

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Medizinisches PräventionsCentrum Hamburg (MPCH)

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

Alzheimer-Risikodiagnostik auf der Basis hirnvolumetrischer Untersuchungen bei Patienten mit subjektiv beklagten Gedächtnisstörungen – Korrelation mit hormonellen und psychometrischen Parametern Eine retrospektive Analyse

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Vorgelegt von:

Dimitrios Kasapoudis

Aus Hamburg

Hamburg 2019

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.02.2020

Veröffentlicht mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

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

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter/in: Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	6
1.1 Psychiatrisches Syndrom – Demenzen und ihre Problematik	6
1.2 Alzheimer-Demenz – die häufigste Form der Demenz	8
1.2.1 Epidemiologie, Verteilung und Klassifikation	8
1.2.2 Definition, Neuroanatomie und Neuropathologie	10
1.2.3 Klinik und Krankheitsverlauf der Alzheimer-Demenz	13
1.2.4 Allgemeine Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz	15
1.2.4.1 Geschlechtshormone – DHEA, Testosteron, Östradiol und Prolaktin	15
1.2.4.2 Stress- und Schilddrüsenhormone – Kortisol, TSH, fT3 und fT4	19
1.2.4.3 Weitere Risikofaktoren	21
1.2.5 Bildgebende Verfahren	22
1.2.6 Neurofunktionelle Screening-Testverfahren	26
1.3 Arbeitshypothese, Fragestellung, Ziele	26
 2. Patienten, Material und Methoden	 27
2.1 Studiendesign und Patienten	27
2.2 Die Magnetresonanztomographie (MRT) im MPCH	28
2.3 BrainCheck	29
2.3.1 Prinzip BrainCheck	29
2.3.2 Voxelbasierte Volumetrie (VBV) und voxelbasierte Morphometrie (VBM)	30
2.3.3 Beurteilung des BrainCheck-Ergebnisses und seine Befundeinteilung	31
2.4 Stress-Screening-Test	35
2.4.1 WHO-Five Well-Being-Index	35
2.4.2 Mental-Stress-Anamnese	38
2.5 Labordiagnostik – Hormone	39
2.6 Handhabung der Untersuchungsergebnisse	40
2.7 Auswertungsprinzip	40

3. Ergebnisse	42
3.1 Deskriptive Statistiken	42
3.1.1 Das Gesamtkollektiv - Alters- und Geschlechtsverteilung	42
3.1.2 Der BrainCheck – Ergebnisverteilung	43
3.1.3 Der Fragebogen - Mental-Status-Anamnese	44
3.1.4 Der Well-Being-Index (WHO-Five-Index)	54
3.1.5 Die Laborparameter – Hormone	55
3.2 Kovarianzanalysen	61
3.2.1 Mental-Status Anamnese	61
3.2.2 Laborparameter in kategorischer Form	66
3.2.3 Laborparameter in Form gemessener Werte	70
3.3 Kovarianzanalysen ohne Signifikanz	71
4. Diskussion	73
4.1 Neurofunktionelles Testverfahren (Mental-Status-Anamnese) und Volumetrie	74
4.2 Laborparameter (kategorisch und metrisch) in Korrelation zur Volumetrie	78
4.2.1 Kortisol	78
4.2.2 Östradiol	79
4.2.3 TSH und fT4	82
4.3 Resultate ohne Signifikanz	84
5. Zusammenfassung / Summary	85
6. Anhang	88
7. Literaturverzeichnis	103
8. Danksagung	111
9. Lebenslauf	112
10. Eidesstaatliche Versicherung	113

Für alle die mich durch alles begleitet haben

1. Einführung

1.1. Psychiatrisches Syndrom – Demenzen und ihre Problematik

Die Alzheimer-Demenz stellt aktuell eine globale Problematik dar. Mit steigender Prävalenz sind derzeit schätzungsweise 47 Millionen Menschen auf der ganzen Welt betroffen, also beispielsweise mehr als die ganze Bevölkerung Spaniens zählt. Die Anzahl der Betroffenen soll außerdem im Jahre 2050 über 130 Millionen umfassen (Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report 2016). Laut der DAIZG leben gegenwertig allein in Deutschland circa 1,6 Millionen Patienten mit Alzheimer-Demenz. Die jährlichen Neuerkrankungen sollen bei 300.000 liegen, sodass unter Berücksichtigung der Sterbefälle die Zahl an Erkrankten in Deutschland im Jahre 2050 bei 3 Millionen liegen soll (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Infoblatt 2016). Ausschlaggebend dafür sei unter anderem der demographische Wandel, der dafür sorgt, dass das Verhältnis von Neuerkrankungen und Sterbefällen auf die Seite der Neuerkrankungen kippt. Außerdem ist die Prävalenz bei Frauen, wie die folgende Abbildung zeigt, höher als bei Männern.

Altersgruppe	Mittlere Prävalenzrate nach EuroCoDe (%)			Geschätzte Zahl Demenzkranker in Deutschland Ende des Jahres 2014		
	Männer	Frauen	Insgesamt	Männer	Frauen	Insgesamt
65-69	1,79	1,43	1,60	34.500	29.800	64.300
70-74	3,23	3,74	3,50	66.500	88.500	155.000
75-79	6,89	7,63	7,31	124.800	175.300	300.100
80-84	14,35	16,39	15,60	137.000	236.300	373.300
85-89	20,85	28,35	26,11	100.000	277.400	377.400
90 und älter	29,18	44,17	40,95	44.200	237.500	281.700
65 und älter	6,87	10,77	9,08	507.000	1.044.800	1.551.800

Quellen: Alzheimer Europe. EuroCoDe: Prevalence of dementia in Europe.

Statistisches Bundesamt. Genesis-Online Datenbank. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: Tabelle12411-0007

Abbildung 1: Prävalenz von Demenzen nach Geschlecht und Altersgruppen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Infoblatt1)

Zusätzlich zeigt sich, dass sich der prozentuale Anteil an Erkrankten, mit Zunahme der Altersgruppe um 5 Jahre, ungefähr verdoppelt.

Das Bild der Demenz beschreibt einen Verlust von höheren kortikalen Funktionen, wie zum Beispiel kognitive Leistungen, die das Denken, Lernen, Sprechen, Rechnen, Orientieren, Orientierung, Urteilsvermögen und vieles mehr beinhalten. Bewusstseinsstörungen sind zwar nicht vorhanden, aber eine „Veränderung der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation sind häufig begleitend“ (DGPPN und DGN, Leitlinie 2016).

Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. beschreibt die Alzheimerkrankheit als die häufigste Ursache einer Demenz. Demenz ist als ein Muster von Symptomen zu verstehen, welche viele verschiedene Ursachen aufweisen kann (DAG e.V. Broschüre, 2016). Dementsprechend sind anhand der unterschiedlichen Ätiologien verschiedene Unterteilungen möglich. Liegt als Ursache eine Atrophie des Hirns vor unterscheidet man den Alzheimer-Typ und die Pick-Krankheit (Frontotemporale Demenz, Hirnregion-abhängig), bei vaskulär bedingten Schädigungen die Vaskuläre Demenz, bei systemisch-destruktiven Prozessen des zentralen Nervensystems die Typen der Lewy-Körperchen-Krankheit und des Morbus Parkinson. Weitere Unterteilungen sind die Demenz des Typs Creutzfeld-Jacob-Krankheit und HIV, die eine infektiöse Ursache aufweisen (DGPPN und DGN, Leitlinie 2016).

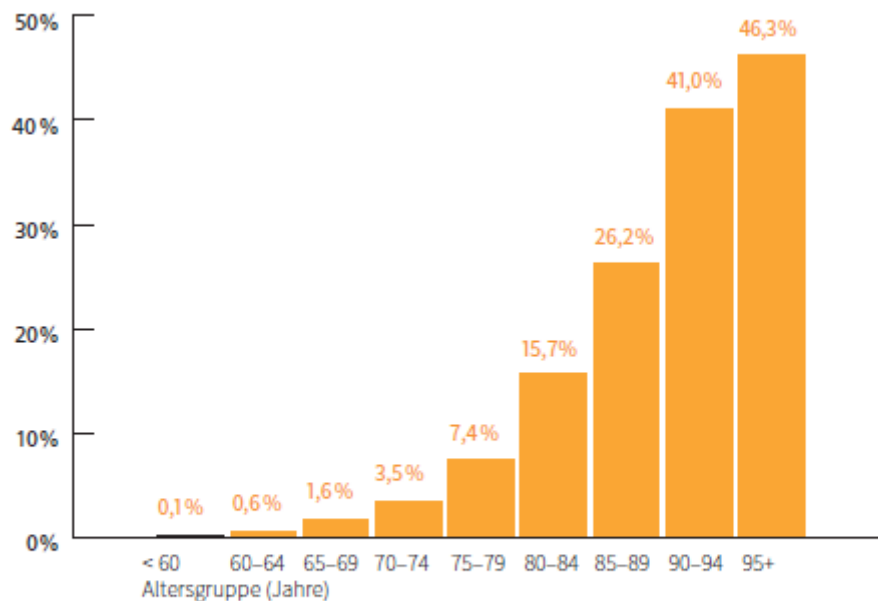
Laut einer gemeinsamen Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes, des Deutschen Zentrums für Altersfragen und des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2009, leben 60% der Demenzerkrankten in einem Privathaushalt, sodass die restlichen 40% auf die Unterbringung in einem Alterspflegeheim angewiesen sind. Dementsprechend ist auch nachzuvollziehen, dass circa zwei Drittel der im Altersheim lebenden Menschen unter Demenz leiden (Destatis, DZA und RKI, 2009). Die Therapiemöglichkeiten der Demenz sind nicht nur begrenzt, sondern wirken auch nur verlangsamernd auf die Progression und Schwere der Erkrankung. In einer Arbeit von Müller et al. aus dem Jahr 2003 wurden nationale und internationale Demenz-Leitlinien miteinander verglichen. Der Vergleich zeigte zwei verschiedene Grundsätze der Behandlung, die abhängig von der Ätiologie und dem Schweregrad der Erkrankung abhängig ist. Der eine Ansatz beinhaltet die medikamentöse Behandlung mit sogenannten Antidementiva, zum Beispiel bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-

Demenz (Gold-Standard). Eine zweite Möglichkeit stellen die nicht-medikamentösen Maßnahmen dar. Dazu gehören kognitives Training und die Beratung und Unterstützung pflegender Angehöriger. Jedoch sollte angemerkt werden, dass ihre Wirksamkeit „evidenzbasiert“ oft nur unsicher belegt ist. Folglich haben sie bei den potentiell Erkrankten einen eher vorbeugenden Charakter oder wirken eher bei frühen Formen (Müller et al., Leitlinien-Vergleich, 2003). All dies erklärt, weshalb Demenz-Erkrankungen nachvollziehbar als schwere, chronische und fortschreitende Erkrankungen bezeichnet werden. Ihre therapeutische Behandlung kostet die gesetzlichen Krankenkassen circa 5.633 Milliarden € im Jahr (DGPPN und DGN, Leitlinie 2016). Berücksichtigt man das oben Dargestellte, wird die Bedeutung der Prävention in diesem Zusammenhang offensichtlich.

1.2 Alzheimer-Demenz – die häufigste Form der Demenz

1.2.1 Epidemiologie, Verteilung und Klassifikation

Die von Alois Alzheimer im Jahre 1906 zuerst beschriebene Form der Demenz-Erkrankung (Alzheimer 1911) ist laut der Leitlinie von 2016 der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und der Deutsche, Gesellschaft für Neurologie in 50-70% der Fälle ursächlich für eine Demenz. Außerdem wird sie abhängig vom Alter des Beginns in ein frühes (präseniles, unter dem 65. Lebensjahr) und ein spätes (seniles, ab dem 65. Lebensjahr) Stadium eingeteilt (DGPPN und DGN, Leitlinie 2016).



Quelle: Prevalence of dementia in Europe. Luxembourg, Alzheimer Europe 2013; Vieira et al., Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2013

Abbildung 2: Häufigkeit der Demenz nach Altersgruppen in Europa (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Infoblatt1)

Laut der oberen Grafik leiden lediglich 0,7% der Demenz-Erkrankten an einer präsenilen Form (unter dem 65. Lebensjahr).

Die Alzheimer-Demenz wird im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems über die ICD-10-Kriterien kodiert. Ihr früher Beginn wird mit F00.0 oder G30.0 und die Form des späten Beginns mit F00.1 oder G30.1. Somit lauten die Grundkodierungen F00.* oder G30.*, die eine zusätzliche Ziffer abhängig der Erkrankungsform bekommen. Weitere Formen wären die atypische oder gemischte Form und die Alzheimer-Demenz, nicht näher bezeichnet. Das ICD-10 klassifiziert die Erkrankung anhand der Symptome. In den USA findet eine Klassifikation über ein unterschiedliches psychiatrisches System statt, dem DSM-5. Im Rahmen der Forschung haben sie sogenannte Forschungskriteriensätze gebildet. Diese sind die NIA-AA-Kriterien des National Institute on Aging und die Alzheimer's Association und die IWG-Kriterien der International Working Group. Beiden ist gemein, dass ihre Differenzierung und Einteilung nicht nur rein syndromal, sondern auch durch Einbringung von Biomarkern und Bildgebungsmarkern für Alzheimer-Demenz beinhalten (DGPPN und DGN, Leitlinie 2016).

1.2.2 Definition, Neuroanatomie und Neuropathologie

Die neurodegenerative Erkrankung der Alzheimer-Demenz ist eine Systemerkrankung des Gehirns. Diese äußert sich sowohl in Form von makroskopischen als auch mikroskopischen Veränderungen. Charakteristisch im Rahmen der makroskopischen Betrachtung ist eine sogenannte „innere und äußere Atrophie des Gehirns“ in unterschiedlichen Graden der Ausprägung allgemein und zueinander (de la Monte 1989). Das Bild der äußeren Atrophie der Großhirnrinde entsteht durch eine Schrumpfung der Gyri und Größenzunahme der Sulki, vor allem in den Regionen der medialen Temporallappen, besonders den Hippocampi, dem Frontal- und Parietallappen. Eine Größenzunahme ist auch bei der inneren Atrophie, in Bezug auf das Ventrikelsystem, charakteristisch. Durch die atrophischen Vorgänge im Kortex vergrößert sich das Volumen der lateralen und des dritten Ventrikels. Dieses Bild wird als Hydrocephalus internus e vacuo beschrieben (Wallesch und Förstl 2012, S. 68-69). Die folgende Abbildung zeigt schematisch die makroskopischen Differenzen des Hirns eines gesunden und eines AD-Patienten im Vergleich.

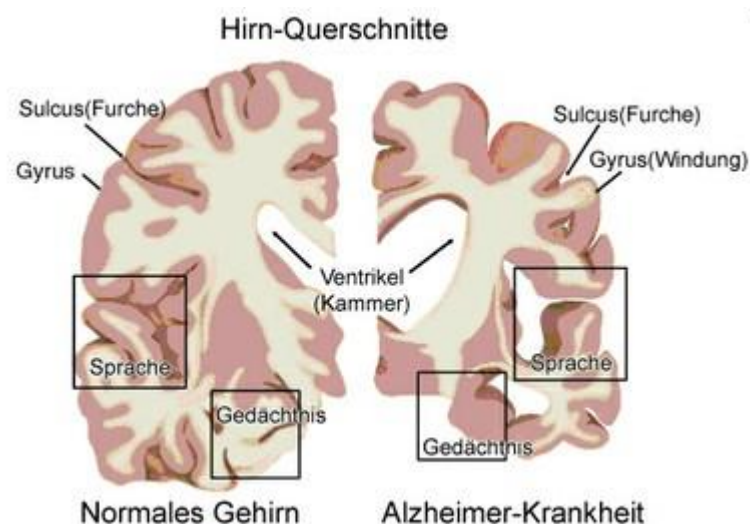


Abbildung 3: Coronarschnittbild eines normalen und AD-erkrankten Gehirns im Vergleich. Quelle: Thews G (2007) Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen 6. erw. Auflage, S. 844-846

Genau wie die Manifestation makroskopischer Veränderungen typisch für die Alzheimer-Demenz ist, ist das Vorhandensein eines kardinalen mikroskopischen, histopathologischen Erscheinungsbildes. Diesem zugehörig sind für die Diagnose hauptsächlich sogenannte neuritische oder senile Plaque (Amyloidablagerungen) und

Neurofibrillenbündel (neurofibrilläre Tangles und Tau-Proteine), aber auch eine Amyloidangiopathie und sowohl ein neuronaler, als auch ein synaptischer Zellverlust (Pantel und Schröder 2006, S. 2-11). Bestandteil der neuritischen (senilen) Plaque sind Amyloidablagerungen, des Amyloid- β -Peptids, im Neuropil, welche extrazellulär befindlich sind. Dieses Peptid entsteht durch eine Protolyse des Amyloid-Precursor - Proteins, gelegen auf dem Chromosom 21, auch APP genannt. Die Ablagerung von beta-Amyloid findet unter anderem an den Gefäßen des cerebralen Blutkreislaufes statt. Dort können sie zu Verengungen der Gefäßwände (Stenosen), kompletten Verschluss mit einer möglichen Minderdurchblutung und infolgedessen zum Neuronenuntergang führen. Beschreibend dafür ist der Begriff Amyloidangiopathie. Für die Amyloidablagerungen charakteristisch ist außerdem eine Clusterbildung von Mikroglia an diesen Ablagerungen. Als Teil des Immunsystems „reinigen“ sie den Körper, ähnlich wie Makrophagen im Blut, durch Phagozytose. Dazu findet eine Ausschüttung von Entzündungsstoffen statt, von der unter anderem angenommen wird, dass sie für einen Untergang an Neuronen mitverantwortlich ist. Angenommen wird ebenfalls, dass diese pathologisch „Fehlbildung“ des Proteins in Kombination mit den Neurofibrillenbündeln (NFT), deren Zusammensetzung intrazellulär hyperphosphoryliertes Tau-Protein beinhaltet, zur AD-Erkrankung führen. Das Tau-Protein in seiner nicht hyperphosphorylierten Form bindet an neuronalen Mikrotubuli und unterstützt deren Formungs-, Stabilisierungs-, und axonale Transportprozesse. In seiner hyperphosphorylierten Form entfällt die bindende Funktion, sodass diese aufgrund der Instabilität aggregieren und die erwähnten NFTs bilden. Folglich sind die oben genannten neuronalen Zellprozesse gestört, welche zur Atrophie distaler Neuriten bis hin zum neuronalen Zelltod. Da das Tau-Protein ursächlich für diesen destruktiven Verlauf der neuronalen Zellen ist, werden Erkrankungen, die darauf zurückzuführen sind, Tauopathien genannt, wozu auch die Alzheimer-Demenz zählt. (Lau und Brodney 2007, S. 3-6).

