemTect mit Hirnvolumina korreliert wurde. Die volumetrische Analyse einzelner Hirnareale ist gut validiert und in einigen Leitlinien auch bereits Teil der empfohlenen Diagnostik (Boelmans und Buchert 2013). Auch kann die MR-basierte Volumetrie als weitgehend störunanfällig gelten, während das Ergebnis des DemTect von mehreren „confounding factors“ beeinflusst wird (hohes Bildungsniveau, Ermüdung durch vorangegangene Diagnostik, Stress durch Versagensangst). Entsprechend gilt der DemTect auch nicht als adäquate diagnostische Maßnahme, um das Alzheimer-Risiko zu ermitteln (Scheurich et al. 2005) und sollte entsprechend nur komplementär zur Standarddiagnostik verwendet werden.

4.2 Klinische Parameter in Korrelation zur Volumetrie und/ oder kognitiven Funktionen

Neben dem Alter und der Genetik sind sieben weitere Risikofaktoren für die Alzheimer-Demenz von der WHO anerkannt. Es handelt sich hierbei um die Stoffwechselstörung Diabetes mellitus, Hypertonie und Fettleibigkeit im mittleren Lebensalter, Depression, körperliche Inaktivität, Rauchen und geringe Bildung (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). Drei der genannten Risikofaktoren sind Erkrankungen, die definitionsgemäß dem metabolischen Syndrom zugehörig sind. Das metabolische Syndrom ist folgendermaßen definiert: Abdominelle Fettleibigkeit (Grenzwerte des Taillen-

umfangs abhängig von der Ethnie) in Verbindung mit 2 der 4 folgenden Symptome: Triglyceride ≥ 150 mg/dl, HDL-Cholesterin < 40 mg/dl bei Frauen und < 50 mg/dl bei Männern, Blutdruck systolisch ≥ 130 mmHg oder diastolisch ≥ 85 mmHg oder einer vorausgegangenen Therapie eines der Symptome, sowie Nüchtern-Glukose ≥ 100 mg/dl oder Typ 2 Diabetes mellitus (International Diabetes Federation 2006). Kloppenborg et al. untersuchten in einer Studie die einzelnen Parameter des metabolischen Syndroms, von denen jeder für sich mit einem erhöhten Risiko einhergeht, um den stärksten Risikofaktor für eine Demenz bzw. Alzheimer-Demenz zu ermitteln. Im mittleren Lebensalter schien die Hypertonie, im späteren Lebensalter Diabetes mellitus die höchsten Risiken für eine Demenz zu sein (Kloppenborg et al. 2008). An anderer Stelle wurde das Auftreten von synergistischen oder additiven Effekten der einzelnen Risikofaktoren beschrieben (Tolppanen et al. 2012). Das HR für eine wahrscheinliche AD bei Vorhandensein von 3 oder mehr der Risikofaktoren Diabetes, Hypertonie, Herzerkrankung und gegenwärtiger Nikotinkonsum betrug 3,4 (95 % CI 1,8-6,3) im Vergleich zu Probanden, die keine Risikofaktoren hatten (Luchsinger et al. 2005). Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der in dieser Arbeit analysierten Risikofaktoren diskutiert.

4.2.1 Hypertonie

Unterschiedliche Grenzwerte für Hypertonie oder anamnestische Angaben, wie auch in unserer Studie, Betrachtung des systolischen und oder diastolischen Blutdrucks sowie mit und ohne therapeutische Maßnahmen und Betrachtung der Parameter im mittleren oder späteren Lebensabschnitt, erschweren Rückschlüsse auf einheitliche Resultate. In Langzeitstudien konnte eine Assoziation zwischen Bluthochdruck im mittleren Lebensalter und einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer-Demenz beobachtet werden (Kivipelto et al. 2005, Launer et al. 2000).

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Hypertoniker ein geringeres Volumen an gesamter grauer Substanz aufwiesen und in den DemTect-Subtests unmittelbarer und verzögerter Abruf der Wortlisten eine geringere Punktzahl erzielten als Patienten, die in der Anamnese diese Angabe verneinten. Folglich

fürte ein erhöhter Bluthochdruck zu einer Abnahme von grauer Substanz insgesamt, der Datenlage nach aber nicht in Regionen, in denen atrophische Veränderungen mit einer Alzheimer-Demenz einhergehen. Demzufolge könnte der Volumenverlust beispielsweise frontal zu finden sein, wie durch Chen et al. beschrieben (Chen et al. 2006).

Des Weiteren gibt es Anzeichen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Hypertonie und kognitiven Defiziten besteht. Die durchgeführten Subtests unmittelbarer und verzögerter Abruf aus dem DemTect wiesen einen signifikanten Unterschied auf. Jedoch scheinen andere Parameter mehr Einfluss auf die funktionelle Leistung zu haben, da die korrigierten R^2 -Werte äußerst gering waren. In einer prospektiven Multi-Center-Studie ($n= 3327 \geq 75$ Jahre) konnten keine signifikanten Ergebnisse bezüglich einer Hypertonie und Testungen mit unmittelbarem und verzögertem Abruf von Wortlisten (aus CERAD) erzielt werden (Köhler et al. 2012). Williams et al. führten neben einer Analyse von Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz auch eine für kognitive Abnahme durch. Sie konnten keine Assoziation finden, der Evidenzgrad war allerdings gering (Williams et al. 2010).

Letztlich ist eine Aussage über den Zusammenhang zwischen Hypertonie und Früherkennung bzw. erhöhtem Erkrankungsrisiko und einer Alzheimer-Demenz (volumetrisch) sowie kognitiver Leistung schwierig. Eine Limitation dieser Analyse ist die Tatsache, dass fast alle Hypertonie-Patienten medikamentös behandelt werden und dies sich protektiv ausgewirkt haben könnte.

4.2.2 Diabetes mellitus und Nüchternblutzucker

Der Zusammenhang zwischen der Alzheimer-Demenz und der Stoffwechselstörung Diabetes mellitus wurde in den letzten Jahren intensiv untersucht. Diese Erkrankung geht laut der umfangreichen Meta-Analyse von Williams et al. mit einem erhöhten Risiko sowohl für die AD als auch für eine kognitive Abnahme einher (Williams et al. 2010).

In dieser Arbeit konnten diesbezüglich signifikante Ergebnisse beobachtet werden. Zum einen sank das Volumen von gesamter grauer Substanz und im linken Hippocampus bei steigendem Wert des Nüchternblutzuckers. Des Weiteren

konnte beobachtet werden, dass Probanden beim verzögerten Abruf der Wortliste des DemTect weniger Punkte erzielten als jene, bei denen ein Diabetes mellitus vorlag. Die Aussagekraft der letztgenannten Analyse ist allerdings als sehr gering zu bewerten, andere Parameter scheinen das Ergebnis stärker zu beeinflussen. Die bereits im Abschnitt Diskussion Hypertonie aufgeführte Studie von Köhler et al. konnte keinen signifikanten Zusammenhang bezüglich Diabetes mellitus und unmittelbarem oder verzögertem Abruf (aus CERAD) erzielen. In aktueller Literatur wird die Alzheimer-Demenz als Diabetes mellitus Typ 3 beschrieben. Es wurden Überschneidungen hinsichtlich molekularer und biochemischer Merkmale der Formen des DM Typ 1 und 2 entdeckt. Die Ausprägung sind selektiv im Gehirn zu finden (de la Monte und Wands 2008).

4.2.3 Nikotin-Anamnese

Nach derzeitigem Stand geht ein aktueller Nikotin-Konsum mit einem erhöhten AD-Risiko einher (Williams et al. 2010, Reitz et al. 2007, Luchsinger et al. 2005). Andere Studien beschrieben ein erhöhtes Risiko zu erkranken bei Nikotin-Konsum im mittleren Lebensalter, abhängig von der Dosismenge (Rusanen et al. 2011).