Anhand des destruktiven Ausbreitungsgrades dieser NFTs unterteilten im Jahre 1991 Braak und Braak bereits die AD in sechs Stadien. Diese werden in der folgenden Grafik genauer dargestellt.

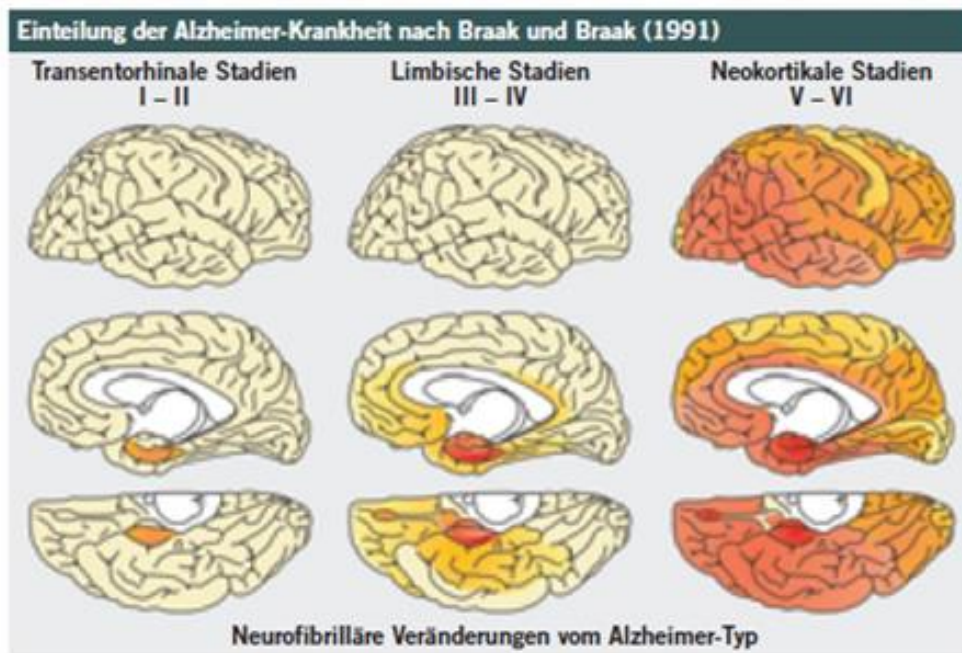


Abbildung 4: Einteilung der AD-Krankheit nach Braak und Braak (1991),

Quelle: <https://www.alzheimer-forschung.de/aktuelles/aktuelle-meldungen/?showid=3197>

Braak und Braak beschrieben die Stadien I-II als sogenannte transentorhinale Stadien, da sich die Alzheimer-typischen NFTs zunächst im Bereich des transentorhinalen Kortex des Temporallappens manifestieren und zwar ohne jegliche klinische Symptome. Die ersten klinischen Symptome (klinische Initial Phase) machen sich in den Stadien III-IV bemerkbar. Dabei breiten sich die NFTs im Bereich des limbischen Systems aus, welches bis auf die entorhinale Rinde den Hippocampus und die Amygdala beinhaltet. Die letzten beiden Stadien V-VI (neokortikale Stadien) äußern sich in einem vollen klinischen Bild der AD-Erkrankung. Die in den vorherigen Stadien betroffenen Hirnregionen nehmen bezüglich der NFTs in ihrer Intensität zu und zugleich tritt eine Beteiligung des Neokortex auf. Diese Einteilung wird seit 1997 aufgrund einer Empfehlung des amerikanischen National Institute on Aging (NIA) international eingesetzt (Braak und Del Tredici 2015, S. 11-14).

1.2.3 Klinik und Krankheitsverlauf der Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz ist eine Erkrankung, die wie oben beschrieben, eine pathologische Manifestation aufweist, aber über einen längeren Zeitraum keine klinischen Symptome zeigt. Der Zeitraum zwischen diesem „prädementen“ und dem manifesten Demenzzustand ist von Individuum zu Individuum durch viele verschiedene Faktoren variabel, aber allen ist gemein, dass der Verlauf progredient ist. Dieses durch eine Pathologie bestimmte präklinische Vorstadium kann viele Jahre andauern. Faktoren die beeinflussend sein können und ein frühes Wahrnehmen des klinischen Bildes durch die Mitmenschen verhindern, sind unter anderem eine „hohe Ausgangsbegabung und große kognitive Reserven“, die einen Leistungsabbau kompensieren können. Erst durch ein Überschreiten dieser Schwelle kann eine bis dahin kaschierte klinische Symptomatik erkannt werden. Ab dem Zeitpunkt liegt eine manifeste Alzheimer-Erkrankung vor, die in drei Stadien eingeteilt werden kann, ein frühes, mittleres und spätes Stadium. Häufig ist zu beobachten, dass Erkrankte bis ins mittlere Stadium körperlich leistungsfähig und selbstständig sind. Daher sind klassische Erscheinungsbilder wie Bettlägerigkeit, Pflegebedarf bei Nahrungsaufnahme und Ausscheidung und vieles mehr erst ab dem späten Stadium präsent (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Demenz. Das Wichtigste – Ein kompakter Ratgeber, S. 19-21). Im nächsten Abschnitt werden die drei Stadien genauer beschrieben.

Das frühe Demenzstadium ist gekennzeichnet durch eine beginnende, durchgehende Verringerung der Alltagskompetenz im Rahmen der Überwindung verschiedener, komplexer Aufgaben (komplexere Hobbys werden aufgegeben), ein geringer Gedächtnisverlust bei kurz zurückliegenden Ereignissen (Verlust von Details), Benennungsschwierigkeiten, welche durch eine flüssige Sprachproduktion kaschiert werden können und ein beginnender sozialer Rückzug.

Die eben genannten Merkmale werden in dem folgenden mittleren Demenzstadium im Ausprägungsgrad zunehmend. Die Alltagskompetenz und das -gedächtnis weisen größere Defizite auf. Das erfüllen banaler Anforderungen im Alltag ist stark erschwert. Ereignisse des Alltags werden vergessen, sodass das Leben nicht mehr in der

Gegenwart stattfindet, das Zeitgefühl geht verloren, das visuell-räumliche Denken ist deutlich gestört (Schreiben und Ablesen der Uhr), die manuelle Geschicklichkeit nimmt ab, das Sprachmuster weist Wortfindungsstörungen auf und wird unflüssig und unpräzise, sodass alle Symptome auch von den Mitmenschen wahrgenommen werden können. Die wichtigen Alltagsaktivitäten, wie die Körperpflege, das Ankleiden, die Zubereitung und Einnahme von Mahlzeiten und der tägliche Stuhlgang sind nun schwer oder gar nicht durchführbare Aufgaben, sodass eine Betreuung durch andere Personen notwendig wird. Durch eine Abnahme des Tempos im Sprechen, Denken und Handeln werden die Erkrankten stets antriebsloser und weisen eine generelle Apraxie auf. Zusätzlich können depressive Züge und Wesensveränderungen (Verhalten wie Wut, Erregung und Zorn) zunehmen, vor allem da ein Nichtverstehen verschiedener Situationen zu Angst führen kann.

Im späten Erkrankungsstadium sind die meisten Merkmale schwer oder sehr weit fortgeschritten. Die kognitiven Funktionen der Erkrankten sind weitestgehend zurückgebildet. Der Sprachverlust ist so hoch, dass nur Worte oder kurze Sätze produziert werden können, das Gedächtnis, räumliche und zeitliche Wahrnehmung sind dermaßen beeinträchtigt, dass die eigene Wohnung und Angehörige größtenteils nicht erkannt werden können. Aus körperlicher Sicht entwickelt sich meist eine Urininkontinenz, motorische Unsicherheit, Schluckstörungen und Appetitlosigkeit. Häufig muss zur Aufrechterhaltung des Schlaf-Wach-Rhythmus eine sedierende Medikation eingeführt werden. Eine kontinuierliche Gewichtsabnahme (Kachexie) ist in diesem Stadium, zusammen mit Apathie, Mutismus und Immobilität, charakteristisch. Die Kachexie oder interkurrente Erkrankungen sind in dem meisten Fällen ursächlich für den Tod der Betroffenen. Dieses lässt erkennen, dass die Erkrankten einen normalen Tagesablauf nicht alleine absolvieren können und zeigt den Bedarf einer pflegenden Person im eigenen Heim oder sehr häufig eine Betreuung in dafür vorgesehenen Einrichtungen (Wallesch und Förstl 2012, S. 208-218).

1.2.4 Allgemeine Risikofaktoren der Alzheimerdemenz

Wie die meisten Erkrankungen besitzt auch die Alzheimerdemenz allgemeine Risikofaktoren, die ein Erkrankungsrisiko erhöhen oder begünstigen. Aus diesem Grund wurde in zahlreichen Studien der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Alzheimer-Erkrankung untersucht. Bekannte Risikofaktoren laut der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. und der Alzheimer Forschung Initiative e.V. sind, neben dem Alter als wichtigstem Faktor, genetische Ursachen (Apolipoprotein $\epsilon 4$, als Genmutation auf Chromosom 19), kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie und Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hyperhomocysteinämie, erhöhter Tabak- und Alkoholkonsum, Adipositas, Vitamin- und Hormonmangelzustände, Depression und Schlafmangel (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., Demenz. Das Wichtigste – Ein kompakter Ratgeber, S. 16-18). Alle Risikofaktoren, bis auf das Alter und das Mutations-bedingte Apo $\epsilon 4$, welche beide unbeeinflussbare Faktoren darstellen, sind modifizierbar. Diese modifizierbaren Lifestyle-Faktoren bilden somit einen interessanten präventiven Ansatzpunkt. Da viele dieser Faktoren bereits mehrmals untersucht wurden, liegt der Fokus auf einem bestimmten Anteil der Risikofaktoren, sodass in den folgenden Abschnitten, auf die auch in dieser Arbeit untersuchten Faktoren, weiter eingegangen wird.

1.2.4.1 Geschlechtshormone – DHEA, Testosteron, Östradiol und Prolaktin

Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist ein Steroidhormon, welches aus Cholesterin hauptsächlich in der Zona reticularis der Nebennierenrinde produziert wird. Aufgrund der hohen Produktionsrate ist es das höchstkonzentrierte Steroidhormon im menschlichen Körper. Im Rahmen der Bildung der männlichen (Androgene) und weiblichen (Östrogene) Geschlechtshormone stellt es eine Vorstufe dar. Abhängig von der Beschaffenheit des hormonellen Umgebungsniveaus, verhält es sich ähnlich einem Östrogen oder Androgen. DHEA wird in der Leber in seine wasserlösliche Form DHEA-Sulfat metabolisiert. Die Blutkonzentration dieses Hormons ist altersabhängig. Ähnlich wie Cortisol unterliegt DHEA ebenfalls einem zirkadianen Rhythmus. Beim Menschen beginnt ein Anstieg der Konzentration im Alter von 6 bis 10 Jahren und

erreicht seinen Höhepunkt zwischen 25-30 Jahren. Ab diesem Alterszeitpunkt ist sowohl bei Männern, als auch bei Frauen eine stetige Abnahme der Konzentration auf 10-20% zu beobachten (Therapeutisches Potential von DHEA – Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 2013).

In einer Arbeit von Rutkowski et al. aus dem Jahr 2014 wurden mehrere Studien zu DHEA und seiner Wirkungen auf den menschlichen Körper bezüglich ihrer Aussagekraft untereinander verglichen. Dabei wurde dem DHEA ein stark protektiver Charakter bei pharmakologisch korrekten Dosierungen zu gesprochen. Es soll das physische und psychologische Wohlempfinden, die Muskelstärke und die Knochendichte verbessern und zusätzlich antiinflammatorisch wirken, kardiovaskulären Erkrankungen vorbeugen, Körperfett und Cholesterin reduzieren und die Insulinsensitivität erhöhen (Rutkowski et al., 2014). Ein weiteres Review von Peixoto et al. zeigte, dass die cerebrale Wirkung von DHEA bei Patienten mit Depression therapeutisch genutzt werden kann. Dies lässt sich wahrscheinlich durch eine Rezeptoraktivierung, ähnlich der der Antidepressiva, erklären (Peixoto et al., 2014). Da viele der o.g. DHEA-Effekte auf die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz-Erkrankung potentiell Einfluss nehmen, lässt sich nicht ausschließen, dass die DHEA-Konzentration ebenfalls eine ursächliche Rolle spielt und das Hormon seinen Namen als „Anti-Aging-Hormon“ möglicherweise zu Recht trägt.

Testosteron ist das männliche Sexualhormon, das sowohl bei Männern als auch bei Frauen, allerdings in unterschiedlichen Konzentrationen, produziert wird. Gebildet wird es aus Cholesterin über verschiedene Zwischenstufen, bei Männern mehr als 95% in den Hoden und bei Frauen hauptsächlich in den Eierstöcken. Seine Verweildauer im Blut beträgt ungefähr 30 Minuten, meist findet im Anschluss eine Umwandlung in 17 β -Östradiol und 5 α -Dihydrotestosteron. Das Zusammenspiel des Testosterons mit seinen Metaboliten ist ausschlaggebend für seine Wirkung (Lei et al., 2001; Sriraman et al., 2005). Die Hauptwirkung des männlichen Geschlechtshormons Testosteron ist die Spermatogenese und die Ausbildung des männlichen Phänotyps.

Da der Normwert für das gesamte und das freie Testosteron bei gesunden Männern jungen Alters abhängig vom auswertenden Labor und Testverfahren ist, sind bis heute

keine international anerkannten Grenzwerte, die unter anderem einen Testosteronmangel definieren würden, festgelegt worden. Daher sollte man sich immer an den Normwerten des betreffenden Labors orientieren. Eine tageszeitliche und altersabhängige Produktion ist für das Testosteron charakteristisch. Seinen höchsten Wert erreicht es morgens und den tiefsten abends mit einer Serumdifferenz von bis zu 40%. Die Produktion des Hormons nimmt beim Mann mit zunehmendem Alter stetig ab, bei Frauen vollzieht sich die Abnahme eher abrupt mit der Menopause. Da es beim Mann die Entwicklung der Geschlechtsausbildung stark beeinflusst, ist es im embryonalen Alter und in der Pubertät in den höchsten Konzentrationen zu finden (Trottmann et al. Urologe, 2010). Außer der geschlechtsspezifischen differenzierenden Wirkung des Testosterons bezüglich der männlichen Geschlechtsorgane, der charakteristischen Behaarung, Stimmlage und Kehlkopfbildung, hat es einen anabolen Einfluss auf die Muskulatur durch eine Ankurbelung des Glukosemetabolismus und in Zusammenspiel mit Östradiol einen positiv erhöhenden Effekt der Knochendichte,. Dabei spielt es vor allem im Längenwachstum der Knochenstrukturen eine wichtige Rolle. In der Leber kann es in höherer Konzentration zu einem Absinken des HDL-Cholesterins (High-Density-Lipoprotein) führen. Es steigert außerdem die Libido und einen positiven Einfluss auf die erektile Funktion. Ein Testosteron-Mangel führt entsprechend zu einem gegenteiligen Erscheinungsbild, sodass damit häufig Libidoverlust, Antriebsschwäche, Lethargie und depressive Verstimmungen einhergehen können. Die Rezeptoren des Testosterons im ZNS sind inhomogen verteilt, welches eine unterschiedliche Ausbildung (geschlechtsspezifisch) verschiedener Hirnregionen zur Folge hat. Somit lassen sich Geschlechtsidentität, sexuelle Orientierung, aber auch viele tendenziell männliche Charaktereigenschaften, wie zum Beispiel Entschlusskraft, aggressives Verhalten, Unternehmungslust, Konzentrationsfähigkeit, räumliche Orientierungsfähigkeit und eventuell auch mathematisches Denken zumindest teilweise über einen Testosteroneinfluss erklären. Wobei dieses nicht beinhaltet, dass Frauen diese Eigenschaften nicht aufweisen können (Weinbauer et al. Physiologie der Hodenfunktion, 2009), zumal der weibliche Körper ja auch signifikante Mengen an Testosteron produziert. Zietzmann beschrieb 2006 in einem Review die die Effekte einer Testosteronsubstitution bei Patienten mit

Hypogonadismus, einer Fehl- oder Minderfunktion der hormonellen Hodenfunktion, und AD-Patienten, welche bei beiden eine Verbesserung der kognitiven Leistungen als Folge hatte. Dabei wurde den Probanden der Studie alle 2 Wochen, über 12 Monate, 200 mg Testosteron intramuskulär gespritzt. Unter der Therapie zeigten sich verbesserte kognitive Werte und bessere Ergebnisse beim Mini-Mental-Status-Test (MMST), einem Screening-Verfahren zur Beurteilung kognitiver Defizite, unter anderem im Rahmen der Diagnostik einer Alzheimerdemenz. In der Placebo-Gruppe war hingegen eine Abnahme der Werte zu verzeichnen. Dabei wurde unter anderem diskutiert, ob die Wirkung eventuell sekundär durch eine zeitgleiche Zunahme des Östradiols, welches durch Aromatisierung des Testosterons gebildet wird, herbeigeführt wurde. Der genaue Mechanismus ist bis heute nicht aufgeklärt (Zitzmann, 2006).

Das **Östradiol (E₂)** stellt gewissermaßen das hormonelle Pendant zum Testosteron beim weiblichen Geschlecht dar. Gebildet wird es hauptsächlich in den Ovarien in mehreren Schritten aus Cholesterin und bei Männern in geringen Mengen in den Hoden oder als Umwandlungsprodukt in den Adipozyten aus Testosteron. Östradiol ist für die Ausbildung des weiblichen Phänotyps und der Geschlechtsorgane hauptverantwortlich. Zusätzlich steuert es mit weiteren weiblichen Geschlechtshormonen den Menstruationszyklus. Somit ist nachvollziehbar, dass der Normwert des Östradiols bei Frauen alters- und zyklusabhängig ist. Die Normwerte liegen präpubertär bei < 20 pg/ml, postpubertär während des Menstruationszyklus zwischen 20 und 350 pg/ml, postmenopausal < 30 pg/ml und während der Schwangerschaft bei 300 -18 000 pg/ml. Die Werte bei Männern sind mit denen postmenopausaler Frauen zu vergleichen.

Das Östradiol wird zusätzlich ebenfalls im Gehirn und in den Arterien gebildet. Weitere Wirkungsbereiche dieses Hormons sind der Knochenstoffwechsel und das zentrale Nervensystem. Ein Mangel an Östradiol kann zur Osteoporose und einem ausbleibenden Epiphysenverschluss während des Wachstums führen (Carani et al., 1997). Herrera und Mitarbeiter beschrieben eine neuroprotektive Wirkung des

Östradiols innerhalb des ZNS, möglicherweise durch Antagonisierung neurodestruktiver Glukokortikoid-Effekte (Herrera et al., 2015).

Prolaktin kommt sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Geschlecht vor. Seine Hauptwirkung ist die Förderung mammären Milchproduktion nach der Schwangerschaft, entsprechend ist es bei Frauen in der Stillphase in den höchsten Konzentrationen nachweisbar. Die Prolaktinfreisetzung findet in einem zirkadianen Rhythmus im Hypophysenvorderlappen statt. Außerhalb der Stillperiode weisen Werte > 200 ng/ml auf eine pathologische Sekretion durch ein Hypophysenadenom hin (Mancini et al., 2008). Eine Arbeit von Gregg et al. aus dem Jahr 2007 ergab, dass das Prolaktin nicht nur für die Laktation verantwortlich ist, sondern sein Effekt auch zu einer erhöhten Remyelinisierung des mütterlichen ZNS und einer verbesserten Plastizität der weißen Hirnsubstanz führt (Gregg et al., 2007).

1.2.4.2 Stress- und Schilddrüsenhormone – Kortisol, TSH, fT3 und fT4

Das **Kortisol** ist neben den Katecholaminen das wichtigste Stresshormon. Es gehört zur Gruppe der Steroidhormone und wird entsprechend ebenfalls aus Cholesterin synthetisiert. Gebildet wird es in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde, wobei die Produktion über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse gesteuert wird. Sein Spiegel weist eine zirkadiane Rhythmik auf, mit seiner höchsten Konzentration am Morgen und seiner niedrigsten um Mitternacht. Sein Wirkungsspektrum umfasst generell katabole Stoffwechselvorgänge, wie eine gesteigerte Glukoneogenese und Lipolyse zur schnellen Bereitstellung von Energie, es fördert den Proteinkatabolismus aus Muskulatur, Knochen und Bindegewebe und wirkt unter anderem antiinflammatorisch und immunsuppressiv (Henzen, 2004 – *Glukokortikoide in Stresssituationen, 4. Auflage; S. 1187 - 1191*).

Im Jahr 2001 beschrieben Nichols und seine Mitarbeiter, dass eine chronisch hohe Glukokortikoidwirkung auf den Hippocampus über die dort vorhandenen Glukokortikoid-Rezeptoren zu multiplen synaptischen Verlusten, einer erniedrigten

Neurogenese, einer generellen hippocampalen Atrophie und kognitiven Einbußen führen kann (Nichols et al., 2001).

Die Schilddrüsenhormone **freies Triiodthyronin (fT3)** und **Thyroxin (fT4)** sowie das hypophysäre Steuerungshormon **Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)** sind Bestandteile des thyreotropen Regelkreises. TSH selbst wird durch hypothalamisches TRH (TSH Releasing Hormone) als höher geschaltete Station des Regelkreislaufes reguliert. Sowohl TSH als auch fT3 und fT4 sorgen nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung innerhalb dieses Regelkreises für ein konstantes und situationsabhängiges Aufrechterhalten der eigenen Blutkonzentrationen. Die Wirkung von fT3 und fT4 umfasst unter anderem eine Stimulierung des Axonwachstums, der Dendritenverzweigung und Myelinscheidenbildung im Gehirn und eine umweltabhängige Stoffwechselanpassung. Diese Anpassung erfolgt durch eine Steigerung des Herzzeitvolumens durch Verstärkung der Katecholaminwirkung, eine Steigerung der Oxygenierung durch Stimulation des Atemzentrums, die Induktion anaboler und auch kataboler Stoffwechselvorgänge zum Liefern und parallel Wiederherstellen von Energie, beziehungsweise von Energiereserven. Beeinflusste Stoffwechselvorgänge sind die Lipogenese, Gluconeogenese und Glykogensynthese, beziehungsweise Lipolyse und Glykogenolyse. Der gesteigerte Grundumsatz und die erhöhte Aktivität haben eine erhöhte Wärmeproduktion als Folge, auch Thermogenese genannt. TSH wird über den Tag pulsatil sezerniert, entsprechend unterliegt seine Konzentration im Blut einem circadianen und ultradianen Rhythmus. Alle drei Schilddrüsenhormone werden bei Blutuntersuchungen gemeinsam bestimmt, da sich bestimmte Erkrankungsbilder in verschiedenen Norm-, Mangel- und Überschusssituationen manifestieren können. Die Normwerte liegen für TSH bei 0,4 – 4,5 mU/l, für fT3 bei 3,0 – 6,5 pmol/l und für fT4 bei 12,0 – 22,0 pmol/l. Zu diesen Erkrankungsbildern können primäre, sekundäre und tertiäre Hyper- und Hypothyreose oder aber auch Autoimmunerkrankungen wie der Morbus Basedow und die Hashimoto-Thyreoiditis gehören (Deutzmann, Rassow et al. 2016, S. 606 - 612).

In einer Arbeit aus dem Jahr 2016 wurden 8 Kohortenstudien auf einen Zusammenhang zwischen TSH und dem Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu

erkranken, untersucht (Wang Y. et al., 2016). Eine weitere Arbeit aus dem selben Jahr analysierte den Zusammenhang zwischen den TSH-, fT4-Werten und einem erhöhten Demenz-Risiko (Wu Y. et al., 2016). Beide Reviews und Metaanalysen zeigten eine signifikante Korrelation.

1.2.4.3 Weitere Risikofaktoren

Depression

Die Versorgungsleitlinie zur unipolaren Depression aus dem Jahr 2015 beschreibt die Depression (depressive Episoden – F32) als psychische Störung. Dabei herrscht über einen längeren Zeitraum ein Zustand der *Interesselosigkeit*, der *Antriebsminderung* und *deutlich gedrückter Stimmung*. Diese drei Punkte gelten nach ICD-10 als Hauptsymptome und helfen mit sieben weiteren Zusatzsymptomen bei der genauen Diagnosestellung und Festlegung des Schweregrades. Zu den Zusatzsymptomen gehören *verminderte Aufmerksamkeit und Konzentration*, *vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen*, *Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle*, *negative und pessimistische Zukunftsperspektiven*, *Suizidgedanken*, *Schlafstörungen* und *Appetitlosigkeit*. Je nach Anzahl der Haupt- und Zusatzsymptome unterscheidet man zwischen einer leichten (zwei Haupt- und Zusatzsymptome), mittelschweren (zwei Haupt- und drei bis vier Zusatzsymptome) und schweren (drei Haupt- und fünf oder mehr Zusatzsymptome) depressiven Episode (DGPPN et al., 2015 S3-Leitlinie – Unipolare Depression). Lange bereits in der Literatur bekannt und häufig beschrieben ist die Depression als Risikofaktor für eine Demenz (ADI, 2012). Dennoch sollte man genau in Frage stellen, ob eine Depression ein Risikofaktor für eine Demenz ist oder einfach ein präklinisches Begleitsymptom. Viel weiter geht eine Studie von Ismail et al. in der aufgrund der ähnlichen pathophysiologischen Ursachen gar eine Differenzierung zwischen einer Depression und Demenz in Frage gestellt wird (Ismail et al., 2014).

Schlafmangel

Die sogenannte Schlafarchitektur beschreibt die verschiedenen Schlafphasen und -stadien. Dabei werden grob zwei Typen von Schlaf unterschieden, der NREM-Schlaf, bei dem viele Körperaktivitäten reduziert werden, und der REM-Schlaf, der dem Wachzustand in Bezug auf viele Körperaktivitäten mehr ähnelt. Im Idealfall wechseln sich im Schlaf diese beiden Typen alternierend ab. Der NREM-Schlaf besteht aus den Stadien 1, 2, 3 und 4, die mit zunehmender Zahl auch die Tiefe des Schlafs beschreiben. Jedes Stadium weist unterschiedliche Wellenlängenmuster des Gehirns, Augenbewegungen und Muskeltoni auf. Die Aufgaben des Schlafs und seine Funktionen sind zwar noch nicht genauestens geklärt, ihm wird aber ein Effekt der Regeneration, der Verwaltung von Erinnerungen, der Problemlösung und der Reinigung von Abfallprodukten des Gehirns (glymphatisches System). Diese Säuberung wegen ihrer Bedeutung für die Prävention und Ausbildung von neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel der Alzheimer-Demenz (Colten und Altevogt – *Sleep Disorders and Sleep Deprivation*, 2006) von besonderem Interesse. Somit lässt sich nachvollziehen, dass chronische Störungen des Schlafes und seiner Architektur die Entstehung einer Alzheimer-Demenz begünstigen können (Kreutzmann et al., 2015).

1.2.5 Bildgebende Verfahren

Im Rahmen einer Demenz-Diagnostik können laut der Demenz-Leitlinie der DAIZG (Deutsche Alzheimer Gesellschaft), der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie) & DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) verschiedene Verfahren zur Anwendung kommen, u.a. auch die bildgebende Diagnostik mittels MRT. Auf diese Weise lassen sich auch mögliche Differenzialdiagnosen einer Demenz ausschließen bzw. diagnostizieren. Beispiele dafür wären Tumore, Multiple Sklerose und der Normaldruckhydrozephalus (DGPPN, DGN S3-Leitlinie – Demenz, 2016).

González (*Atlas of Biomarkers for Alzheimer's Disease*, S. 1-14, 2014) beschreibt, dass zahlreiche MR-Pathologien einer Alzheimer-Demenz bereits 10-20 Jahre vor dem Ausbrechen der Symptomatik erkennbar sind. Zusätzlich können zur Identifizierung solcher präklinischen Prozesse verschiedene Biomarker wie die Bestimmung der Konzentration des β -Amyloids und Taus im Liquor genutzt werden. Auch Frankó zeigte in einer seiner Arbeiten aus dem Jahre 2013, dass durch MRT-Untersuchungen, die wiederholt an einem Individuum durchgeführt werden, eine potentielle AD-Pathologie deutlich vor Entstehung erster Symptome erkannt werden kann. Zusätzlich können Alzheimer-typische MRT-Merkmale, wie die Hippocampusatrophie, zur Therapiekontrolle bei bereits diagnostizierter Demenz genutzt werden (Francó, 2013).

Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Der sogenannte Kernspinneffekt beschreibt die spezifische magnetische Resonanz von Atomkernen mit magnetischem Dipolmoment, also deren Möglichkeit, sich um ihre eigene Achse zu drehen. Dieses Prinzip stellte die Basis für die Magnetresonanzspektroskopie dar, aus der sich die Magnetresonanztomographie (MRT) entwickelte. Die mathematischen Grundlagen hierfür wurden um 1800 von Jean-Baptiste Fourier und die physikalischen um 1900 von Nikola Tesla gelegt. Erstmalig beschrieben jedoch wurde dieses Prinzip unabhängig voneinander von Felix Bloch und Edward M. Purcell im Jahre 1945. Beide bekamen im Jahr 1952 für ihre Leistung den Nobelpreis. Obwohl es schon damals intensiv für physikalische Anwendungen, chemische Analysen und biologische Fragestellungen genutzt wurde, steht die klinisch einsetzbare Magnetresonanztomographie für die Bildgebung erst seit Beginn der 1980er Jahre zur Verfügung. Im Jahr 1973 entwickelten Prof. Paul C. Lauterbur und Prof. Sir Peter Mansfield die MRT zum bildgebenden Verfahren und erhielten dafür 2003 ebenfalls den Nobelpreis. 1974 folgte die erste Abbildung eines Tumors beim Tier von Raymond Damadian. Zehn Jahre später stand die MRT-Technik für die praktische Anwendung in der Bildgebung zur Verfügung, wenig später auch im

Bereich des Herzens und der Gefäße (MR-Angiographie) (Schlemmer, „Der Radiologe“, 2005).

Die MRT zählt neben der Computertomografie, den klassischen Röntgenaufnahmen, der Sonografie, der DVT in der Zahnmedizin und der HNO zu den heute fest etablierten bildgebenden Verfahren. Viele dieser Untersuchungen beinhalten eine gewisse Strahlenbelastung für den Patienten, aber auch für die durchführende Person und ihre Umwelt. Die entsprechende Strahlenbelastung wird immer in Bezug zum daraus resultierenden Nutzen gesetzt, sodass eine sogenannte rechtfertigende Indikation für die Durchführung des strahlenbelastenden Verfahrens gestellt werden muss. Diese Problematik besteht bei der Magnetresonanztomographie nicht, da sie ohne jegliche ionisierende Strahlung durchgeführt werden kann. Somit ist sie ein ideales Verfahren für die präventive apparative Diagnostik.