Durazzo et al. untersuchten in einer Studie über 2 Jahre den Verlauf der Atrophierate bei kognitiv gesunden, älteren Probanden ($75,9 \pm 4,8$ Jahre) hinsichtlich der Nikotin-Anamnese. Hierzu wurden 2 Gruppen gebildet, zum einen mit Probanden, die jemals in ihrem Leben geraucht haben und zum anderen mit Probanden, die nie Nikotin konsumiert haben. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einer positiven Nikotin-Anamnese eine signifikant größere Atrophie in Regionen, die in frühen AD-Stadien betroffen sind, aufwiesen als Nicht-Raucher. Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich des globalen kortikalen Volumenverlustes (Durazzo et al. 2012). Die Assoziation von Rauchen und einem Volumenverlust an grauer Substanz in ersten AD-Manifestationsorten wurde auch durch Almeida et al. beschrieben (Almeida et al. 2008).

In dieser Studie wurden im Gegensatz zu Durazzo et al. 3 Gruppen gebildet (Never Smoker, Ex-Smoker, Current Smoker). Es wurde ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen ehemaligen Rauchern und Patienten, die niemals in

ihrem Leben geraucht haben, in Korrelation mit Volumina der gesamten grauen Substanz, der linken hippocampalen Region sowie der addierten Hippocampusareale (gesamt) beobachtet. Die unterschiedliche Gruppenstärke in dieser Arbeit zwischen NS (138), ExS (133) und aktuell Rauchenden (62) könnte ein Grund sein, weshalb aus der Analyse mit aktuell Rauchenden kein signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte. Des Weiteren wurde weder in der Raucher-Gruppe, noch in der Gruppe mit Probanden, die irgendwann einmal geraucht haben, eine Klassifizierung bezüglich der Zigarettenmenge bzw. Pack Years (im Durchschnitt täglich gerauchte Anzahl von Zigaretten dividiert durch 20, multipliziert mit der Anzahl der Jahre, in denen Nikotin konsumiert wurde; vgl. Reitz et al. 2007) durchgeführt. Somit befinden sich in der Gruppe der Nikotin-Konsumenten gelegentliche und regelmäßige Raucher. Aus der oben bereits aufgeführten Studie von Rusanen et al. ging hervor, dass ein erhöhtes AD-Risiko auch von der Dosismenge abhängig ist. Dieses ist jedoch nicht Bestandteil der Arbeit gewesen. Ein weiterer Punkt, der den Vergleich mit der Arbeit von Durazzo et al. erschwert, ist, dass in unserem Kollektiv keine Unterteilung bezüglich der kognitiven Leistung vorgenommen wurde. Somit ist anzunehmen, dass sich in allen 3 Gruppen Patienten mit kognitiven Defiziten befinden.

Die erzielten Ergebnisse bestärken einen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und dem Auftreten einer Hirnatrophie in einer Region, die früh bei der Alzheimer-Demenz betroffen ist.

4.2.4 Cholesterin-Parameter

Sabbagh et al. führten eine Studie durch um ein charakteristisches Profil bezüglich der Fettstoffwechselfparameter bei Alzheimer-Erkrankten zu erkennen. Ausgeschlossen von der Studie wurden Probanden, die mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt wurden. Sie erhoben ebenfalls die Parameter Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sowie den Quotienten aus Gesamt- und HDL-Cholesterin. Das Ergebnis des ermittelten Profils wies erhöhte Werte bezüglich des Gesamt- und LDL-Cholesterins und normale Werte für HDL-Cholesterin und für den Quotienten auf. Sie führten weiterhin eine Analyse durch, in der die Ebenen aus funktioneller Testung und klinischen Parametern verknüpft wurden. Der dort verwendete MMSE korrelierte jedoch nicht signifikant mit den erhobenen Laborparametern (Sabbagh et al. 2004). Insbesondere schien ein erhöhtes Gesamt-Cholesterin im mittleren, nicht jedoch im späteren Lebensabschnitt, mit einem erhöhten AD-Risiko im höheren Lebensalter einherzugehen (Anstey et al. 2008).

Wolf et al. untersuchten auch mittels MRT Hirnvolumina und korrelierten diese mit gemessenen Serumlipid-Befunden. Sie schlossen aus ihren Beobachtungen, dass sich bei 75- bis 85-Jährigen ein hoher HDL-Cholesterinspiegel protektiv auf eine hippocampale Atrophie und Alzheimer-Demenz auswirken könne. Ein hohes LDL oder Gesamt-Cholesterin war in der Altersgruppe damit nicht assoziiert (Wolf et al. 2004). Im folgenden Abschnitt werden diesbezügliche signifikante Ergebnisse dieser Arbeit erläutert.

4.2.4.1 LDL-HDL-Quotient

Einheitliche Grenzwerte für den LDL-HDL-Quotienten existieren nicht. Es handelt sich hierbei jedoch um einen Parameter zur Ermittlung des Arteriosklerose-Risikos. Je kleiner der Wert ist, desto günstiger ist das Verhältnis von „gutem und schlechtem“ Cholesterin, welches sich gefäßprotektiv auswirkt. Den Berechnungen nach sank die Gesamtpunktzahl des DemTect bei zunehmendem Quotienten. Dieses Ergebnis ist dahingehend zu interpretieren, dass sich die Gesamtpunktzahl bei einem hohen Missverhältnis der einzelnen Laborparame-

ter verringert. Da jedoch der korrigierte R^2 -Wert auch in dieser Analyse äußerst gering ist, ist trotz statistischer Signifikanz zu vermuten, dass andere Einflüsse eine höhere Relevanz besitzen. Bisher wurde keine Studie veröffentlicht, die den Zusammenhang von Ergebnissen des DemTect und dem Quotienten untersucht hat.

Die Korrelation des Quotienten mit Hirnvolumina ergab ein invers erwartetes Ergebnis. Die Kovarianzanalyse zeigte signifikante Zusammenhänge beim Volumen des gesamten und dem des linken Temporallappens. Hierbei nahmen die Volumina bei steigendem LDL-HDL-Quotienten zu. Zu erwarten gewesen wäre jedoch eine Substanz-Abnahme der Hirnareale.

4.2.4.2 HDL-Cholesterin

In dieser Analyse wurde wie auch bei dem LDL-HDL-Quotienten ein dem Ergebnis entgegengesetzt erwarteter Zusammenhang (Ward et al. 2010) beobachtet. Signifikant war die Abnahme des Volumens im linken Temporallappen bei steigendem HDL-Cholesterin. Statistisch gesehen kann der Zusammenhang im gesamten Temporallappen nicht als signifikant bewertet werden, da der ermittelte p-Wert bei 0,05 lag. Im Kontext mit dem zuvor beschriebenen Quotienten jedoch ist die Analyse konkludent, da sich die Signifikanzen ebenfalls temporal (links und gesamt) ergaben.

4.2.4.3 Gesamt-Cholesterin und Medikation

Den Berechnungen der Kovarianzanalyse nach wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem links temporalen Volumen und der Kategorisierung des Gesamt-Cholesterins mit und ohne Medikation in 3 verschiedenen Grenzbereichen erzielt. Hierbei waren die links temporalen Volumina der Gruppen mit Werten < 200 mg/dl, 200-250 mg/dl, 200-250 mg/dl unter Medikation und > 250 mg/dl signifikant größer als die der Gruppe > 250 mg/dl unter Medikation. Ebenfalls statistisch signifikant war der Volumenunterschied der Gruppen < 200 mg/dl unter Medikation und 200-250 mg/dl unter Medikation. Die Volumina der letztgenannten Kategorie wiesen im Mittel höhere Werte auf. Bei

einer weiteren detaillierten Analyse der Kategorisierung im Kontext der Ergebnisse aus der BrainCheck-Befundung konnte bei Patienten mit einer hippocampalen neuronalen Schädigung und erhöhtem AD-Risiko Folgendes beobachtet werden: Bei 5 Patienten war der Cholesterinwert optimal eingestellt, bei weiteren 7 befand sich der Wert im Grenzbereich. Von letztgenannten nahmen jedoch 6 Patienten bisher keine Medikamente. Ein Patient wies außerdem einen Wert von über 250 mg/dl auf, bei einem günstigen Verhältnis von LDL- zu HDL-Cholesterin. Beachtlich ist die Zahl von 49 sich volumetrisch unauffällig darstellenden Patienten mit Werten von > 250 mg/dl, davon 3, die unzureichend medikamentös eingestellt waren. Die Gesamt-Cholesterin-Werte mit und ohne Medikation von weiteren 107 Patienten waren grenzwertig (s. 6.1 Tabelle 34). Insgesamt lässt sich aus den erhobenen Daten dieser Untersuchung folgern, dass im Rahmen dieser Studie kein direkter Zusammenhang nachzuweisen war. Die Ursache für die Volumenunterschiede ist daher an anderer Stelle zu suchen.