Allgemeine technische Grundlagen

Die Grundlage für die MRT bildet die Kombination von Magnetfeld und Hochfrequenz-Impuls zur Anregung von Wasserstoffprotonen, welche vermehrt und im unterschiedlichen Ausmaß in den verschiedenen Geweben vorkommen. Die Wasserstoffprotonen weisen nämlich einen einfach positiv geladenen Atomkern und einen Kernspin auf. Der Kernspin beschreibt das ungerichtet Drehverhalten des Atomkerns um die eigene Achse, aufgrund seiner Elementarladung. Kommt es nun zu Wechselwirkungen dieser mit einem starken äußeren Magnetfeld, wie das des Kernspintomographen, entsteht eine Ausrichtung der Kernspin-Achsen an den entsprechenden Feldlinien, die entweder parallel oder antiparallel ist (Längsmagnetisierung, z-Ebene). Zeitgleich präzedieren sie immer dichter an diese Linie heran, ohne jemals ganz ausgerichtet zu werden. Da diese Präzessionsbewegung der eines Kreisels ähnelt, wird sie auch Kreiselbewegung genannt. Protonen mit parallelen Kernspin-Achsen befinden sich in einem energieärmeren Niveau als antiparallele und kommen im Verhältnis 1.000.007 zu

1.000.000 häufiger vor. Messbar sind nur die parallelen (Vektoraddition), die antiparallelen gleichen sich nämlich gegenseitig aus. Dieses Verhalten wird ausgenutzt, um das für die MRT benötigte Signal zu erzeugen. Dabei wird ein kurzer Impuls einer charakteristischen Radiofrequenz (Lamorfrequenz) in das magnetische Feld eingestrahlt. Dieser Impuls, auch Hochfrequenz-Impuls (HF-Impuls) genannt, führt primär, bezüglich der Ausrichtung, zu einer Protonensynchronisation, welche kurz darauf in die xy-Ebene ausgelenkt werden (Quermagnetisierung, xy-Ebene). Dabei entstehen folglich sogenannte Phasenverschiebungen, die sich entsprechend ihrer Ausrichtung an einem Empfänger in verschiedenen Signalstärken äußern. Initial kreisen die Protonen noch phasengleich. Diese laufen aber durch verschiedenen Energieabgaben an umliegendes Gewebe zeitlich unterschiedlich auseinander und orientieren sich wieder entsprechend des Magnetfelds um (z-Ebene). Es kommt zur sogenannten Dephasierung. Diese Quermagnetisierung induziert eine elektrische Spannung, das MR-Signal. Die Stärke des MR-Signals steht im Bezug zum Betrag der Quermagnetisierung, sodass zur genauen Messung eines hohen Signals wiederholt HF-Impulse emittiert werden. Das Zeitintervall zwischen den Impulsen wird in der MR-Technik als Time of Repetition (TR) genannt. Eine weitere zeitliche Kenngröße ist Time of Echo (TE), welche die Zeit Signalausendung und -messung beschreibt. Essenziell für die Bildgebung sind die sogenannten Relaxationszeiten T1 und T2. Die T1-Relaxation (longitudinale Relaxation) ist definiert als das Zurückkippen des Vektors nach dem HF-Impuls zu dem magnetischen Feld und die T2-Relaxation (transversale Relaxation) als der Verlust der Phasengleichheit. Die initial phasengleichen Protonen dephasieren durch das inhomogene Magnetfeld im Gewebe. Beide verlaufen zeitgleich und unabhängig voneinander. Somit ist das Empfangene Signal abhängig von der Protonendichte, dem Magnetfeld, der T1- und T2-Relaxation. Da Protonendichte, T1- und T2-Relaxation vom entsprechenden Gewebe abhängen, bilden sich gewebsspezifische Werte für die T1- und T2- Relaxation, sodass sich die verschiedenen Kontraste berechnen lassen können. Je nach Gewichtung der beiden Relaxationen ergeben sich helle oder dunkle Strukturen im Bild (Reiser und Semmler, „Magnetresonanztomographie“, 2002).

1.2.6 Neurofunktionelle Screening-Testverfahren

Eine andere Form der diagnostischen Testverfahren im Vergleich zu den oben genannten bildgebenden Verfahren sind Verfahren, die kognitive Defizite der untersuchten Patienten objektivieren und wiedergeben. Dazu gehören Standardtests, die ohne großen Zeitaufwand in einer normalen Praxis durchgeführt werden könnten, wie zum Beispiel der Mini-Mental-Status-Test (MMST), der DemTect (Demenz-Detektion) und der Uhrentest. Diese werden zur Verbesserung der Genauigkeit auch kombiniert genutzt. Weitere Testverfahren, die die Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit im Alltag genauer wiedergeben können und dadurch ebenfalls ein diagnostisches Kriterium einer Demenz bilden, sind zum Beispiel der DAD („Disability assessment for dementia“) und der NOSGER („Nurses Observations Scale for Geriatric Patients“). Diese können ebenfalls zur Darstellung des Therapieverlaufs genutzt werden (DGPPN, DGN S3-Leitlinie – Demenz, 2016). Hierfür werden unterschiedliche Anamneseerhebungsbögen, die zum einen eine neurologische Stressanamnese (Mental-Stress-Anamnese) und zum anderen eine Wohlbefindens-Anamnese (WHO-Five-Wellbeing-Index) erheben, genutzt.

1.3 Arbeitshypothese, Fragestellung, Ziele

Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es zu bestimmen, inwiefern psychische Probleme (Erhebung durch Fragebögen zu Stress und Wohlbefinden) und hormonelle Laborparameter bei Patienten, die sich zu einer Vorsorgeuntersuchung im Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg (MPCH) vorstellten und wegen einer subjektiv bemerkten Vergesslichkeit auch eine Untersuchung ihres Gehirns wünschten, mit den Ergebnissen MRT-basierter globaler und regionaler Hirnvolumenmessungen korrelieren. Aus den Ergebnissen sollten sich Rückschlüsse darauf ziehen lassen, ob das kombinierte Verwenden bildgebender, klinischer und neurofunktioneller Parameter nicht bereits frühzeitig Risikoassessungen liefern kann, denen mit entsprechenden präventiven Maßnahmen und Therapieansätzen präventiv begegnet werden könnte.

2. Patienten, Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Patienten

Bei dieser Studie handelt es sich um die retrospektive Analyse eines Datensatzes aus 101 Untersuchungen im Medizinischen PräventionsCentrum Hamburg (MPCH). Diese Untersuchungen lagen in einem zeitlichen Fenster von Januar 2010 bis einschließlich Dezember 2014 und wurden im Rahmen einer Alzheimer-Risikodiagnostik durchgeführt. Es handelte sich dabei um primär gesunde Menschen, die jedoch wegen einer zunehmenden Vergesslichkeit eine abklärende Diagnostik wünschten. Bei diesem Kollektiv von 102 Patienten wurde nicht nur eine Untersuchung im Sinne einer Alzheimer-Risikodiagnostik durchgeführt, sondern auch Hormonwerte und einen neuropsychologische, Fragebogen-basierte Parameter ermittelt, welche Teil des umfangreichen Vorsorgespektrums sind. Ergänzend werden im MPCH bezüglich als Teil dieser ganzheitlichen Diagnostik Lungenfunktionstests, Ruhe- und Belastungselektrokardiogramme und Ultraschall- und Ganzkörper-MRT-Untersuchungen angeboten. Die Patienten, die eine derartige Diagnostik in Anspruch nahmen, entschieden sich aus verschiedenen Motivationshintergründen dafür. Dazu gehörten neben den erwähnten, im Alltag immer häufiger subjektiv wahrgenommene Beeinträchtigungen der Gedächtnisfunktion auch eine familiäre Prädisposition für eine Alzheimer-Demenz oder eine allgemein nachlassende Leistungsfähigkeit sowie depressive Verstimmungen. Den Patienten war es freigestellt, ob sie einer anonymisierten wissenschaftlichen Auswertung ihrer Daten zustimmen wollten oder nicht. Nur Daten von Patienten, die einer solchen Auswertung zugestimmt hatten, wurden in dieser Studie verwendet. Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg hatte zuvor ebenfalls ein positives Votum für die Durchführung der Studie erteilt.

2.2. Die Magnetresonanztomographie (MRT) im MPCH

Technische Daten

Dem MPCH steht zur Durchführung der hier in der Arbeit genutzten MRT-Untersuchungen das MR-System MAGNETOM Avanto mit 1,5 Tesla. Hersteller dieses Geräts ist die Firma Siemens Medical Solutions in Erlangen. Das Gerät besitzt eine Kopfspule (Head Matrix Coil), welche 12 Array-Elemente mit 12 integrierten Vorverstärkern aufweist. Der Tomograph arbeitet bei einer Gradientenstärke von 45 mT/m und einem Field of View (FOV) von 50cm. Die Anstiegsgeschwindigkeit beträgt bis zu 200T/m/s.

Bildgebung

Im MPCH wird, da es ein Präventionszentrum ist, standardmäßig zum Ausschluss verschiedener Erkrankungen im Kopfbereich, wie zum Beispiel Tumore, eine bildgebende Untersuchung durchgeführt. Diese findet mittels MRT statt und stellt unter anderem die Basis für die Hirnvolumenmessungen im Rahmen einer Alzheimerisikodiagnostik dar. Diese kann beim Wunsch des Patienten ergänzend durchgeführt werden. Das MPCH überprüft zuvor die Allgemeinanamnese des Patienten auf mögliche Kontraindikationen in Bezug auf die MR-Untersuchung oder eventuell vorhandene Allergien gegenüber den bei Bedarf eingesetzten Kontrastmitteln. Nach dem Unterschreiben einer Einverständniserklärung kann die Anwendung dieses bildgebenden Verfahrens begonnen werden. Alle Patienten im hier verwendeten Kollektiv haben sich im MPCH für eine ergänzende Alzheimerisikodiagnostik entschieden und diese ausführen lassen. Der MAGNETOM Avanto, Siemens verfügt über viele verschiedene indikations- und körperregionabhängige Sequenzen.

Das MPCH verwendet standardmäßig für die Untersuchung der Kopfregion vier verschiedene Sequenzen. Zwei davon weisen eine T2-Wichtung in unterschiedlichen Orientierungen auf, die transversal ausgerichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (SD 6,00 mm, TR 4850ms, TE 114ms) und die Turbo-Inversion-Recovery-Magnitude (SD 6,00

mm, TR 9000 ms, TE 114 ms), in koronarer Ausrichtung. Eine T1-Wichtung weist die dritte zweidimensionale Sequenz Fast-Low-Angle-Shot-Sequenz (FLASH), (SD 6,00mm, TR 209ms, TE 5,66ms), welche transversal ausgerichtet ist. Die vierte stellt die Circulus arterisus cerebri dar und ist eine transversale Time-of-Flight-MR-Angiographie (3D-Technik multi slab), (SD 0,8 mm, TR 38 ms, TE 7,00 ms). Die Anwendung eines Kontrastmittels im MPCH wird nur nach strenger Indikationsstellung gestellt, welche die Lokalisation von Tumoren, Entzündungsherden oder anderen Pathologien wie Aneurysmen oder Stenosen beinhalten und eine physiologische Nierenfunktion voraussetzen. Unter anderem wird es appliziert, um zum Beispiel ausschließlich und klar die Hirngefäße darzustellen. Daher wird im Voraus über eine Blutuntersuchung die Nierenfunktion, welche für den Abbau des Kontrastmittels im Körper zuständig ist, überprüft (Kreatinin-Wert).

Entscheidet sich der Patient für die ergänzende Alzheimerrisikodiagnostik wird zusätzlich eine fünfte Sequenz über das MR-System gefahren. Diese neuro-radiologischen Daten werden bei der jung diagnostics GmbH computergestützt weiterverarbeitet (voxelbasierte Volumetrie oder auch voxelbasierte Morphometrie), sodass die Sequenzeinstellungen immer unverändert bleiben müssen. Bei der Sequenz handelt es sich um eine kontrastmittellose, transversal ausgerichtete, T1-gewichtete (TR 980 ms, TE 2,95 ms), isometrische, dünn-schichtige Aufnahmesequenz von 1.00 mm (T1w multiplanare Rekonstruktions-Sequenz, MPR/ BrainCheck-Sequenz). Diese Arbeit konzentriert sich ausschließlich auf die Messungen und Ergebnisse der BrainCheck-Sequenz.

2.3. BrainCheck

2.3.1. Prinzip BrainCheck

Wie bereits oben vorgemerkt führt die Firma jung diagnostics GmbH (ehemals BBS medical service) über ihr entwickeltes Verfahren, welches als Medizinprodukt nach dem deutschen Medizinproduktegesetz und der European Medical Device Directive 93/42/EEC unter dem Namen „BrainCheck“ zugelassen wurde, die Analyse der MR-Sequenz durch (jung diagnostics – „Alzheimer-Risikodiagnostik (ARXD®“).

Es ermöglicht eine Aussage über eine frühe Reduktion der grauen Substanz in verschiedenen Hirnarealen, wie die graue Substanz im Hippocampusbereich, mit einer explorativen voxelbasierten Morphometrie (VBM) und den MRT-Volumetrien.

2.3.2. Voxelbasierte Volumetrie (VBV) und voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Um diese durchzuführen und eine Gleichheit der Messungen mit dem in der Analyse genutzten Kontrollkollektiv zu gewährleisten und Abweichungen zu minimieren, wurden alle Untersuchungen mit demselben Gerät und der identischen Sequenz durchgeführt. Die MRT-Ergebnisse wurden von einem radiologischen Facharzt befundet und anschließend einer für das Programm notwendigen Kontrollgruppen (normal oder pathologisch) zugeteilt. Initial findet zum Ausgleich, aufgrund von eventuell bei der Untersuchung aufgetretenen suboptimalen Patientenlagerungen oder Bewegungsartefakten, eine starre Koregistrierung statt. Der nächste Schritt beinhaltet die sogenannte „stereotaktische Normalisierung“, welche eine elastische Registrierung der Bilddaten auf einem stereotaktischen Atlas beschreibt. Zeitgleich wird jeder Bildpunkt in seine Bestandteile zerlegt, also in graue (GM, grey matter) oder weiße (WM, white matter) Substanz oder Hirnflüssigkeit (CSF) und das Ganze als Segmentierung bezeichnet. Beschrieben sind die verschiedenen Einstellungen des notwendigen Algorithmus in Arlt et al. (Arlt, 2013).

Das Resultat dieser stereotaktischen Normalisierung sind Gewebekarten für die graue und weiße Substanz, sowie für den Liquor. Im Anschluss sind die lokalen Volumina genau wie vor der Transformation gleichbleibend, somit volumentreu. Die Daten passen nun alle in ein einheitliches Koordinatensystem. Das Referenzhirn, welches immer wieder für die Vergleiche genutzt wird, ist das des Montreal-Neurological-Institutes (Ashburner et al, 2005).

Die erstellten Gewebekarten werden in zwei unterschiedlichen Verfahren der Quantifizierung weiterverarbeitet. Das erste Verfahren ist auf einem 1-stichproben-t-Test basierend. Dabei werden die Masken von anatomisch vordefinierten Regionen, wie der Frontal-, Parietal-, Okzipital-, Temporallappen und der Hippocampus, verwendet und im Bereich der einzelnen Bildpunkte aufsummiert. Das Resultat sind Volumenangaben der grauen Substanz in den jeweiligen Regionen, die mit dem Kontrollkollektiv über den Test verglichen werden. Dabei spricht man vom Verfahren der voxelbasierten Volumetrie. Da die Kopfgröße, das Geschlecht und das Alter jedes

Patienten eine einflussreiche Rolle spielen, wurden die regionalen Volumenwerte zum patientenabhängigen Gesamtvolumen der grauen Substanz in Bezug gesetzt und darüber skaliert.

Als voxelbasierte Morphometrie wird das zweite der beiden Verfahren, welches auf einem 2-stichproben-t-Test basiert, bezeichnet. Hierbei wird auf die entsprechenden anatomisch-regional vordefinierten Masken verzichtet und jeder Bildpunkt der entsprechenden kompletten erstellten Hirnkarte des Patienten mit denen eines Kontrollkollektivs an Karten statistisch verglichen. In diesem Fall werden einflussreiche Faktoren, wie das Alter und die Gesamtheit des intrakraniellen Volumens (TIV, total intracranial volume), als Kovariaten mitanalysiert. Die Karte ergibt eine parametrische Karte an t-Werten, die durch die Festlegung eines Signifikanzniveaus von $p < 0,005$, bei einer auffälligen Veränderung, signifikant hervorstechen. Kombiniert man diese beiden Verfahren, wie es die Firma jung diagnostics GmbH, erhält man durch gegenseitiger Fehlerquellminimierung ein aussagekräftiges Ergebnis.

2.3.3. Beurteilung des BrainCheck-Ergebnisses und seine Befundeinteilung

Die Firma jung diagnostics GmbH liefert im Rahmen der Auswertung der neuro-radiologischen Daten ein zusätzliches Schreiben, welches eine Empfehlung über die Auffälligkeit des Befundes, also dem Grad der regionalen Hirnatrophien, ausspricht.

Die Befunde werden in drei Gruppen kategorisiert: „Unauffällig“, „unauffällig, aber kontrollbedürftig“ und „auffällig, weitere Diagnostik empfohlen“.

Die Befundeinteilung „Unauffällig“ beschreibt einen altersentsprechenden Normalbefund. „Unauffällig, aber kontrollbedürftig“ deutet auf eine hippocampale, neuronale Destruktion, die aber noch im Grenzbereich liegt und „auffällig, weitere Diagnostik empfohlen“ gibt eine Grenzbereich-überschreitende hippocampale neuronale Schädigung an, welche ein erhöhtes Risiko einer Alzheimer-bedingten Demenzentwicklung aufweist. Die erstere Gruppe weist ein geringes Risiko auf in den nächsten 3 bis 5 Jahren an einer Alzheimer-bedingten Demenz zu erkranken. Die Gruppe der „kontrollbedürftigen“ Patienten bekommt die Empfehlung ausgesprochen sich in einem Jahr erneut untersuchen zu lassen, sodass, aufgrund ihres grenzwertigen Zustandes, ein progressiver Prozess schnellstmöglich erkannt werden kann. Die letzte und dritte Gruppe der „auffälligen“ ist diejenige, die einen gewissen

Behandlungsbedarf aufweist und sollte somit anhand der Empfehlung einen Facharzt zur neuro-psychiatrischen Vorstellung konsultieren. Dort kann entsprechen der Bedarf einer eventuell medikamentösen Behandlung klar definiert werden. Die folgenden Abbildungen zeigen wie nach erfolgtem BrainCheck ein Normalbefund im Vergleich zu einem pathologischen Befund aussieht:

Patient mit Normalbefund

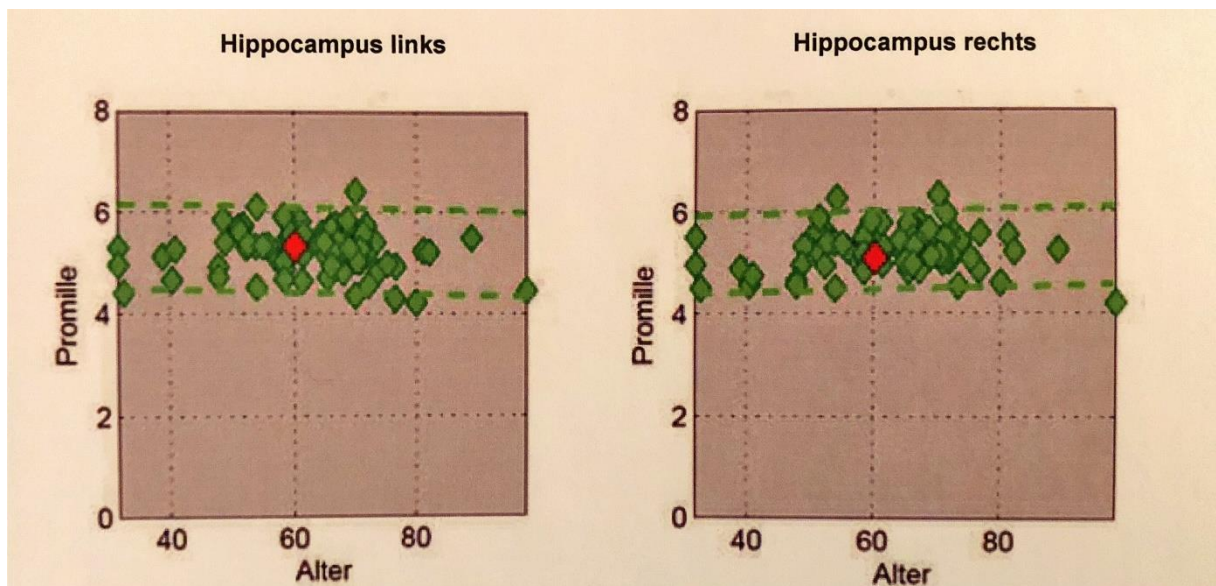


Abbildung 5: Unauffälliger Befund des Hippocampus links und rechts im Rahmen des AD-Risikos, Patient befindet sich innerhalb des Normbereichs

Patient mit Normalbefund

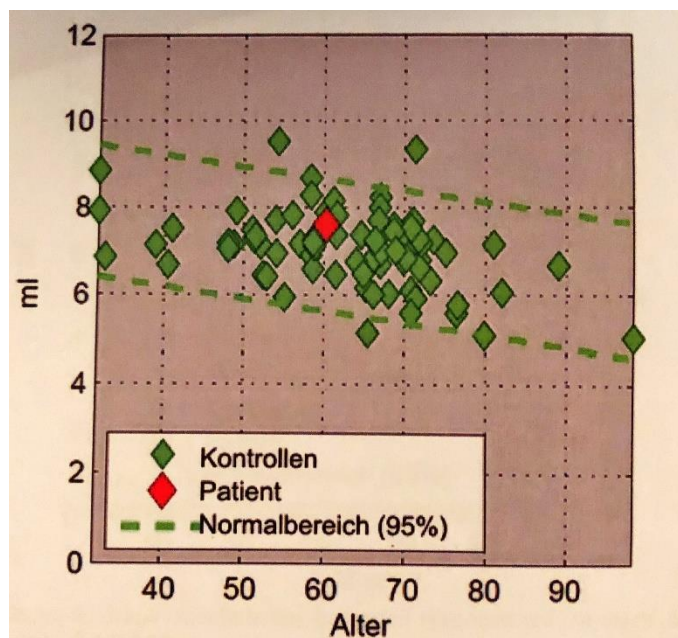


Abbildung 6: Unauffälliger Befund der gesamten grauen Substanz des Hippocampus, Patient befindet sich innerhalb des Normbereichs

Patient mit Normalbefund

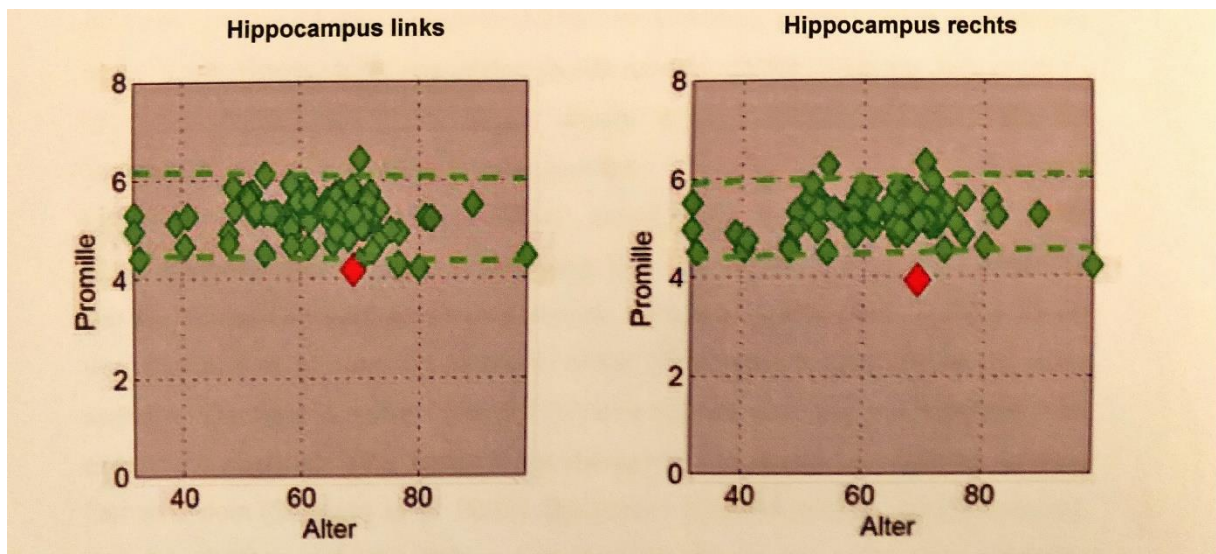


Abbildung 7: Auffälliger Befund des Hippocampus links und rechts im Rahmen des AD-Risikos, Patient befindet sich außerhalb des Normbereichs

Patient mit Normalbefund

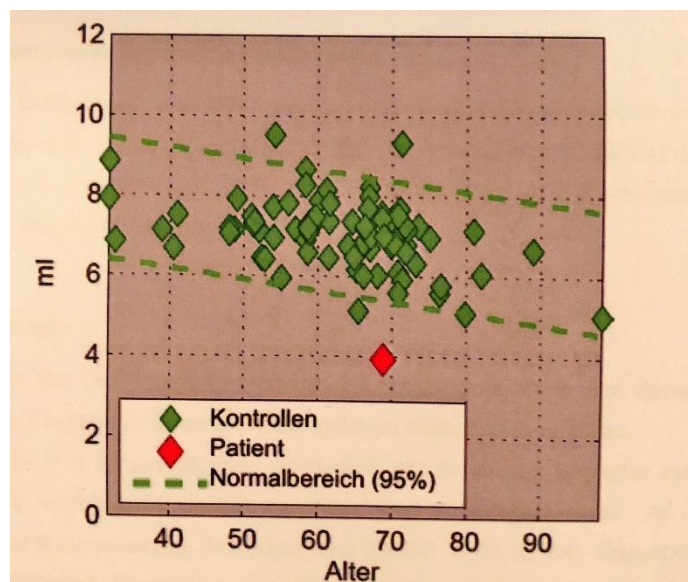


Abbildung 8: Auffälliger Befund der gesamten grauen Substanz des Hippocampus, Patient befindet sich außerhalb des Normbereichs

Anhand dieser Befundeinteilung kann rechtzeitig eine Überweisung zu einem Fachspezialisten erfolgen, um eine Manifestation und Progression der Alzheimer-Symptomatik zeitlich zu verzögern. Daher setzt sich diese Arbeit insbesondere mit den Patienten der letzten („auffälligen“) Gruppe auseinander und bezieht sich insbesondere auf deren atrophische Hippocampusregion in Bezug auf viele wichtige Einflussfaktoren, wie zum Beispiel das Alter. Beschrieben wurde die altersentsprechend abweichende Atrophie des Hippocampus, welche signifikant in Verbindung mit einer Alzheimerdemenz steht, von Fjell et al. und Moodley et al. (Fjell et al. 2014, Moodley et al. 2014).

2.4. Stress-Screening-Test

Schon seit mehreren Jahrzehnten bestand der Bedarf das Wohlbefinden eines Patienten im Rahmen umfassender Diagnostik, die eventuell ausschlaggebend für das Erkennen von Erkrankungen sein könnte, in einem „messbaren“ Index festzuhalten. Aus diesem Grund entschloss sich die Weltgesundheitsorganisation (WHO) einen nur fünf Fragen umfassenden Fragebogen zu dieser Thematik zu verfassen und zusammenzustellen. Im MPCH wird dieser Fragebogen in integrierter Form im Rahmen eines erweiterten Fragebogens (Mental-Stress-Anamnese) genutzt. Integriert wurde in dieser Arbeit der Well-Being-Index und die Mental-Stress-Anamnese, um eventuell vorhandene Zusammenhänge zwischen den pathologischen Volumetriemessungen zu analysieren.

2.4.1. WHO-Five Well-Being-Index

Die Weltgesundheitsorganisation schlug zur Erfassung des Wohlbefindens einen Screeningfragebogen vor, der bei Auffälligkeit das Nachfragen in einem persönlichen Arzt-Patienten-Gespräch indizieren und erleichtern soll. Der Selbstbeurteilungsbogen fordert die Patienten auf die letzten 2 Wochen bezüglich des Wohlbefindens zu beurteilen. Dieser Fragebogen hat sich nicht nur bei Jugendlichen und Erwachsenen, sondern auch bei Kindern bewährt und wird deshalb sogar in mehr als 30 verschiedenen Sprachen angeboten. Durch die verschiedenen Antwortmöglichkeiten lässt sich eine Gesamtpunktzahl ermittelt, welche simpel in einen Index zur besseren Vergleichbarkeit umgerechnet werden kann. Ein Index von $< 52\%$ kann als pathologischer Indikator angesehen werden. Diese fünf zur Ermittlung notwendigen

Fragen, sind im Fragebogen des MPCH in der Mental-Stress-Anamnese integriert. Aus diesen Angaben wurde für diese Arbeit der Well-Being-Index ermittelt. Hier folgt ein Abbild des deutschsprachigen Fragebogens aus dem Jahr 1998:

Abbildung 9: WHO-5-Wohlbefindens-Index (Fragebogen)



Psychiatric Research Unit
WHO Collaborating Centre in Mental Health

WHO (Fünf) - FRAGEBOGEN ZUM WOHLBEFINDEN (Version 1998)

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

<i>In den letzten zwei Wochen ...</i>	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
... war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	5	4	3	2	1	0
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Punktberechnung

Der Rohwert kommt durch einfaches Addieren der Antworten zustande. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 grösstes Wohlbefinden, höchste Lebensqualität bezeichnen.

Den Prozentwert von 0 -100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste Befinden, 100 das beste.

2.4.2. Mental-Stress-Anamnese

Wie oben bereits erwähnt nutzt das MPCH seit Jahren einen Fragebogen, der den Stresspegel in der subjektiven Patientenwahrnehmung und in Verbindung mit dem oben beschriebenen WHO-Five-Fragebogen das Wohlbefinden ermittelt und in Zahlen beschreibt. Der Fragebogen im MPCH setzt sich aus 25 verschiedenen Fragen zusammen. Fünf dieser Fragen gehören dem WHO-Five Well-Being-Index (Frage 18 bis Frage 21) an und weisen so wie alle Fragen von 2 bis 21 eine fünfstufige Skalierung auf. 1 = „nie“, 2 = „selten“, 3 = „manchmal“, 4 = „häufig“ und 5 = „dauernd“, wobei man die Antworten 1 bis 3 als negativ und 4 bis 5 als positiv ansehen kann. Da sich die Frage 1 auf die Anzahl an Arbeitsstunden pro Woche bezieht weist sie eine eigenständige Skalierung auf, anhand derer man nachvollziehen kann, ob der Patient unter täglich stärkerer Arbeitsbelastung steht und weniger Stunden für die tägliche Entlastung zu Verfügung stehen. Somit haben wir ein gewisses „Maß“ für die Balance zwischen „Belastung und Erholung“. Dennoch sollte man nicht vernachlässigen, dass der Belastungsgrad stark berufs- und personenabhängig ist. Die Skalierung reicht hier von 1 bis 6 (1 = 0-15 Wochenstunden, 2 = 16-30 Wochenstunden, 3 = 31-45 Wochenstunden, 4 = 46-60 Wochenstunden, 5 = 61-75 Wochenstunden, 6 = > 75 Wochenstunden). Die letzten vier Fragen (Frage 22 – 25) zielen auf das Stressbewusstsein und seinem Umgang durch die jeweiligen Patienten ab. Somit ergibt sich auch hier eine unterschiedliche Skalierung von -3 bis +3, wobei -3 für falsch steht, +3 für richtig, 0 für falsch/richtig und alle anderen Werte Abstufungen darstellen. Grob lassen sich somit die Fragen in Gruppen einteilen, welche gezielt nach bestimmten Hauptthematiken fragen. Die Frage 1 bis 9 Fragen nach dem täglichen Stresspegel, Frage 10 bis 13 nach Depression, Frage 14 bis 17 nach mentaler Minderung, Frage 18 bis 21 nach dem Wohlbefinden und Frage 22 bis 25 nach dem Stressbewusstsein. Eine Kopie des Fragebogens mit genauem Aufbau und Fragestellungen finden sie im Anhang (Anlage 1).

2.5. Labordiagnostik - Hormone

Zur Ermittlung hormoneller Überschuss- oder Mangelzuständen, die mit einem erhöhten Risiko für die Alzheimer-Demenz einhergehen oder deren Risikofaktoren modifizierend beeinflussen könnten, wurden im Rahmen dieser Studie 8 Laborparameter berücksichtigt. Die im MPCH entnommenen Blutproben wurden in einem der zwei extern genutzten Labore analysiert, nachdem sie im Nüchternzustand der Patienten entnommen wurden. Zu den Laboren gehören das Labor des UKE und die „Laborgemeinschaft für ganzheitliche Medizin“ (LgM), in denen die Entnahmen unter Standardbedingungen ausgewertet wurden. Da die unterschiedlichen Labore leicht abweichende Normgrenzen aufweisen, wurden im weiteren Prozedere, im Rahmen der Analyse, sowohl der Zustand (erhöht, normal und erniedrigt) in Form einer kategorialen Variable, als auch der definitive Messwert mit den Hirnvolumina korreliert. Im folgenden Abschnitt die Ermittelten Hormone und die Normwerte in den Klammern für das zugehörige Labor hinterlegt:

Ermittelt wurden das geschlechts- und altersunabhängige DHEA (UKE: 0,00 – 4,27 mg/l und LgM: 0,35 – 5,69 mg/l), sowie die Geschlechtshormone Testosteron (bei Männern UKE und LgM: 2,41 – 8,27 µg/l und bei Frauen UKE: 0,06 – 0,82 µg/l und LgM: 0,14 – 0,76 µg/l), das zyklusabhängig stark schwankende Östradiol (hier fast nur postmenopausale Patientinnen im Kollektiv, UKE: 0,00 – 59,50 ng/l und LgM: 25,00 – 350,00 ng/l und bei den Männern UKE und LgM: 10,00 – 40,00 ng/l) und Prolaktin (bei Frauen UKE: 4,04 – 23,20 µg/l und LgM: 2,10 – 29,00 µg/l und bei Männern UKE und LgM: 10,00 – 40,00 ng/l.).