4.2.5 Körpergewicht, Body-Mass-Index

Signifikante Ergebnisse mit dem Body-Mass-Index als metrische Variable wurden in unserer Studie in beiden Hippocampusregionen isoliert sowie in der Hippocampus-Gesamtheit beobachtet. Hierbei kam es in allen Arealen zu einer leichten Hirnvolumenzunahme bei steigendem Body-Mass-Index. Eine Hippocampusatrophie als Ausdruck der neuronalen Schädigung bei einer Alzheimer-Demenz würde den Erwartungen entsprechen. Die Volumenzunahme ist jedoch gering, so dass das Ergebnis nicht als klinisch relevant erachtet werden kann. Der Mittelwert des Kollektivs betrug $26,2$ kg/m² und liegt damit oberhalb des Normbereiches von $18,5$ - $24,9$ kg/m². In Anlehnung an Beydoun et al., aus deren Meta-Analyse der U-förmige Zusammenhang zwischen Gewicht und Demenz-Risiko hervorging (Beydoun et al. 2008), würden 54 adipöse und 4 untergewichtige Patienten des MPCH-Kollektivs von 350 Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Demenz besitzen. Von diesen 58 Patienten wurde jedoch nur bei 3 Probanden eine AD-typische hippocampale neuronale Schädigung

gung nachgewiesen (1 Patient mit Untergewicht $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ und 2 mit Adipositas $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (s. 6.1 Tabelle 35).

Aus den dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten lässt sich trotz statistisch signifikanter Ergebnisse nicht auf eine Korrelation zwischen der Variablen BMI und der AD schließen. Möglicherweise könnte in einer Verlaufsstudie, in der das Kollektiv in mittleres und höheres Lebensalter aufgesplittet wird, Fettleibigkeit im mittleren Lebensalter als Risikofaktor für eine Alzheimer-Demenz im späteren Lebensalter bestätigen. Fakt ist, dass eine Adipositas ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer-Demenz einhergehen.

4.2.6 Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße

Arteriosklerotische Veränderungen wurden in dieser Studie mit der farbkodierten Duplex-Sonographie an den hirnversorgenden Gefäßen ermittelt. Hierbei wurden signifikante Zusammenhänge sowohl volumetrisch, als auch funktionell beobachtet. Die IMT gilt als Surrogatparameter der generalisierten Arteriosklerose (Bots et al. 1997) und diente zum Überblick des Gefäßstatus des Kollektivs in dieser Arbeit.

In einigen Studien wurde der Zusammenhang von Arteriosklerose und Demenzen bzw. deren Subtypen untersucht. Beispielsweise die Autoren der Rotterdam-Studie oder der Baltimore-Studie (Baltimore Longitudinal Study of Aging) kamen zu dem Schluss, dass ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße und dem Auftreten einer Alzheimer-Demenz besteht (Wendell et al. 2012, Hofman et al. 1997). In einer prospektiven Kohortenstudie von Muller et al. zeigte sich, dass sowohl eine erhöhte IMT, als auch eine Carotisstenose mit einer gesamten und kortikalen Hirnvolumenminderung assoziiert sind. In einem Zeitraum von knapp 4 Jahren wurde eine Progression nur bei einer schweren ($> 70 \%$) oder bilateralen Stenose mit einer globalen, kortikalen und subkortikalen Hirnvolumenminderung beobachtet. Jedoch konnte dies nicht für eine erhöhte IMT, moderate Carotisstenose (50-70 %) oder unilaterale Stenose gezeigt werden (Muller et al. 2011).

Bei der Korrelation des Volumens rechts temporal mit Befunden aus der Ultraschalluntersuchung konnte in dieser Arbeit dargestellt werden, dass Patienten mit einem Normalbefund sowie ausschließlicher Intima-Media-Verdickung und Plaquenachweis ein signifikant höheres Volumen aufwiesen als Patienten mit hämodynamisch relevanten Stenosen. Somit konnte beobachtet werden, dass die stenotischen Veränderungen in diesem Kollektiv signifikant zu einer rechts temporalen Hirnvolumenminderung führten. Trotz des Ergebnisses aus der Analyse ist ein direkter Zusammenhang zwischen Ultraschallbefunden und einem erhöhten Risiko für eine Alzheimer-Demenz aufgrund der nicht betroffenen Hippocampusregionen in diesem Kollektiv nicht zu vermuten. Weitere Beobachtungen über einen längeren Zeitraum und Verlaufskontrollen könnten Aufschluss darüber geben, inwieweit arteriosklerotische Veränderungen die AD-typischen Hirnvolumenregionen verändern. Des Weiteren müsste die Einnahme gefäßprotektiver Medikamente als Ausschlusskriterium für die Probanden gelten, um den direkten Einfluss zu ermitteln.

Zusätzlich korrelierte der Subtest verzögerter Abruf aus der funktionellen Testung mit den Sonographiebefunden. Hierbei erreichten sonographisch unauffällige Patienten (n= 11/ 42) signifikant mehr Punkte als Patienten mit nachweisbaren Plaques (n= 21/ 42). Bei einer detaillierten Analyse von Subtest und Ultraschalldiagnostik (Plaquenachweis) konnte Folgendes beobachtet werden: 1 Patient erzielte 0 Punkte, 4 Patienten 1 Punkt und jeweils 8 Patienten erreichten 2 und 5 Punkte. Daraus lässt sich schließen, dass trotz des Nachweises von Plaques nicht unbedingt kognitive Defizite bei der mittelfristigen Gedächtnisleistung/ Langzeitgedächtnis (Kessler et al. 2000) zu erwarten sind. Der bereits beschriebene marginale korrigierte R²-Wert verweist auf den geringen Zusammenhang zwischen den Variablen. Somit ist die Aussagekraft der Analyse als gering zu bewerten. Es konnten keine Studien ausfindig gemacht werden, in denen Ultraschallbefunde der hirnversorgenden Gefäße mit den erzielten Punkten des Subtestes korreliert wurden (s. 6.1 Tabelle 36).

4.3 Ergebnisse ohne Signifikanz

In dieser Studie wurde bei einem Großteil der Variablen kein signifikantes Ergebnis erzielt. Die Ursache liegt hierfür möglicherweise in dem zum einen altersmäßig breit gefächerten Kollektiv und zum anderen an der geringen Anzahl einiger vorhandener anamnestischer Angaben oder Befunde. Des Weiteren wurden Patienten mit einer medikamentösen Therapie von untersuchten Parametern nicht ausgeschlossen. So hat sich möglicherweise die Behandlung positiv auf Hirnvolumen oder Gedächtnis ausgewirkt. Das Besondere an diesem Kollektiv ist jedoch die breite Masse der Altersverteilung, die starke Varianz von Vorerkrankungen und Vormedikation und der unterschiedlichen Wahrnehmung von subjektiven Gedächtnisstörungen. Im Gegensatz zu Kollektiven aus Gedächtniskliniken, in denen Probanden mit möglicher oder wahrscheinlicher Alzheimer-Demenz stark repräsentiert sind, geht es bei der VBM/ VBV um Früherkennung, also um eine Phase viele Jahre vor dem um das 65. Lebensjahr liegenden Manifestationsgipfel (Gleixner et al. 2009, S. 338). Nicht auszuschließen ist, dass der Krankheitsprozess bereits begonnen hat, aber weder das Hirnvolumen noch die Kognition betroffen sind.

4.4 Verlaufskontrollen

Die 22 durchgeführten Verlaufskontrollen geben nur unzureichend Auskunft über die Stabilität der Methode der voxelbasierten Volumetrie und Morphometrie. In einer Verlaufsstudie mit erneuten MRT-Untersuchungen etwa alle 3-5 Jahre bei unauffälligen und jährlichen Kontrollen bei Patienten mit grenzwertigen Ergebnissen könnte die Aussagekraft beurteilt werden.