Des Weiteren wurde das einem zirkadianen Rhythmus - hohe Blutkonzentration am Morgen, bis zum Abend abfallend, deutlich nächtlicher Abfall und Anstieg wieder am 00 Uhr - unterliegende Stresshormon Kortisol (UKE: 50 – 250 µg/l und LgM: 62 -194 µg/l), und die Schilddrüsen-bezogene Hormone TSH (UKE: 0,27 – 4,20 mU/l und LgM: 0,35 – 2,50 mU/l), fT3 (UKE: 3,10 – 6,80 pmol/l und LgM: 3,07 – 6,45 pmol/l) und fT4 (UKE: 12,00 – 22,00 pmol/l und LgM: 11,46 – 21,88 pmol/l) bestimmt.

2.6. Handhabung der Untersuchungsergebnisse

Alle Patienten haben im MPCH eine digitale Patientenakte, die mit dem Praxis-Programm Medistar geführt werden. Gesondert erfolgt die Archivierung der Sono- und Kernspintomographie in einer anderen Praxissoftware, dem Star-Pacs. Zusätzlich gibt es eine DVD-Kopie dieser Daten, welche den Patienten nach einem ausführlichen persönlichen Abschlussgespräch am selben Tag, bezüglich aller Untersuchungsergebnisse, mitgegeben wird. Das Ergebnis der BrainCheck-Untersuchung wird in der Regel am nächsten Tag elektronisch dem MPCH, aber auch dem Patienten mit einem zusätzlichen Kurzbefunden versendet. Papierdokumente die eventuell aus externen Laboren stammen oder die Mental-Status-Anamnesen werden zu den jeweiligen Patienten eingescannt und somit als Bilddatei deren Akten ebenfalls zugefügt. Bei auffälligen Ergebnissen werden Patienten zur weiteren Abklärung an entsprechende Fachärzte überwiesen.

2.7. Auswertungsprinzip

Im Rahmen der Datenauswertung wurde aufgrund der Datenmenge des 25 Fragen umfassenden Fragebogens ein Modell erstellt, welches sich zentral, also als Hauptebene mit den Hirnvolumina beschäftigt. Bei den Hirnvolumina wurde der Fokus auf die komplette graue Substanz (GM), der linken, rechten und gesamten Temporallappenregion und der linken, rechten und gesamten Hippocampusregion gelegt. Diese wurden separat mit den klinischen Laborparametern, dem Well-Being-Index und unabhängig mit den einzelnen Fragen der Mental-Status-Anamnese korreliert. Die folgende Skizze soll das Grundprinzip des 3-Ebenen-Modells veranschaulichen:

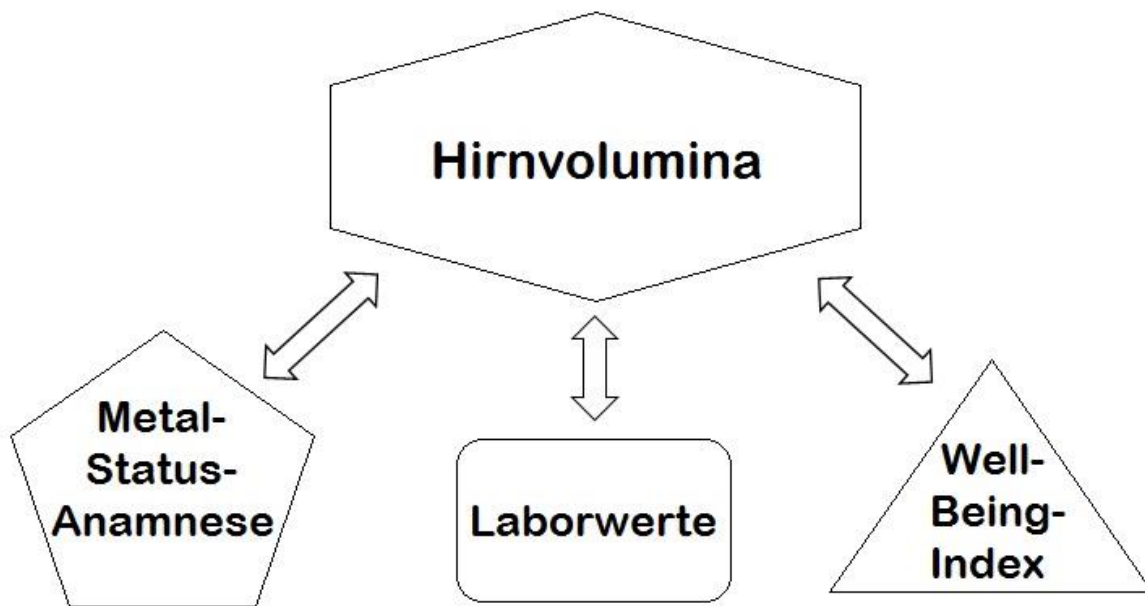


Abbildung 10: Auswertungsmodell mit Veranschaulichung der Beziehung aller Parameter

Alle verwendeten Daten wurden aus der Datenbank des MPCH in Form einer Excel-Tabelle digitalisiert und nach Formatierung und Anonymisierung in SPSS eingepflegt. In SPSS wurden zur ersten Orientierung in der Datenbank und Trenddarstellung die Verteilungen, die Mittelwerte und die mittleren Differenzen, im Rahmen der deskriptiven Statistik, ermittelt. Darauffolgend wurden mit den Daten zwei verschiedene Analysen durchgeführt. In beiden Fällen wurden die Volumetriemessungen als abhängige Variablen betrachtet (metrisch). Als unabhängige und/oder Kovariaten wurden die Laborwerte (kategorisch und metrisch), der Fragebogen (ordinal), der Well-Being-Index (metrisch), das Alter und das totale intrakranielle Volumen [tiv] (Kovariaten) mit einbezogen. Die erste Analyse wurde zwischen metrischen und metrischen und zwischen metrischen und ordinalen Messdaten mit einer linearen Regression durchgeführt. Die zweite diente als allgemeines lineares Modell der Analyse von metrischen mit kategorialen Variablen mit Hilfe einer mehrfaktorielle ANOVA. Die Berücksichtigung von Alter und totalem intrakraniellen Volumen dient der Vergleichbarkeit der Volumetriewerte, da diese alters- und kopfgrößenabhängig sind. Dadurch konnte der Einfluss der unabhängigen Variablen, beim Mitwirken von Kovariaten, auf die abhängige untersucht werden. Das Signifikanzniveau wurde in allen Analysen auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

Dieses Kapitel stellt die deskriptiven Resultate im Rahme der Datenbankanalyse dar. Im Anschluss werden die Ergebnisse der analysierten Korrelationen veranschaulicht.

3.1. Deskriptive Statistiken

3.1.1. Das Gesamtkollektiv – Alters- und Geschlechtsverteilung

Das in dieser Arbeit genutzte Gesamtkollektiv aus dem MPCH umfasst 102 Patienten. Dieses setzt sich zusammen aus 70 Männern (68,8%) und 32 Frauen (31,4%). Außerdem weist das Kollektiv eine Altersspanne von 39 bis 84 Jahren auf, bei einem Mittelwert von 63,16 Jahren und einem Median von 64,00 Jahren.

Tabelle 1: Verteilung des Geschlechts und der Altersgruppen (n=102)

		Altersgruppen in Jahren					Gesamt
		< = 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	> 80	
Geschlecht	männlich	7	16	34	13	0	70
	weiblich	2	9	14	5	2	32
Gesamt		9	25	48	18	2	102

Der BrainCheck wurde an allen 102 Patienten des Kollektivs jeweils ein Mal durchgeführt, sodass im Rahmen der Kovarianzanalyse mit den Laborparametern, dem Fragebogen (Mental-Status-Anamnese) und den Hirnvolumina diese Messungen berücksichtigt worden. Da es die Erstuntersuchungen sind, sind hier keine Verlaufskontrollen möglich.

3.1.2. Der BrainCheck - Ergebnisverteilung

Von den 102 durchgeführten BrainChecks erzielten 84 Patienten (82,4%) ein unauffälliges Ergebnis. 12 weitere Untersuchte (11,8%) zeigten ein ebenfalls unauffälliges, jedoch kontrollbedürftiges Ergebnis und die restlichen 6 Patienten (5,9%) ein pathologisch auffälliges Ergebnis mit erhöhtem AD-Risiko.

Diesen auffälligen 5,9% wurde empfohlen, sich bei einem neurologischen Spezialisten für eine ausführlichere und weiterführende Diagnostik vorzustellen.

Tabelle 2: Verteilung des BrainCheck-Ergebnisses (n=102)

BrainCheck-Ergebnis	Häufigkeit	Prozent (%)
unauffällig	84	82,4
unauffällig, aber kontrollbedürftig	12	11,8
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	6	5,9
Gesamt	102	100,0

Die nächste Tabelle erläutert die genauere Verteilung der BrainCheck-Ergebnisse in den verschiedenen Alterskategorien.

Tabelle 3: Ergebnisverteilung des BrainChecks in den Alterskategorien des Kollektivs (n=102)

BrainCheck-Ergebnis	Altersgruppen in Jahren					
	< = 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	> 80	Gesamt
unauffällig	9	20	37	17	1	84
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	4	7	0	1	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	1	4	1	0	6
Gesamt	9	25	48	18	2	102

3.1.3. Der Fragebogen – Mental-Status-Anamnese

Die Patienten im MPCH erhalten bei der Aufnahme für eine Untersuchung einen 25-fragigen Fragebogen (Mental-Status-Anamnese), der Informationen zu dem Stresspegel, -umgang, dem Wohlbefinden, dem Vorhandensein von Depressionen und Gedächtnisminderungen wiedergeben soll. Dieser wurde wie folgt unter Berücksichtigung des BrainCheck-Ergebnisses vom Gesamtkollektiv (n=102) beantwortet:

Frage 1: „Ich arbeite pro Woche (in Stunden)“

Die erste Frage wurde von 86 Patienten (84,3%) beantwortet. Die restlichen 16 (15,3%) machten diesbezüglich keine Angaben. 9 der Untersuchten (8,8%) gaben an sie würden 0 – 15 Stunden arbeiten, davon weisen 8 ein unauffälliges, 1 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges BrainCheck-Ergebnis auf. Weitere 17 (16,7%) kreuzten 16 – 30 Stunden (BC: unauffällig 14, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 1). 31 – 45 Stunden gaben 24 Patienten (23,5%) an (BC: unauffällig 20, unauffällig, aber kontrollbedürftig 3, auffällig 1) und 46 – 65 Stunden 23 (22,5%) der Untersuchten (BC: unauffällig 19, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2). 10 weitere Patienten (9,8%) arbeiten laut Angabe 61 – 75 Stunden pro Woche (BC: unauffällig 9, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1) und die übrigen 3 (2,9%) mehr als 75 Stunden (BC: unauffällig 1, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1).

Frage 2: „Ich stehe unter enormen Erfolgsdruck“

Keine Angabe bezüglich dieser Fragestellung machten 4 Patienten (3,9%), die anderen 98 (96,1%) machten folgende Angaben. 19 Untersuchte (18,6%) würden „nie“ unter enormen Erfolgsdruck stehen, von denen 16 ein unauffälliges und 3 ein auffälliges BrainCheck-Ergebnis aufwiesen. Weitere 29 (28,4%) kreuzten zur Fragestellung „selten“ an (BC: unauffällig 20, unauffällig, aber kontrollbedürftig 6, auffällig 3). Mit „manchmal“ antworteten 25 (24,5%) der Patienten (BC: unauffällig 22, unauffällig, aber kontrollbedürftig 3).

„Häufig“ wurde von 20 (19,6%) Untersuchten (BC: unauffällig 18, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2) und „dauernd“ von 5 (4,9%) weiteren (BC: unauffällig 5) angegeben.

Frage 3: „Ich trage Verantwortung für viele Menschen“

95 (93,1%) des Gesamtkollektivs gaben eine Antwort an, 7 (6,9%) machten keine Angabe. Für „nie“ entschieden sich 17 (16,7%) Patienten (BC: unauffällig 14, auffällig 3) und für „selten“ 18 (17,6%) der Befragten (BC: unauffällig 13, unauffällig, aber kontrollbedürftig 3, auffällig 2). 12 (11,8%) der Patienten kreuzten „manchmal“ an, von denen 10 ein unauffälliges und 2 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges BrainCheck-Ergebnis aufwiesen. Weitere 14 (13,7%) gaben „häufig“ an (BC: unauffällig 12 und unauffällig, aber kontrollbedürftig 2) und ganze 34 (33,3%) müssen „dauernd“ Verantwortung für viele Menschen tragen (BC: unauffällig 30, unauffällig, aber kontrollbedürftig 3, auffällig 1).

Frage 4: „Zeiten, in denen ich unter Termindruck/Zeitdruck arbeiten muss“

99 (97,1%) Patienten machten zu dieser Fragestellung eine Angabe, 3 (2,9%) hingegen nicht. 13 (12,7%) von ihnen kreuzten „nie“ an von denen 11 ein unauffälliges und 2 ein auffälliges BC-Ergebnis. 30 (29,4%) weitere Untersuchte entschieden sich für „selten“ (BC: unauffällig 28, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2). 27 (26,5%) Leute des Gesamtkollektivs antworteten mit „manchmal“ (BC: unauffällig 16, unauffällig, aber kontrollbedürftig 7, auffällig 4) und 23 (22,5%) mit „häufig“ (BC: unauffällig 21, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2). Die übrigen 6 (5,9%) Patienten gaben an „dauernd“ unter Termin-/Zeitdruck arbeiten zu müssen. Alle 6 weisen ein unauffälliges BC-Ergebnis auf.

Frage 5: „Ich muss mich mit neuen Situationen auseinandersetzen“

Diese Frage haben 100 (98%) der 102 Patienten beantwortet, somit machten 2 (2,0%) keine Angabe. 8 (7,8%) der Befragten entschieden sich „nie“ anzukreuzen (BC: unauffällig 4, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2) und 18 (17,6%) für „selten“ (BC: unauffällig 17, auffällig 1). Mit „manchmal“ antworteten 30 (29,4%) der Untersuchten (BC: unauffällig 22, unauffällig, aber kontrollbedürftig 6, auffällig 2) und mit „häufig“ weitere 34 (33,3%) (BC: unauffällig 31, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 1). 10 der 100 Angaben wurden für „dauernd“ gemacht, von denen 9 ein unauffälliges und 1 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges BC-Ergebnis hat.

Frage 6: „Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können“

Von den 102 Befragten machten 3 (2,9%) keine Angabe, die übrigen 99 (97,1%) schon. Darunter gaben 20 (19,6%) „nie“ (BC: unauffällig 16, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2) und ganze 45 (44,1%) „selten“ an (BC: unauffällig 34, unauffällig, aber kontrollbedürftig 9, auffällig 2). Für „manchmal“ entschieden sich 30 (29,4%) der Untersuchten (BC: unauffällig 27, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 1). 3 Patienten des Gesamtkollektiv kreuzten „häufig“ und 1 einziger „dauernd“ an, von denen alle 4 ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen.

Frage 7: „Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken nicht unterdrücken kann“

100 (98%) Patienten machten eine Angabe zu der Fragestellung, die 2 (2%) letzten des Gesamtkollektivs keine. 11 (10,8%) von ihnen setzten ihr Kreuz bei „nie“ (BC: unauffällig 7, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2) und 39 (38,2%) bei „selten“ (BC: unauffällig 32, unauffällig, aber kontrollbedürftig 5, auffällig 2). Für „manchmal“ entschieden sich 35 (34,3%) (BC: unauffällig 31, unauffällig, aber kontrollbedürftig 3, auffällig 1) und für „häufig“ 14 (13,7%) der Befragten (BC: unauffällig 11, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 1). Lediglich einer entschied sich für „dauernd“, dessen BC-Ergebnis unauffällig ist.

Frage 8: „Ich schlafe schlecht ein oder durch“

Die achte Frage wurde von 101 Patienten (99%) beantwortet. Lediglich 1 (1%) machte diesbezüglich keine Angaben. 19 der Untersuchten (18,6%) gaben „nie“ an, davon weisen 16 ein unauffälliges, 1 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 2 ein auffälliges BC-Ergebnis auf. Weitere 27 (26,5%) kreuzten „selten“ an (BC: unauffällig 20, unauffällig, aber kontrollbedürftig 5, auffällig 2). „Manchmal“ gaben 22 Patienten (21,6%) an (BC: unauffällig 19, unauffällig, aber kontrollbedürftig 3) und „häufig“ 28 (27,5%) der Untersuchten (BC: unauffällig 25, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 2). Die übrigen 5 (4,9%) schlafen „dauernd“ schlecht ein oder durch (BC: unauffällig 3, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2).

Frage 9: „Ich bin erschöpft“

98 (96,1%) Leute des Gesamtkollektivs machten Angaben über die Häufigkeit des erschöpft seins. 4 (3,9%) enthielten sich und machten keine Angabe dazu. Für „nie“ entschieden sich 11 (10,8%) der Befragten (BC: unauffällig 9, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1), 29 (28,4%) weitere für „selten“ (BC: unauffällig 23, unauffällig, aber kontrollbedürftig 5, auffällig 1), sowie 35 (34,3%) für „manchmal“ (BC: unauffällig 28, unauffällig, aber kontrollbedürftig 5, auffällig 2). 19 (18,6%) der Untersuchten gaben an „häufig“ erschöpft zu sein (BC: unauffällig 16, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 2) und 4 (3,9%) Patienten „dauernd“, von denen alle 4 ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen.

Frage 10: „Ich fühle mich niedergeschlagen, deprimiert“

99 (97,1%) des Gesamtkollektivs gaben eine Antwort an, 3 (2,9%) machten keine Angabe. Für „nie“ entschieden sich 32 (31,4%) Patienten (BC: unauffällig 25, unauffällig, aber kontrollbedürftig 5, auffällig 2) und für „selten“ ebenfalls 32 (31,4%) der Befragten (BC: unauffällig 26, unauffällig, aber kontrollbedürftig 4, auffällig 2). 28 (27,5%) der Patienten kreuzten „manchmal“ an, von denen 24 ein unauffälliges, 2 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 2 ein auffälliges BrainCheck-Ergebnis

aufwiesen. 7 (6,9%) fühlen sich „häufig“ niedergeschlagen, deprimiert (BC: unauffällig 6 und unauffällig, aber kontrollbedürftig 1). Keiner der Befragten gab „dauernd“ als Antwort an.

Frage 11: „Ich zweifle an mir selber“

Keine Angabe bezüglich dieser Fragestellung machten 2 Patienten (2%), die anderen 100 (98%) machten folgende Angaben. 32 Untersuchte (31,4%) würden „nie“ an sich selbst zweifeln, von denen 66 ein unauffälliges, 4 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 2 ein auffälliges BC-Ergebnis aufwiesen. Weitere 37 (36,3%) kreuzten zur Fragestellung „selten“ an (BC: unauffällig 31, unauffällig, aber kontrollbedürftig 6). Mit „manchmal“ antworteten 26 (25,5%) der Patienten (BC: unauffällig 22, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2). „Häufig“ wurde von 5 (4,9%) Untersuchten (BC: unauffällig 3, auffällig 2) und „dauernd“ von keinem angegeben.

Frage 12: „Ich bin nervös, gereizt“

Von den 102 Befragten machten 2 (2,0%) keine Angabe, die übrigen 100 (98%) schon. Darunter gaben 11 (10,8%) „nie“ (BC: unauffällig 10, auffällig 1) und ganze 45 (44,1%) „selten“ an (BC: unauffällig 33, unauffällig, aber kontrollbedürftig 10, auffällig 2). Für „manchmal“ entschieden sich 29 (28,4%) der Untersuchten (BC: unauffällig 24, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 3). 14 (13,7%) Patienten des Gesamtkollektiv kreuzten „häufig“ und 1 einziger „dauernd“, von denen alle 15 ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen.

Frage 13: „Ich fühle mich lustlos“

100 (98%) Patienten machten eine Angabe zu der Fragestellung, die 2 (2%) letzten des Gesamtkollektivs keine. 14 (13,7%) von ihnen setzten ihr Kreuz bei „nie“ (BC: unauffällig 12, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1) und 39 (38,2%) bei „selten“ (BC: unauffällig 28, unauffällig, aber kontrollbedürftig 8, auffällig 3). Für „manchmal“ entschieden sich 31 (30,4%) (BC: unauffällig 28, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 1) und für „häufig“ 15 (14,7%) der Befragten (BC: unauffällig 13, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1). Lediglich einer entschied sich für „dauernd“, dessen BC-Ergebnis unauffällig ist.

Frage 14: „Ich bin unkonzentriert“

Diese Frage haben 100 (98%) der 102 Patienten beantwortet, somit machten 2 (2,0%) keine Angabe. 10 (9,8%) der Befragten entschieden sich „nie“ anzukreuzen (BC: unauffällig 8, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1) und 37 (36,3%) für „selten“ (BC: unauffällig 33, unauffällig, aber kontrollbedürftig 4). Mit „manchmal“ antworteten 39 (38,2%) der Untersuchten (BC: unauffällig 31, unauffällig, aber kontrollbedürftig 5, auffällig 3) und mit „häufig“ weitere 14 (13,7%) (BC: unauffällig 10, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2). Keiner der Patienten gab „dauernd“ an.

Frage 15: „Mein Gedächtnis lässt nach“

Die fünfzehnte Frage wurde von 101 Patienten (99%) beantworten. Lediglich 1 (1%) machte diesbezüglich keine Angaben. 9 der Untersuchten (8,8%) gaben „nie“ an, davon weisen 7 ein unauffälliges, 1 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 1 ein auffälliges BC-Ergebnis auf. Weitere 21 (20,6%) kreuzten „selten“ an (BC: unauffällig 19, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2). „Manchmal“ gaben ganze 44 Patienten (43,1%) an (BC: unauffällig 38, unauffällig, aber kontrollbedürftig 6) und „häufig“ 21 (20,6%) der Untersuchten (BC: unauffällig 13, unauffällig, aber

kontrollbedürftig 3, auffällig 5). Bei den übrigen 6 (5,9%) lässt nach Angabe „dauernd“ das Gedächtnis nach, von denen aber alle ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen.

Frage 16: „Ich habe Mühe mit Neuem“

Von den 102 Befragten machten 3 (2,9%) keine Angabe, die übrigen 99 (97,1%) schon. Darunter gaben 17 (16,7%) „nie“ (BC: unauffällig 14, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 2) und ganze 49 (48,0%) „selten“ an (BC: unauffällig 42, unauffällig, aber kontrollbedürftig 6, auffällig 1). Für „manchmal“ entschieden sich 23 (22,5%) der Untersuchten (BC: unauffällig 17, unauffällig, aber kontrollbedürftig 3, auffällig 3). 9 (8,9%) Patienten des Gesamtkollektiv kreuzten „häufig“ an (BC: unauffällig 8, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1). Lediglich 1 einziger gab „dauernd“ an, dessen unauffällig, aber kontrollbedürftig ist.

Frage 17: „Ich entscheide mich nur schwer“

Keine Angabe bezüglich dieser Fragestellung machten 2 Patienten (2%), die anderen 100 (98%) machten folgende Angaben. 32 Untersuchte (31,4%) würden „nie“ an sich selbst zweifeln, von denen 66 ein unauffälliges, 4 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 2 ein auffälliges BC-Ergebnis aufwiesen. Weitere 37 (36,3%) kreuzten zur Fragestellung „selten“ an (BC: unauffällig 31, unauffällig, aber kontrollbedürftig 6). Mit „manchmal“ antworteten 26 (25,5%) der Patienten (BC: unauffällig 22, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2). „Häufig“ wurde von 5 (4,9%) Untersuchten (BC: unauffällig 3, auffällig 2) und „dauernd“ von keinem angegeben.

Frage 18: „Ich bin froh und guter Laune“

92 (90,2%) des Gesamtkollektivs gaben eine Antwort an, 10 (9,8%) machten keine Angabe. Für „nie“ entschied sich keiner der Patienten. Für „selten“ hingegen 4 (3,9%) der Befragten, die alle ein unauffälliges BC-Ergebnis haben. 24 (23,5%) der Patienten kreuzten „manchmal“ an, von denen 20 ein unauffälliges, 3 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 1 ein auffälliges BC-Ergebnis aufwiesen. Ganze 55 (53,9*) sind „häufig“ froh und guter Laune (BC: unauffällig 45 und unauffällig, aber kontrollbedürftig 7, auffällig 3). 9 (8,8%) der Befragten gaben „dauernd“ als Antwort an, von denen 8 ein unauffälliges und 1 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges BC-Ergebnis haben.

Frage 19: „Ich fühle mich ruhig und entspannt“

Diese Frage haben 93 (91,2%) der 102 Patienten beantwortet, somit machten 9 (8,8%) keine Angabe. 3 (2,9%) der Befragten entschieden sich „nie“ anzukreuzen, die alle ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen und 14 (13,7%) für „selten“ (BC: unauffällig 12, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2). Mit „manchmal“ antworteten 25 (24,5%) der Untersuchten (BC: unauffällig 21, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2) und mit „häufig“ weitere 45 (44,1%) (BC: unauffällig 35, unauffällig, aber kontrollbedürftig 7, auffällig 3). 6 der Patienten gaben „dauernd“ an, die alle ein unauffälliges Ergebnis haben.

Frage 20: „Beim Aufwachen fühle ich mich frisch und ausgeruht“

Keine Angabe bezüglich dieser Fragestellung machten 10 Patienten (9,8%), die anderen 92 (90,2%) machten folgende Angaben. 4 Untersuchte (3,9%) fühlen sich beim Aufwachen „nie“ frisch und ausgeruht, von denen alle ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen. Weitere 19 (18,6%) kreuzten zur Fragestellung „selten“ an (BC: unauffällig 18, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1). Mit „manchmal“ antworteten 21 (20,6%) der Patienten (BC: unauffällig 17, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2). „Häufig“ wurde von ganzen 42 (41,2%) Untersuchten (BC: unauffällig 33,

unauffällig, aber kontrollbedürftig 7, auffällig 2) und „dauernd“ von 6 (BC: unauffällig 4, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1) angegeben.

Frage 21: „Mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren“

93 (91,2%) Patienten machten eine Angabe zu der Fragestellung, die 9 (8,8%) letzten des Gesamtkollektivs keine. 1 (1%) von ihnen setzte sein Kreuz bei „nie“ und 6 (5,9%) bei „selten“, deren aller BC-Ergebnis unauffällig ist. Für „manchmal“ entschieden sich 16 (15,7%) (BC: unauffällig 15, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1) und für ganze „häufig“ 46 (45,1%) der Befragten (BC: unauffällig 35, unauffällig, aber kontrollbedürftig 8, auffällig 3). Die restlichen 24 entschieden sich für „dauernd“, von denen 20 ein unauffälliges und jeweils 2 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und auffälliges BC-Ergebnis aufweisen.

Frage 22: „Ich kann meine Energie im Alltag sehr gut einsetzen“

Diese Frage haben 91 (89,2%) der 102 Patienten beantwortet, somit machten 11 (10,8%) keine Angabe. Jeweils 1 (1%) der Befragten entschied sich für „nie“ und für „selten“ und weitere 4 (3,9%) für „manchmal“, alle von ihnen haben ein unauffälliges BC-Ergebnis. Mit „falsch/richtig“ antworteten 13 (12,7%) der Untersuchten (BC: unauffällig 11, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1) und mit „richtig +1“ weitere 15 (14,7%) (BC: unauffällig 11, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 3). 39 (38,2%) der befragten Patienten gaben „richtig +2“ an (BC: unauffällig 33, unauffällig, aber kontrollbedürftig 4, auffällig 2) und die letzten 18 (17,6%) „richtig +3“, von denen 15 ein unauffälliges und 3 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges Ergebnis.

Frage 23: „Ich weiß, wie sich Stress auf meine Krankheitsfaktoren auswirkt“

Von den 102 Befragten machten 16 (15,7%) keine Angabe, die übrigen 86 (84,3%) schon. Darunter gaben 2 (2%) „falsch -3“ (BC: unauffällig 1, auffällig 1) und 3 weitere (2,9%) „falsch -2“ an (BC: unauffällig 2, auffällig 1). Für „falsch -1“ entschieden sich 2 (2%) der Untersuchten (BC: unauffällig 1, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1). 17 (16,7%) Patienten des Gesamtkollektivs kreuzten „falsch/richtig“ an (BC: unauffällig 16, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1). Angegeben wurde „richtig +1“ von 12 (11,8%) Personen, von denen 6 einen unauffälligen, 4 einen unauffälligen, aber kontrollbedürftigen und 2 einen auffälligen BC-Befund haben. Mit „richtig +2“ antworteten 19 (18,6%) der befragten (BC: unauffällig 17, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1) und ganze 31 (30,4%) entschieden sich für „richtig +3“ (BC: unauffällig 28, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 1).

Frage 24: „Ich beherrsche und praktiziere regelmäßig Entspannungstechniken“

Keine Angabe bezüglich dieser Fragestellung machten 15 Patienten (14,7%), die anderen 87 (85,3%) machten folgende Angaben. Ganze 38 der untersuchten (37,3%) entschieden sich für „falsch -3“, von denen 34 ein unauffälliges, 3 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 1 ein auffälliges BC-Ergebnis aufweisen. Weitere 11 (10,8%) kreuzten zur Fragestellung „falsch -2“ an (BC: unauffällig 9, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1). Mit „falsch -1“ antworteten 5 (4,9%) der Patienten, die alle ein unauffälliges Ergebnis aufweisen und mit „falsch/richtig“ 12 (11,8%) zusätzliche Personen (BC: unauffällig 9, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 2). „Richtig +1“ wurde ebenfalls von 12 (11,8%) Untersuchten (BC: unauffällig 8, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2) und „richtig +2“ von 6 angegeben (BC: unauffällig 4, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2). Die letzten 3 beschlossen „richtig +3“ auszuwählen, die alle einen unauffälligen BC haben.

Frage 25: „Ich möchte meinen Umgang mit Stress/Energiesystem verbessern“

Die 25. Frage wurde von 83 Patienten (81,4%) beantwortet. Lediglich 19 (18,6%) machte diesbezüglich keine Angaben. 7 der Untersuchten (6,9%) gaben „falsch -3“ an (BC: unauffällig 6, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1) und weitere 5 (4,9%) „falsch -2“, die alle ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen. 1 (1%) einziger machte als Angabe „falsch -1“, dessen Ergebnis zwar unauffällig, aber kontrollbedürftig war. Ganze 21 (20,6%) entschieden sich für „falsch/richtig“ (BC: unauffällig 15, unauffällig, aber kontrollbedürftig 4, auffällig 2) und 13 (12,7%) der Personen für „richtig +1“ (BC: unauffällig 9, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 2). „Richtig +2“ gaben 17 (16,7%) Patienten an (BC: unauffällig 15, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1). Bei den übrigen 19 (18,6%) wurde auf dem Fragebogen „richtig +3“ angekreuzt (BC: unauffällig 18, auffällig 1).

3.1.4. Der Well-Being-Index (WHO-Five-Index)

Aus dem Gesamtkollektiv von 102 Patienten wurde im Rahmen einer Alzheimer-Risikodiagnostik über den Fragebogen (Status-Mental-Anamnese) der Well-Being-Index ermittelt. Notwendig dazu ist der Fragekomplex von Frage 18 bis einschließlich Frage 21. Patienten, die zu den eben genannten Fragen keine Angabe gemacht haben, haben dann an dieser Stelle auch entsprechend keine Angabe zum Well-Being-Index und wurden auch so markiert. Allgemein gilt bezüglich des Wohlbefindens ein Wert kleiner als 52% als pathologisch und größer, gleich 52% als normal mit immer besser werdender Tendenz. Einen pathologischen Wert erzielten 11 der Personen, 9 machten keine Angabe und 82 waren normal einzustufen. Die folgende Tabelle soll eine Übersicht zur Häufigkeitsverteilung der erreichten Prozentwerte zum Well-Being-Index im, in dieser Arbeit verwendeten, Gesamtkollektiv.