Insgesamt lässt sich aus den schon durchgeführten Verlaufsbeobachtungen schließen, dass dieses Verfahren eine hohe Stabilität aufweist. Bei 14 Patienten wurde der Erstbefund beim zweiten Untersuchungszeitpunkt bestätigt (12 Patienten mit Normalbefund, 2 Patienten mit auffälligem Befund und erhöhtem AD-Risiko). Bei weiteren 5 Patienten wurde sozusagen Entwarnung gegeben, da der zuvor grenzwertige Befund von Substanzverlust stabil geblieben ist. Damit konnte bei 77,3 % des kleinen Kollektivs die Angst genommen werden, in naher

Zukunft an der bisher nicht kausal therapierbaren Alzheimer-Demenz zu erkranken.

Bei 3 zuvor unauffälligen Patienten wurde über einen Zeitraum von 84, 96 und 140 Wochen bei der Verlaufskontrolle eine Reduktion von hippocampaler Substanz nachgewiesen. Diese befand sich zwar noch im Normbereich, stellte jedoch einen überproportionalen Hirnvolumenverlust dar. Ursächlich für den hippocampalen Substanzverlust könnte eine Alzheimer-Demenz bedingte neuronale Schädigung sein. In dieser Gruppe wurde nicht weiter nach der Genese differenziert und somit sind weitere Erkrankungen, die mit einer hippocampalen Atrophie einhergehen, denkbar. Beispielsweise wurde bei Depressionen (Videbech und Ravnkilde 2004), Normaldruckhydrocephalus (geringe Atrophie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012) oder einer anhaltenden Stresssymptomatik (Warner-Schmidt und Duman 2006) eine Abnahme von grauer Substanz beobachtet.

4.5 Feedback von Patienten mit auffälligem BrainCheck

Zum Abschluss der Diskussion wird in diesem Abschnitt auf die Rückmeldung von bestätigten Fällen einer Alzheimer-Demenz eingegangen. Insgesamt 19 der 354 Patienten wiesen eine hippocampale neuronale Schädigung auf, die signifikant über das altersübliche Maß hinausging. In allen diesen Fällen wurde den Patienten dringend empfohlen, eine ergänzende fachärztliche Abklärung durchführen zu lassen. Eine Rückmeldung erhielt das MPCH von 5 der 19 Patienten mit der Bestätigung einer Alzheimer-Demenz in 3 Fällen. Bei 2 weiteren Patienten wurde ein Morbus Parkinson diagnostiziert. Eine Assoziation zwischen einer Hippocampusatrophie und Morbus Parkinson wurde bereits beschrieben (Junqué et al. 2005, Camicioli et al. 2003). Bei den verbleibenden 14 Probanden blieb bis zum Abschluss der Arbeit (30.06.2013) ein Feedback aus. Für die fehlende Rückmeldung sind vielfältige Gründe möglich. Das Medizinische PräventionsCentrum Hamburg wird von einem Großteil der Patienten regelmäßig zu Vorsorge- und Kontrolluntersuchungen aufgesucht. In einigen Fällen wird gezielt nur das Angebot der Alzheimer-Risikodiagnostik, mit und ohne interdisziplinäre Diagnostik, genutzt. Somit ergibt sich ein einmaliger ein Arzt-

Patienten-Kontakt. Des Weiteren ist es nicht auszuschließen, dass ein Teil der Patienten für sich selbst das Erkrankungsrisiko bzw. Status in Erfahrung bringen möchten, ohne dass dieses eine weiterführende diagnostische und therapeutische Konsequenz hat. Andere Patienten wiederum leben nicht in Hamburg bzw. im Ausland und suchen einen Facharzt in unmittelbarer Nähe auf. Im Anhang findet sich in Tabelle 37 eine Auflistung der Probanden mit dem jeweiligen Feedback.

5. Zusammenfassung

Einleitung Der drastische Anstieg von Alzheimer-Erkrankungen bei noch fehlenden kausalen Therapien macht deutlich, wie wichtig die Entwicklung von Präventivmaßnahmen heute ist. Ziel dieser Arbeit war, in einem Kollektiv von Vorsorgepatienten des MPCH dementielle und kardiovaskuläre Risikofaktoren mit der Hippocampusatrophie (HA), als weiterem Risikofaktor der AD und Zeichen einer AD-typischen neuronalen Schädigung, zu korrelieren, um daraus ein Risikoprofil von besonders gefährdeten Patienten ableiten zu können.

Methodik Retrospektiv wurden Daten von 354 Patienten analysiert, die sich zwischen 05/ 2008-09/ 2012 zur Alzheimer-Risikodiagnostik vorstellten. Zur Detektion einer sich in einer frühen Entwicklungsphase befindlichen HA wurden cMRT-Aufnahmen mit der Technik der voxelbasierten Volumetrie/Morphometrie bearbeitet. Bei einem Subkollektiv von 53 Patienten wurde zusätzlich ein kognitives Demenz-Screening (DemTect, Uhrentest) durchgeführt. Korrelationen von klinischen Parametern aus Anamnese und Diagnostik, Hirnvolumina und funktioneller Testung, wurden statistisch untersucht.

Ergebnisse Eine HA, die auf ein erhöhtes AD-Risiko hindeutet, wurde bei 19/ 354 Probanden nachgewiesen. Bei 295 Patienten konnte ein erhöhtes Risiko ausgeschlossen werden. Bei 40 Patienten wurde eine Abklärung bzw. Kontrolluntersuchungen nach einem Jahr empfohlen. Die Hippocampusvolumetrie korrelierte nicht signifikant mit den Ergebnissen der untersuchten herkömmlichen Demenz-Screening-Verfahren. Signifikante Korrelationen ließen sich zwischen Hippocampusvolumen (HV) und Serum-Nüchternblutzucker sowie zwischen HV und Nikotinabusus nachweisen. Bei weiteren von der WHO benannten Risikofaktoren konnte eine solche Korrelation nicht sicher nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen Die mangelnde Eignung der herkömmlichen Demenz-Screening-Verfahren zur Unterstützung der AD-Risikodiagnostik und ihre Anfälligkeit gegenüber nicht standardisierten Testbedingungen (Check-up-Situation) konnte durch diese Arbeit unterstrichen werden. Bei Patienten mit Nikotinabusus und erhöhtem Nüchternblutzucker sollten gezielte Vorkehrungen hinsichtlich AD-Vorsorge und Prävention getroffen werden.

6. Anhang

6.1 Ergebnistabellen

Tabelle 22: Befund BrainCheck mit Häufigkeitsverteilung der Altersgruppen

			Altersgruppen in Jahren						Gesamt
			< 40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	
Brain Check- Befund	Unauffällig	Anzahl	26	34	67	108	46	14	295
		%	8,8 %	11,5 %	22,7 %	36,6 %	15,6 %	4,7 %	100,0 %
	Kontrollbedürftig	Anzahl	2	1	7	9	11	0	30
		%	6,7 %	3,3 %	23,3 %	30,0 %	36,7 %	0,0 %	100,0 %
	H.n.S., erhöhtes AD-Risiko	Anzahl	0	0	1	5	7	6	19
		%	0,0 %	0,0 %	5,3 %	26,3 %	36,8 %	31,6 %	100,0 %
	H.n.S., am ehes- ten Depressions- Verdacht	Anzahl	1	1	0	0	1	0	3
		%	33,3 %	33,3 %	0,0 %	0,0 %	33,3 %	0,0 %	100,0 %
	H.n.S., Sonstige	Anzahl	2	0	1	3	1	0	7
		%	28,6 %	0,0 %	14,3 %	42,9 %	14,3 %	0,0 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	31	36	76	125	66	20	354
		%	8,8 %	10,2 %	21,5 %	35,3 %	18,6 %	5,6 %	100,0 %

H.n.S.: Hippocampale neuronale Schädigung

Tabelle 23: Befund BrainCheck mit Häufigkeitsverteilung der DemTect-Gesamtpunktzahl

			DemTect-Gesamtpunktzahl			Gesamt	
			13-18 Punkte al- tersgemäÙe kog- nitive Leistung	9-12 Punkte leicht kognitive Beein- trächtigung	0-8 Punkte De- menzverdacht		
Brain Check- Befund	Unauffällig	Anzahl	32	9	2	43	
		%	74,4 %	20,9 %	4,7 %	100,0 %	
	Kontrollbedürftig	Anzahl	5	0	0	5	
		%	100,0 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %	
	H.n.S., erhöhtes AD-Risiko	Anzahl	3	1	0	4	
		%	75,0 %	25,0 %	0,0 %	100,0 %	
	H.n.S., Sonstige	Anzahl	0	1	0	1	
		%	0,0 %	100,0 %	0,0 %	100,0 %	
	Gesamt		Anzahl	40	11	2	53
			%	75,5 %	20,8 %	3,8 %	100,0 %

Tabelle 24: Befund BrainCheck mit Häufigkeitsverteilung des Uhrentests

			Uhrentest				Gesamt
			Score 1	Score 2	Score3	Score 4	
Brain Check- Befund	Unauffällig	Anzahl	7	17	9	6	39
		%	17,9 %	43,6 %	23,1 %	15,4 %	100,0 %
	Kontroll- bedürftig	Anzahl	0	1	1	2	4
		%	0,0 %	25,0 %	25,0 %	50,0 %	100,0 %
	H.n.S., er- höhtes AD- Risiko	Anzahl	2	1	1	0	4
		%	50,0 %	25,0 %	25,0 %	0,0 %	100,0 %
	H.n.S., Sonstige	Anzahl	0	0	0	1	1
		%	0,0 %	0,0 %	0,0 %	100,0 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	9	19	11	9	48
		%	18,8 %	39,6 %	22,9 %	18,8 %	100,0 %

Tabelle 25: Anamnestische Angaben mit Häufigkeitsverteilung im Kollektiv

	Ja/ bekannt	Nein/ n. bekannt	Gesamt	Nicht doku- mentiert	Insgesamt
Hypertonie	133	202	335	19	354
Hypertonie Medikation	129	208	337	17	354
Diabetes mellitus Typ 2	45	290	335	19	354
Demenz-Anamnese	42	293	335	19	354
Alzheimer-Anamnese	13	322	335	19	354
Subjektive Gedächtnisbeeinträchtigung	119	122	241	113	354
Depression	15	-	15	339	354
Negative Stimmung	10	106	116	238	354
Positive Stimmung	66	31	97	257	354

Tabelle 26: Diabetes-Medikation mit Häufigkeitsverteilung

Therapieform	Häufigkeit	Prozent (%)
Keine *	308	91,1
Diätetisch	2	0,6
Oral	20	5,9
Insulinpflichtig	8	2,4
Gesamt	338	100,0
Nicht dokumentiert	16	
Insgesamt	354	

* bzw. kein DM bekannt

Tabelle 27: Nikotin-/ Raucherstatus mit Häufigkeitsverteilung

Raucherstatus	Häufigkeit	Prozent (%)
Never Smoker	138	41,4
Ex-Smoker	133	39,9
Smoker	62	18,6
Gesamt	333	100,0
Keine Angabe	21	
Insgesamt	354	

Tabelle 28: Kategorisierung Gesamt-Cholesterin mit und ohne Medikation mit Häufigkeitsverteilung

Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	Häufigkeit	Prozent (%)
< 200 mg/dl	71	24,0
< 200 mg/dl unter Statinmedikation	37	12,5
200-250 mg/dl	116	39,2
200-250 mg/dl unter Statinmedikation	11	3,7
> 250 mg/dl	56	18,9
> 250 mg/dl unter Statinmedikation	5	1,7
Gesamt	296	100,0
Nicht untersucht	58	
Insgesamt	354	

Tabelle 29: Gewichtsklassifikation mit Häufigkeitsverteilung

BMI (kg/m ²)	Häufigkeit	Prozent (%)
< 18,5	4	1,1
18,5-24,9	136	38,9
25,0-29,9	156	44,6
≥ 30,0	54	15,4
Gesamt	350	100,0
Nicht dokumentiert	4	
Insgesamt	354	

Tabelle 30: Befunde Ultraschalluntersuchung mit Häufigkeitsverteilung

Ultraschallbefund	Häufigkeit	Prozent (%)
Normalbefund	101	33,8
IMT > 0,8 mm	70	23,4
Plaques, hämodynamisch nicht relevant	124	41,5
Stenose, hämodynamisch relevant	4	1,3
Gesamt	299	100,0
Nicht untersucht	55	
Insgesamt	354	

Legende für Tabelle 31 und 32:

- GM: Gesamte graue Substanz
- Tl: Temporallappen links
- Tr: Temporallappen rechts
- Tg: Temporallappen gesamt
- Hl: Hippocampus links
- Hr: Hippocampus rechts
- Hg: Hippocampus gesamt

Tabelle 31: Signifikanzwerte der durchgeführten Analysen von Hirnvolumina und klinischen Parametern mit $p < 0,05$

Variable	GM	TI	Tr	Tg	HI	Hr	Hg
Gesamt-Cholesterin und Medikation	0,063	0,047	0,141	0,071	0,361	0,956	0,705
Gesamt-Cholesterin	0,376	0,728	0,977	0,848	0,997	0,981	0,988
LDL	0,132	0,120	0,336	0,195	0,449	0,730	0,564
HDL	0,539	0,024	0,121	0,050	0,113	0,202	0,131
LDL-HDL-Quotient	0,617	0,013	0,131	0,040	0,094	0,227	0,129
Homocystein	0,581	0,768	0,633	0,689	0,121	0,264	0,159
Nüchtern-Blutzucker	0,004	0,141	0,055	0,080	0,039	0,224	0,084
HbA1c	0,256	0,946	0,762	0,847	0,974	0,673	0,805
Hypertonie	0,024	0,245	0,126	0,163	0,438	0,078	0,176
Diabetes mellitus	0,101	0,737	0,638	0,690	0,966	0,648	0,838
Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße	0,490	0,155	0,026	0,062	0,238	0,081	0,115
Nikotin	0,027	0,201	0,150	0,166	0,049	0,078	0,045
Body-Mass-Index	0,161	0,076	0,167	0,104	0,024	0,044	0,024
Familienanamnese Demenz	0,563	0,715	0,531	0,607	0,764	0,406	0,546
Familienanamnese M. Alzheimer	0,300	0,131	0,133	0,120	0,591	0,318	0,413
Subjektive Gedächtnisstörung	0,194	0,493	0,172	0,711	0,079	0,611	0,234
Negative Stimmung	0,760	0,513	0,874	0,813	0,261	0,114	0,147
Positive Stimmung	0,815	0,661	0,412	0,502	0,785	0,575	0,870
Depression	0,690	0,257	0,567	0,380	0,126	0,080	0,082
Well-being-Index	0,647	0,131	0,395	0,223	0,639	0,729	0,656

Tabelle 32: Signifikanzwerte der durchgeführten Analysen von Hirnvolumina und funktioneller Testung mit $p < 0,05$

Variable	GM	TI	Tr	Tg	HI	Hr	Hg
DemTect							
Gesamtpunktzahl	0,527	0,847	0,872	0,857	0,663	0,631	0,627
Punkte IR	0,946	0,953	0,810	0,879	0,954	0,719	0,871
Punkte Supermarktaufgabe	0,341	0,206	0,318	0,249	0,322	0,318	0,292
Punkte DR	0,620	0,811	0,720	0,761	0,479	0,519	0,474
Uhrentest							
Punkte	0,348	0,186	0,330	0,234	0,568	0,771	0,886

Tabelle 33: Signifikanzwerte der durchgeführten Analysen von funktioneller Testung und klinischen Parametern mit $p < 0,05$