Tabelle 4: Verteilung des Well-Being-Index im Gesamtkollektiv (n=102)

Well-Being-Index	Häufigkeit	Prozent (%)
40 %	1	1,0
45 %	3	2,9
50 %	7	6,9
55 %	8	7,8
60 %	8	7,8
65 %	6	5,9
70 %	11	10,8
75 %	8	7,8
80 %	22	21,6
85 %	10	9,8
90 %	3	2,9
95 %	5	4,9
100 %	1	1,0
k. A.	9	8,8
Gesamt	102	100,0

Zusätzlich ist im Anhang eine erweiterte Tabelle wiederzufinden, die die Well-Being-Index Verteilung erneut unter Berücksichtigung des BC-Ergebnisses wiedergibt. (6. Anhang, Tabelle 18)

3.1.5. Die Laborparameter - Hormone

Der folgende Abschnitt beschäftigt sich grundsätzlich mit den Laborwerten. Diese sind einmal eingeteilt in reine Messdaten und einmal in Kategorien, anhand des festgelegten Normbereichs durch das Labor in normal, erniedrigt, erhöht. Die kategorischen Angaben wurden genutzt, um sie unter anderem hier mit dem BrainCheck-Ergebnis in Bezug zu setzen. Alle im nächsten Abschnitt verwendeten Daten sind in Tabelle im Anhang wiederzufinden. Die nächste Tabelle zeigt eine Verteilung der kategorisierten Laborwerte unter den verschiedenen Alterskategorien:

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der Laborergebnisse in den Alterskategorien (n=102)

		Alterskategorien					
		<= 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	> 80	Gesamt
Cortisol	normal	0	1	2	1	0	4
	erniedrigt	0	0	1	1	0	2
	erhöht	0	0	1	0	0	1
DHEAS	normal	7	19	40	17	2	85
	erniedrigt	1	5	7	0	0	13
	erhöht	1	1	0	1	0	3
Testosteron	normal	7	20	38	14	1	80
	erniedrigt	0	0	3	0	0	3
	erhöht	0	1	0	1	0	2
Östradiol	normal	5	13	20	6	2	46
	erniedrigt	0	4	3	1	0	8
	erhöht	0	1	2	2	0	5
Prolaktin	normal	3	12	16	7	1	39
	erniedrigt	0	0	0	0	0	0
	erhöht	0	0	0	0	0	0
TSH	normal	7	23	44	15	2	91
	erniedrigt	0	1	2	2	0	5
	erhöht	2	1	2	1	0	6
fT3	normal	3	12	18	7	1	41
	erniedrigt	0	0	0	0	0	0
	erhöht	0	0	0	0	0	0
fT4	normal	4	12	19	7	1	43
	erniedrigt	0	0	0	0	0	0
	erhöht	0	0	1	1	0	2

Kortisol

Das Kortisol ist in dieser Arbeit als Laborparameter, da sein Spiegel im Rahme der Stressbildung und des Stressumgangs eine essentielle Rolle spielt, zwar mit aufgenommen worden, aber leider nur bei 7 der 102 Patienten des Gesamtkollektivs ermittelt worden. Unter den ermittelten Werten weisen 1 Mann einen erhöhten, 2 Frauen einen erniedrigten und die restlichen beider Geschlechter normale auf. Alle Werte bis auf den erhöhten weisen unauffällige BC-Ergebnisse auf. Der Erhöhte ist als auffällig eingestuft worden und es wird eine weitere Diagnostik empfohlen. Der Mittelwert liegt bei 123,28 µg/l.

DHEAS

Der Mittelwert des DHEAS der Alzheimer-Risikodiagnostik Patienten liegt bei 1,30 mg/l. Gemessen wurde er bei allen außer einem des Kollektivs von 102. Normal ist er bei 85 Untersuchten wiederzufinden, von denen 54 Männer und 31 Frauen sind. 70 dieser Leute haben ein unauffälliges BC-Ergebnis, 10 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 5 ein auffälliges. Ebenfalls unauffällig ist er bei 11 und unauffällig, aber kontrollbedürftig bei 2 der Patienten, die einen erniedrigten Wert aufweisen. 12 der erniedrigten Werte sind bei Männern und 1 bei einer Frau wiederzufinden. 3 weitere Männer haben als einzige einen erhöhten Wert und zeitlich alle ein unauffälliges BC-Ergebnis.

Testosteron

17 der Befragten haben keine Messung, 80 weitere weisen einen normalen Testosteronwert auf (65 Männer, 15 Frauen), von denen 65 ein unauffälliges, 10 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 5 ein auffälliges BC-Ergebnis haben. Ebenfalls ein unauffälliges BC-Ergebnis haben 3 Leute mit einem erniedrigten und 2 mit einem erhöhten Testosteronwert. Alle 5 Messergebnisse sind Männern zuzuordnen. Der Mittelwert beträgt 3,97 µg/l.

Tabelle 6: BrainCheck-Ergebnis mit Labor-Ergebnissen (n=102)

		BrainCheck-Ergebnis			
		unauffällig	unauffällig, aber kontrollbedürftig	auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	Gesamt
Cortisol	normal	4	0	0	4
	erniedrigt	2	0	0	2
	erhöht	0	0	1	1
DHEAS	normal	70	10	5	85
	erniedrigt	11	2	0	13
	erhöht	3	0	0	3
Testosteron	normal	65	10	5	80
	erniedrigt	3	0	0	3
	erhöht	2	0	0	2
Östradiol	normal	37	7	2	46
	erniedrigt	8	0	0	8
	erhöht	3	1	1	5
Prolaktin	normal	31	6	2	39
	erniedrigt	0	0	0	0
	erhöht	0	0	0	0
TSH	normal	77	10	4	91
	erniedrigt	2	2	1	5
	erhöht	5	0	1	6
fT3	normal	32	7	2	41
	erniedrigt	0	0	0	0
	erhöht	0	0	0	0
fT4	normal	34	6	3	43
	erniedrigt	0	0	0	0
	erhöht	0	1	1	2

Östradiol

Das Östradiol hat einen Mittelwert von 21,46 ng/l. 46 der Patienten haben ein normales Laborergebnis, dass zwischen Frauen und Männern gleich aufgeteilt ist (BC: unauffällig 37, unauffällig, aber kontrollbedürftig 7, auffällig 2). Die 8 erniedrigten Östradiolwerte sind Frauen zuzuordnen, die alle ein unauffälliges BC-Ergebnis aufweisen. Die erhöhten Ergebnisse sind 5 in der Zahl und gehören alle zu Messungen von Männern (BC: unauffällig 3, unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1).

Prolaktin

Die Werte für das Prolaktin im Gesamtkollektiv von 102 Leuten liegen alle im Normbereich und sind in ihrer Gesamtzahl 39, die restlichen 63 nicht gemessen wurden. Genau ein Drittel der Messwerte stammt von Frauen und weiteren zwei Drittel von Männern. Von allen weisen 31 unauffällige, 6 unauffällige, aber kontrollbedürftige und 2 auffällige BC-Ergebnisse auf. Der ermittelte Mittelwert der Prolaktinwerte liegt bei 6,73 µg/l.

TSH

Für das TSH wurde im Rahmen der statistischen Analyse ein Mittelwert errechnet der bei 1,40 mU/l liegt. Ein Laborwert für TSH wurde für alle Patienten, die in diesem Kollektiv berücksichtigt wurden, während der Alzheimer-Risikodiagnostik bestimmt. 91 der Untersuchten haben einen normalen Wert (63 Männer, 28 Frauen), von denen 77 ein unauffälliges, 10 ein unauffälliges, aber kontrollbedürftiges und 4 ein auffälliges BC-Ergebnis aufweisen. Unter den Patienten haben 5 einen erniedrigten (BC: unauffällig 2, unauffällig, aber kontrollbedürftig 2, auffällig 1) und 6 einen erhöhten (BC: unauffällig 5, auffällig 1) TSH-Wert. Beide Gruppen bestehen jeweils aus 2 Frauen und der Rest aus Männern.

fT3

Das fT3 wurde bei nur 41 der insgesamt 102 Patienten ermittelt. Bei allen Messungen kam ein Ergebnis im Normbereich raus. Aufgeteilt war es unter 28 Männern und 13 Frauen (BC: unauffällig 32, unauffällig, aber kontrollbedürftig 7, auffällig 2). Der statistisch ermittelte Mittelwert liegt bei 4,72 pmol/l.

fT4

Das beim Patientenkollektiv bestimmte fT4 hat einen errechneten Mittelwert von 15,88 pmol/l. Insgesamt wurde er bei 45 von 102 Untersuchten ermittelt. 43 der gemessenen Werte liegen im Normbereich (BC: unauffällig 34, unauffällig, aber kontrollbedürftig 6, auffällig 3) und die restlichen 2 sind erhöht (BC: unauffällig, aber kontrollbedürftig 1, auffällig 1), welche beide zu Männern gehören. Von den 43 Werten im Normbereich sind 29 dem männlichen und 14 dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen.

3.2. Kovarianzanalysen

3.2.1. Mental-Status-Anamnese

Frage 3 – „Ich trage Verantwortung für viele Menschen“

Im Rahmen der Korrelationsanalyse der Hirnvolumina und der Mental-Status-Anamnese war aus den Daten des Gesamtkollektivs von 102 Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem gesamten Temporallappen und der Frage 3 ($p = 0,030$, korr. $R^2 0,306$) und dem rechten Temporallappen und der Frage 3 ($p = 0,02$, korr. $R^2 0,273$) zu beobachten. Das Kollektiv an Patienten in Bezug auf diese Frage besteht aus 5 Gruppen. Die folgende Tabelle gibt eine Auskunft bezüglich der Hirnvolumenmittelwerte (Temporallappen gesamt bzw. Temporallappen rechts) und deren mittlere Differenz von Gruppe 1 mit allen ab einschließlich Gruppe 2.

Tabelle 7: Antworten Frage 3 und Volumina (Temporallappen Gesamt/Rechts, n=95)

Befund		Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
Temporal- lappen Gesamt	1 „nie“	154,85	-	-	17
	2 „selten“	155,27	0,941	0,43	18
	3 „manchmal“	163,27	0,167	8,43	12
	4 „häufig“	165,37	0,125	10,53	14
	5 „dauernd“	169,90	0,006	15,06	34
Temporal- lappen Rechts	1 „nie“	79,22	-	-	17
	2 „selten“	78,89	0,915	0,33	18
	3 „manchmal“	83,18	0,201	3,96	12
	4 „häufig“	84,44	0,145	5,23	14
	5 „dauernd“	86,71	0,015	7,49	34

Alle Werte sind adjustiert um TIV- und Alterseffekt. Die restlichen Subvolumina ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Frage 8 – „Ich schlafe schlecht ein oder durch“

Die Analyse der verschiedenen Hirnvolumina mit der Variablen Frage 8 des Fragebogens ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen Frage 8 und dem Gesamtvolumen der grauen Substanz ($p = 0,015$, korrr. R^2 0,455). Demnach wiesen Patienten bezüglich der gesamten grauen Substanz, die mit „nie“ geantwortet haben 686,80 ml, die mit „selten“ 676,60 ml, die mit „manchmal“ 667,51 ml, die mit „häufig“ 664,60 ml und die mit „dauernd“ 652,50 ml auf.

Tabelle 8: Antworten Frage 8 und Volumina (Gesamte graue Substanz, n=101)

	Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
1 „nie“	686,80	-	-	19
2 „selten“	676,60	0,577	10,20	27
3 „manchmal“	667,51	0,311	19,30	22
4 „häufig“	664,60	0,217	22,20	28
5 „dauernd“	652,50	0,416	34,30	5

Somit haben wir von „nie“ fortlaufend bis „dauernd“ eine stetige Abnahme des Volumenmittelwertes der grauen Substanz. Die Angaben sind hier adjustiert um TIV- und Alterseffekt. In allen Subvolumina sind sonst keine Auffälligkeiten mit signifikantem Zusammenhang.

Frage 21 – „Mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren“

Ein signifikanter Einfluss der Frage 21 auf den gesamten und rechten Hippocampus der Patienten des Kollektivs konnte beobachtet werden. Bei 93 Untersuchten ergab sich bezüglich des gesamten Hippocampus $p = 0,029$, korrigierten R^2 -Wert 0,312 und des rechten Hippocampus $p = 0,031$, korrigierten R^2 -Wert 0,306 adjustiert um Alters- und TIV-Effekt. Der folgenden Tabelle lassen sich die entsprechenden Mittelwerte, Häufigkeiten und mittlere Differenzen entnehmen.

Tabelle 9: Antworten Frage 21 und Volumina (Hippocampus Gesamt/Rechts, n=93)

Befund		Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
Hippocampus Gesamt	1 „nie“	8,00	-	-	1
	2 „selten“	7,19	0,107	0,82	6
	3 „manchmal“	6,88	0,081	1,12	16
	4 „häufig“	6,66	0,141	1,34	46
	5 „dauernd“	6,80	0,197	1,20	24
Hippocampus Rechts	1 „nie“	3,97	-	-	1
	2 „selten“	3,58	0,210	0,39	6
	3 „manchmal“	3,41	0,049	0,56	16
	4 „häufig“	3,29	0,180	0,68	46
	5 „dauernd“	3,38	0,223	0,59	24

Die Mittelwerte weisen bis auf in beiden Fällen „dauernd“ eine von Gruppe 1 bis 5 stetig abfallende Tendenz in den Volumina auf. Weitere signifikante Unterschiede mit den anderen Hirnvolumina konnte nicht festgestellt werden.

Frage 23 – „Ich weiß wie sich Stress auf meine Krankheitsfaktoren auswirkt“

Statistisch signifikante Ergebnisse ergab auch die Analyse der Frage 23, der Mental-Status-Anamnese, mit dem linken Hippocampusvolumen ($p= 0,011$, korr. $R^2 0,363$) der 86 untersuchten Patienten. Die Volumenmittelwerte liegen bei allen Fragen zwischen 3,23 ml bis 3,58 ml und schwanken nur gering. Die Spitze bildet die Antwortmöglichkeit „richtig 3“ und das Minimum „richtig 1“. In der Analyse wurden TIV und das Alter als Kovariaten berücksichtigt. Eine genaue Verteilung der Werte lässt sich der folgenden Tabelle entnehmen.

Tabelle 10: Antworten Frage 23 und Volumina (Hippocampus Links, n=86)

	Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
1 „falsch -3“	3,36	-	-	2
2 „falsch -2“	3,24	0,852	0,12	3
3 „falsch -1“	3,36	0,986	0,005	2
4 „falsch/richtig“	3,50	0,405	0,14	17
5 „richtig +1“	3,23	0,467	0,13	12
6 „richtig +2“	3,44	0,593	0,09	19
7 „richtig +3“	3,58	0,238	0,22	31

Frage 25 – „Ich möchte meinen Umgang mit Stress/Energiesystem verbessern“

Eine Signifikanz bezüglich der Frage 25 ist im rechten Temporallappen anzutreffen gewesen. Der P-Wert beträgt 0,009 und der korrigierte R²-Wert 0,328 bei einem Patientenkollektiv von 73. Die Gruppe, die mit „falsch -3“ geantwortet hat weist einen Wert von 88,53 ml und die mit „falsch -2“ 88,99 ml auf und macht sie somit in der Tabelle zu „Spitzenreitern“. Die Werte der folgenden Gruppen sind im Mittel für „richtig/falsch“ 82,31 ml, für „richtig +1“ 82,29 ml, für „richtig +2“ 82,22 ml und für „richtig +3“ 83,74 ml. Sie bilden die Mitte beziehungsweise das Ende des Rankings in der Tabelle. Hervor sticht Gruppe 3 mit „falsch -1“ bei 63,02 ml. Genauere Angaben, die adjustiert sind nach TIV- und Alterseffekt, lassen sich der Tabelle unten entnehmen.

Tabelle 11: Antworten Frage 25 und Volumina (Temporallappen Rechts, n=73)

	Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
1 „falsch -3“	88,53	-	-	7
2 „falsch -2“	88,99	0,923	0,46	5
3 „falsch -1“	63,02	0,030	25,51	1
4 „falsch/richtig“	82,31	0,120	6,22	21
5 „richtig +1“	82,29	0,137	6,24	13
6 „richtig +2“	82,22	0,121	6,30	17
7 „richtig +3“	83,74	0,220	4,79	19

In allen Korrelationen im Rahmen der Analyse der Fragen mit den Hirnvolumina erhielten wir korrigierte R²-Werte, die man als „gering“ einstufen könnte. Somit lässt das Ganze vermuten, dass weitere Faktoren eine eventuell größere Rolle in Bezug auf die Hirnatrophie spielen.

3.2.2. Laborparameter in kategorischer Form

Kortisol-Ergebnisse

Aus der Varianzanalyse der Kortisol-Ergebnisse und der Hirnvolumina, unter Berücksichtigung des TIV und des Alters als Kovariaten, lies sich feststellen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kortisolniveau und dem Volumen des linken Hippocampus besteht ($p= 0,003$, korr. $R^2 0,992$). Für die Gruppe mit dem Kortisol-Wert, der im Normbereich liegt, beträgt der Volumenmittelwert 3,72 ml. Für die Patienten mit dem „erniedrigten“ Kortisol im Mittel 3,21 ml und für die mit dem „erhöhten“ 2,97 ml. Die geringsten Volumenwerte, also die größere Hirnatrophie, ist in den Gruppen wiedergespiegelt, die vom Normbereich abweichen. Der hohe R