Variable	DemTect Gesamt- punktzahl	DemTect Punkte IR	DemTect Punkte Supermarkt- aufgabe	DemTect Punkte DR	Punkte Uhrentest
Gesamt-Cholesterin und Medikation	0,603	0,521	0,262	0,399	0,201
Gesamt-Cholesterin	0,185	0,852	0,123	0,451	0,521
LDL	0,066	0,718	0,124	0,257	0,700
HDL	0,104	0,256	0,264	0,053	0,647
LDL-HDL-Quotient	0,018	0,285	0,674	0,054	0,631
Homocystein	0,269	0,300	0,552	0,433	0,512
Nüchtern-Blutzucker	0,325	0,578	0,672	0,088	0,146
HbA1c	0,202	0,511	0,390	0,093	0,941
Hypertonie	0,103	0,038	0,368	0,035	0,453
Diabetes mellitus	0,085	0,626	0,794	0,024	0,438
Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße	0,065	0,616	0,492	0,046	0,163
Nikotin	0,056	0,106	0,966	0,165	0,492
Body-Mass-Index	0,094	0,203	0,056	0,206	0,286
Familienanamnese Demenz	0,973	0,425	0,316	0,926	0,249
Familienanamnese Morbus Alzheimer	0,826	0,969	0,469	0,931	0,133
Negative Stimmung	0,572	1,000	0,415	0,958	0,166
Positive Stimmung	0,178	0,158	0,198	0,229	0,804
Depression	0,704	0,583	0,634	0,403	Keine Fälle
Well-being-Index	0,570	0,948	0,056	0,206	0,286

Tabelle 34: Befund BrainCheck mit Häufigkeitsverteilung des Gesamt-Cholesterins mit und ohne lipisenkende Medikation

			Gesamt-Cholesterin mit und ohne Medikation (mg/dl)						Gesamt
			< 200	< 200 u. M.	200-250	200-250 u. M.	> 250	> 250 u. M.	
Brain Check- Befund	Unauffällig	Anzahl	64	31	98	9	46	3	251
		%	25,5%	12,4%	39,0%	3,6%	18,3%	1,2%	100,0%
	Kontroll- bedürftig	Anzahl	5	3	8	0	7	1	24
		%	20,8%	12,5%	33,3%	0,0%	29,2%	4,2%	100,0%
	H.n.S., erhöhtes AD-Risiko	Anzahl	2	3	6	1	1	0	13
		%	15,4%	23,1%	46,2%	7,7%	7,7%	0,0%	100,0%
	H.n.S., am ehes- ten Depressi- onsverdacht	Anzahl	0	0	2	0	0	0	2
		%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	H.n.S., Sonstige	Anzahl	0	0	2	1	2	1	6
		%	0,0%	0,0%	33,3%	16,7%	33,3%	16,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	71	37	116	11	56	5	296	
	%	24,0%	12,5%	39,2%	3,7%	18,9%	1,7%	100,0%	

u. M.: unter Medikation

Tabelle 35: Befund BrainCheck mit Häufigkeitsverteilung der Gewichtsklassifikation

			BMI Klassifikation in kg/m ²				Gesamt
			< 18,5	18,5-24,9	25,0-29,9	≥ 30,0	
Brain Check- Befund	Unauffällig	Anzahl	2	109	135	45	291
		%	0,7 %	37,5 %	46,4 %	15,5 %	100,0 %
	Kontrollbedürftig	Anzahl	1	13	13	3	30
		%	3,3 %	43,3 %	43,3 %	10,0 %	100,0 %
	H.n.S., erhöhtes AD-Risiko	Anzahl	1	9	7	2	19
		%	5,3 %	47,4 %	36,8 %	10,5 %	100,0 %
	H.n.S., am ehesten Depressionsverdacht	Anzahl	0	1	0	2	3
		%	0,0 %	33,3 %	0,0 %	66,7 %	100,0 %
	H.n.S., Sonstige	Anzahl	0	4	1	2	7
		%	0,0 %	57,1 %	14,3 %	28,6 %	100,0 %
Gesamt	Anzahl	4	136	156	54	350	
	%	1,1 %	38,9 %	44,6 %	15,4 %	100,0 %	

Tabelle 36: Ultraschall-Befund mit Häufigkeitsverteilung Punkte verzögerter Abruf (DR)

			Punkte verzögerter Abruf				Gesamt
			0	1	2	5	
Ultraschall-Befund	Normalbefund	Anzahl	0	0	2	9	11
		%	0,0 %	0,0 %	18,2 %	81,8 %	100,0 %
	IMT > 0,8 mm	Anzahl	0	2	2	6	10
		%	0,0 %	20,0 %	20,0 %	60,0 %	100,0 %
	Plaque, hämodynamisch nicht relevant	Anzahl	1	4	8	8	21
		%	4,8 %	19,0 %	38,1 %	38,1 %	100,0 %
Gesamt		Anzahl	1	6	12	23	42
		%	2,4 %	14,3 %	28,6 %	54,8 %	100,0 %

Tabelle 37: Feedback von Patienten mit einem auffälligen BrainCheck-Befund

Stand 30.06.2013	Abklärung durch MPCH empfohlen/ durchgeführt	Diagnose bekannt	AD klinisch bestätigt	Andere Diagnosen
1	Ja	Ja	Ja	
2	Ja	Nein		
3	Ja	Nein		
4	Ja	Nein		
5	Ja	Nein		
6	Ja	Nein		
7	Ja	Nein		
8	Ja	Ja	Nein	Diagnose M. Parkinson
9	Ja	Ja	Ja	
10	Ja	Ja	Ja	
11	Ja	Nein		
12	Ja	Nein		
13	Ja	Nein		
14	Ja	Nein		
15	Ja	Nein		
16	Ja	Ja	Nein	Diagnose M. Parkinson
17	Ja	Nein		
18	Ja	Nein		
19	Ja	Nein		

6.2 Vorlage und Auswertungsschema DemTect und Uhrentest

6.2.1 DemTect (A-Version)

1) Wortliste

Teller Hund Lampe Brief Apfel Hose Tisch Wiese Glas Baum

Teller Hund Lampe Brief Apfel Hose Tisch Wiese Glas Baum

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20)

2) Zahlen umwandeln

209 = _____

4054 = _____

Sechshunderteinundachtzig = _____

Zweitausendsiebenundzwanzig = _____

(max. 4)

3) Supermarktaufgabe

Genannte Begriffe

(max. 30)

4) Zahlenfolge rückwärts

1. Versuch 7-2 4-7-9 5-4-9-6 2-7-5-3-6 8-1-3-5-4-2

2. Versuch 8-6 3-1-5 1-9-7-4 1-3-5-4-8 4-1-2-7-9-5

2 3 4 5 6 (max. 6)

5) Erneute Abfrage der obigen Wortliste

Teller Hund Lampe Brief Apfel Hose Tisch Wiese Glas Baum

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10)

Auswertung

1) Wortliste (IR)

Anzahl genannter Begriffe		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
≤ 7	≤ 6	0
8-10	7-8	1
11-12	9-10	2
≥ 13	≥ 11	3

2) Zahlen umwandeln

Anzahl richtiger Umwandlungen		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0	0	0
1-2	1-2	1
3	3	2
4	4	3

3) Supermarktaufgabe

Anzahl genannter Begriffe		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0-12	0-5	0
13-15	6-9	1
16-19	10-15	2
≥ 20	≥ 16	4

4) Zahlenfolge rückwärts

Länge der Zahlenfolge		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0	0	0
2-3	2	1
4	3	2
≥ 5	≥ 4	3

5) Verzögerter Abruf (DR)

Anzahl der genannten Begriffe		Punkte
< 60 Jahre	≥ 60 Jahre	
0	0	0
1-3	1-2	1
4-5	3-4	2
≥ 6	≥ 5	5

Interpretation

Punktzahl	Diagnose	Handlungsempfehlung
13-18	AltersgemäÙe kognitive Leistung	Nach 12 Monaten bzw. beim Auftreten von Problemen erneut testen
9-12	Leichte kognitive Beeinträchtigung	Nach 6 Monaten erneut testen – Verlauf beobachten
≤ 8	Demenzverdacht	Weitere diagnostische Abklärung, Therapie einleiten

6.2.2 Uhrentest

Score	Beschreibung (mod. nach Shulman, 1993)
1	<p>„perfekt“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ziffern 1-12 richtig eingezeichnet • zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen
2	<p>leichte visuell-räumliche Fehler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstände zwischen den Ziffern nicht gleichmäßig • Ziffern außerhalb des Kreises • Blatt wird gedreht, so dass die Ziffern auf dem Kopf stehen • Patient verwendet Linien („Speichen“) zur Orientierung
3	<p>fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr</p> <ul style="list-style-type: none"> • nur ein Zeiger • „10 nach 11“ (o. ä.) als Text hingeschrieben • keine Uhrzeit eingezeichnet
4	<p>mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so dass ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird</p> <ul style="list-style-type: none"> • unregelmäßige Zwischenräume • Ziffern vergessen • Perseveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12 • rechts-links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn) • Dysgraphie – keine lesbare Darstellung der Ziffern
5	<p>schwergradige visuell-räumliche Desorganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt
6	<p>keinerlei Darstellung einer Uhr (cave: Ausschluss Depression/ Delir!)</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen • keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr • Patient schreibt Worte oder Name

7. Abkürzungsverzeichnis

ACR	Annual Conversion Rate, jährliche Konversionsrate
AD	Alzheimer-Demenz
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CI	Confidence Interval, Konfidenzintervall
CSF	Cerebrospinal Fluid, cerebrospinale Flüssigkeit
DM	Diabetes mellitus
DR	Delayed Recall, verzögerter Abruf
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
ExS	Ex-Smoker, Ehemaliger Raucher
FLASH	Fast-Low-Angle-Shot
GM	Grey Matter, gesamt graue Substanz
HA	Hippocampusatrophie
HDL	High-Density-Lipoprotein
H.n.S.	Hippocampale neuronale Schädigung
HR	Hazard Ratio
HV	Hippocampusvolumen
IR	Immediate Recall, unmittelbarer Abruf
IMT	Intima-Media-Thickness
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LL	Late-Life, späteres Lebensalter
MCI	Mild Cognitive Impairment, leichte kognitive Beeinträchtigung
MD	Mittlere Differenz
ML	Mid-Life, mittleres Lebensalter
MMSE	Mini-Mental State Examination
MPCH	Medizinisches PräventionsCentrum Hamburg
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MRT	Magnetresonanztomographie

NFT	Neurofibrillary Tangles
NS	Never Smoker, lebenslang Nichtraucher
OR	Odds Ratio
PAR	Population Attributable Risk
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RR	Relatives Risiko
S	Smoker, Raucher
SAE	Subcorticale arteriosklerotische Enzephalopathie
SD	Schichtdicke
TE	Time of Echo
TIV	Total Intracranial Volume
TR	Time of Repetition
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VBV	Voxelbasierte Volumetrie
WHO	World Health Organization
WM	White Matter, weiße Substanz

8. Literaturverzeichnis

Almeida OP, Garrido GJ, Lautenschlager NT, Hulse GK, Jamrozik K, Flicker L (2008) Smoking is associated with reduced cortical regional gray matter density in brain regions associated with incipient Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 16 (1): 92-98.

Alzheimer A (1911) Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* (4): 356-385.

Anker U (2011) Validierung der voxelbasierten Volumetrie/ Morphometrie der Firma BBS gegenüber der klinischen Diagnose einer Alzheimererkrankung im Patientenkollektiv der Memoryklinik des Stadtspital Waid Zürich. Berner Fachhochschule, Medical Technology Center.

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. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 16 (5): 343-354.

Arlt S, Buchert R, Spies L, Eichenlaub M, Lehmbeck JT, Jahn H (2012) Association between fully automated MRI-based volumetry of different brain regions and neuropsychological test performance in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 263 (4): 335-344.

Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *NeuroImaging* 26 (3): 839-851.

Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA (2012) Midlife vs. late-life depressive symptoms and risk of dementia. Differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of General Psychiatry* 69 (5): 493-498.

Barnes DE, Yaffe K (2011) The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology* 10 (9): 819-828.

Bendlin BB, Carlsson CM, Gleason CE, Johnson SC, Sodhi A, Gallagher CL, Puglielli L, Engelmann CD, Ries ML, Xu G et al. (2010) Midlife predictors of Alzheimer's disease. *Maturitas* 65 (2): 131-137.

Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y (2008) Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 9 (3): 204-218.

Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A (2002) *Demenzen Grundlagen und Klinik*. 1. Auflage, Thieme Georg, Stuttgart.

Bickel H (2012) *Die Epidemiologie der Demenz*. Hrsg. v. Deutsche Alzheimer Gesellschaft. Online verfügbar unter http://www.deutschealzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/FactSheet01_2012_01.pdf. Zuletzt abgerufen am 19.02.2013.

Block F (2011) Zerebrale Amyloidangiopathie. *Der Nervenarzt* 82 (2): 202-206.

Boelmans K, Buchert R (2013) Zerebrale Bildgebung bei Demenzen: State-of-the-Art. *Aktuelle Neurologie* 40 (4): 200-212.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE (1997) Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96 (5): 1432-1437.

Brainin M, Matz K (2007) Diabetes und Demenz. *Der Diabetologe* 3 (1): 51-60.

Breteler MM (2000) Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective. *Neurobiology of Aging* 21 (2): 153-160.

Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA (2003) Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders*. 18 (7): 784-790.

Chen X, Wen W, Anstey KJ, Sachdev PS (2006) Effects of cerebrovascular risk factors on gray matter volume in adults aged 60-64 years: A voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 147(2-3): 105-114.

Destatits, DZA, RKI (2009) Gesundheit und Krankheit im Alter. Hrsg. vom Statistischem Bundesamt, Deutschen Zentrum für Altersfragen und Robert Koch-Institut [=Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes], Berlin.

Deutsche Gefäßliga e.V. Risikofaktor: Homocystein <http://www.deutschegefaessliga.de/homocystein.html>. Zuletzt abgerufen am 11.01.2013.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012) Kapitel degenerative Erkrankungen Normaldruckhydrozephalus. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-063I_S1_Normaldruckhydrozephalus_2012.pdf. Zuletzt abgerufen am 01.03.2013. Hrsg. von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

DGPPN, DGN (2009) S3-Leitlinie „Demenzen“ (Langversion). Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013_S3_Demenzen_lang_11-2009_11-2011.pdf. Hrsg. von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. Gültig bis 30.11.2013. Zuletzt abgerufen am 07.02.2013.

Dilling H, Schulte-Markwort E (2011) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. 8. überarb. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2011. Huber Hans, Bern.

Durazzo TC, Insel PS, Weiner MW, the Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (2012) Greater regional brain atrophy rate in healthy elderly subjects with a history of cigarette smoking. *Alzheimer's & Dementia* 8 (6): 513-519.

DGG (2012) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge extracranieller Carotisstenosen. Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028I_S3_Extracranielle_Carotisstenose_08_2012_01.pdf. Hrsg. von der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin und weiteren AWMF-Fachgesellschaften.

Fejtkova S (2010) Validierung der Screeninginstrumente: Geriatrische Depressionsskala in der Kurzform (GDS-15) und Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO-5) bei Bewohnern von Alten- und Pflegeheimen. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität, München. Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Forschungstiftung Mobilkommunikation. Online verfügbar unter <http://www.mobile-research.ethz.ch/de/wissen/themen/gesundheit/neurodegenerative-erkrankungen/>. Zuletzt abgerufen am 06.02.2013.

Förstl H (2011) Demenzen in Theorie und Praxis. 3. Auflage, Springer, Dordrecht.

Frisoni GB, Fox NC, Jack CR Jr, Scheltens P, Thompson PM (2010) The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 6 (2): 67-77.

Gleixner C, Müller M, Wirth S (2009) Neurologie und Psychiatrie – 2009/10. 7. Auflage, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach am Rhein.

Henkel V, Hegerl U (2002) Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin: Depression in der Primärversorgung. *Deutsches Ärzteblatt* 99 (30): A 2057.

Herold G (2010) Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Auflage 2010, Herold, Köln.

Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slieter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, van Broeckhoven C, Grobbee DE (1997) Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 349 (9046): 151-154.

International Diabetes Federation (2006) The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrom. Online verfügbar unter http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Zuletzt abgerufen am 08.02.2013.

Ivemeyer D, Zerfaß R (2002) Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser. 1. Auflage, Urban & Fischer, München.

Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Waring SC, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52 (7): 1397-1403.

Junqué C, Ramírez-Ruiz B, Tolosa E, Summerfield C, Martí MJ, Pastor P, Gómez-Ansón B, Mercader JM (2005) Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders* 20 (5): 540-544.

Kalbe E, Brand M, Kessler J, Calabrese P (2005) Der DemTect in der klinischen Anwendung. Sensitivität und Spezifität eines kognitiven Screeninginstruments. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie* 18 (3): 121-130.

Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R (2004) DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 19 (2): 136-143.

Kessler H, Bleich S, Falkai P, Supprian T (2003) Homozystein und Demenzerkrankungen. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 71 (3): 150-156.

Kessler J, Calabrese P, Kalbe E (2010) DemTect-B: ein Äquivalenztest zum kognitiven Screening DemTect-A[®]. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 78 (9): 532-535.

Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F (2000) DemTect: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho*, 26 (6): 343-347.

Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A (2005) Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 62 (10): 1556-1560.

Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen 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. *British Medical Journal* 322 (7300): 1447-1451.

Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ (2008) Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most? A systematic review. *European Journal of Pharmacology* 585 (1): 97-108.

Köhler M, Kliegel M, Kaduszkiewicz H, Bachmann C, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Fuchs A et al. (2012) Effect of cardiovascular and metabolic disease on cognitive test performance and cognitive change in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (7): 1286-1291.

de Koning I (2009) Neuropsychological assessment: sense and sensibility. *Stroke* 40 (9): 2949-2950.

Kretschmar H (2009) Brain banking: opportunities, challenges and meaning for the future. *Nat Rev Neurosci* 10 (1): 70-78.

Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF (2002) Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 59 (10): 1594-1599.

Laubenberger T, Laubenberger J (2009) *Technik der medizinischen Radiologie Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz; für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA. 7. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.*

Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ (2000) Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging* 21 (1): 49-55.

Loewenhardt B (2001) *Bildgebende Diagnostik Technik, Anatomie, Pathologie. 2. Auflage, Loewenhardt.*

Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, Buchholz C, Witte S, Herzog W (2004) Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of Affective Disorders* 78 (2): 131-140.

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 (4): 545-551.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A et al. (2013) 2013 ESH/ ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European Heart Journal*. Online verfügbar unter: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines_arterial_hypertension-2013.pdf. Zuletzt abgerufen am 22.06.13.

Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L (2012) Dementia prevention: current epidemiological evidence and future perspective. *Alzheimer's Research & Therapie* 4 (1): 6.

McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C (2001) Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 12 (5): 309-313.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R et al. (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (3): 263-269.

Mitchell AJ, Shiri-Feshki M (2009) Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119 (4): 252-265.

de la Monte SM, Wands JR (2008) Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2 (6): 1101-1113.

Muller M, van der Graaf Y, Algra A, Hendrikse J, Mali WP, Geerlings MI, the SMART Study Group (2011) Carotid atherosclerosis and progression of brain atrophy: The SMART-MR Study. *Annals of Neurology* 70 (2): 237-244.

Neuerburg-Heusler D, Hennerici, M. (1999) *Gefäßdiagnostik mit Ultraschall*. 3. Auflage, Thieme, Stuttgart.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG (1997) Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics* 9 (1): 65-69.

Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, Hua X, Leow AD, Toga AW, Thompson PM (2010) Brain structure and obesity. *Human Brain Mapping* 31 (3): 353-364.

Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2008) *Biochemie*. 2. Auflage Thieme (Duale Reihe), Stuttgart.

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 (10): 998-1005.

Robert Koch-Institut (2012) *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2010“*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.

Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP Jr, Zhou J, Whitmer RA (2011) Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of Internal Medicine* 171 (4): 333-339.

Sabbagh M, Zahiri HR, Ceimo J, Cooper K, Gaul W, Connor D, Sparks DL (2004) Is there a characteristic lipid profile in Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease* 6 (6): 585-589.

Scheurich A, Müller MJ, Siessmeier T, Bartenstein P, Schmidt LG, Fellgiebel A (2005) Validating the DemTect with 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography as a sensitive neuropsychological screening test for early Alzheimer disease in patients of a memory clinic. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 20 (5): 271-277.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 346 (7): 476-483.

Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, Schmitt FA, Jicha GA, Cooper G, Markesbery WR (2007) Brain structural alterations before mild cognitive impairment. *Neurology* 68 (16): 1268-1273.

Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ et al. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (3): 280-292.

Steffens DC, Payne ME, Greenberg DL, Byrum CE, Welsh-Bohmer KA, Wagner HR, MacFall JR (2002) Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 10 (1): 62-71.

Supprian T (2011) Frühdiagnostik von Demenzerkrankungen. Diagnostische Verfahren, Frühsymptome, Beratung (Konzepte, Methoden und Praxis der Klinischen Psychiatrie). 1. Auflage, Kohlhammer, Stuttgart.

Thomas C (2006) Histopathologie. Lehrbuch und Atlas zur Befunderhebung und Differenzialdiagnostik. 14. Auflage, Schattauer, Stuttgart.

Tolppanen AM, Solomon A, Soininen H, Kivipelto M (2012) Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease: Evidence from epidemiological studies. *Journal of Alzheimer's Disease* 32 (3): 531-540.

Trepel M (2009) Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 4. Auflage, Elsevier Urban & Fischer, München.

Uhlenbrock D, Forsting M (2011) MRT und MRA des Kopfes. Indikationsstellung – Wahl der Untersuchungsparameter – Befundinterpretation. 2. Auflage, Thieme (Referenz-Reihe Radiologie), Stuttgart, New York.

Videbech P, Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry* 161 (11): 1957-1966.

Wallesch CW, Förstl H (2005): Demenzen. 1. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York.

Ward MA, Bendlin BB, McLaren DG, Hess TM, Gallagher CL, Kastman EK, Rowley HA, Asthana S, Carlsson CM, Sager MA et al. (2010) Low HDL cholesterol is associated with lower gray matter volume in cognitively healthy adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2 (29).

Warner-Schmidt JL, Duman RS (2006) Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus* 16 (3): 239-249.

Warren MW, Hynan LS, Weiner MF and the Texas Alzheimer's Research and Care Consortium (2012) Lipids and Adipokines as risk factors for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 29 (1): 151-157.

Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB, Zonderman AB (2012) Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. *Stroke* 43 (12): 3319-3324.

Williams JW, Plassmann BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S (2010) Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline: Evidence Report/ Technology Assessment, No. 193. Hrsg. v. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Duke Evidence-based Practice Center Durham, North Carolina: 1-727.

Wolf H, Hensel A, Arendt T, Kivipelto M, Winblad B, Gertz HJ (2004) Serum lipids and hippocampal volume: the link to Alzheimer's disease? *Annals of Neurology*. 56 (5): 745-749.

World Health Organization (1958) Classification of atherosclerotic lesions. Technical Report Series No. 143. Geneva. Online verfügbar unter: whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_143.pdf.

World Health Organization and Alzheimer's Disease International (2012) Dementia. A public health priority. Online verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf. Hrsg. v. World Health Organization und Alzheimer's Disease International.

WHO Regional Office for Europe Psychiatric Research Unit, Frederiksborg General Hospital: Mastering depression in primary care (version 22). Online verfügbar unter <http://www.gp-training.net/protocol/psychiatry/who/whodep.htm>. Zuletzt abgerufen am 08.02.2013.

9. Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph M. Bamberger für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bedanken. Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Carola Gocke und Dr. rer. nat. Lothar Spies für die gute Zusammenarbeit. Sie haben mir mit Anregungen und Hilfestellungen kontinuierlich zur Seite gestanden und diese Arbeit hervorragend betreut.

Ein großer Dank gilt meinem Mann, meinen Eltern und meinen Schwiegereltern, die mir das Studium ermöglicht und mich maximal unterstützt haben.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anne Horstmann geb. Matyschok

Geburtsdatum: 12.04.1982

Geburtsort: Heide

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: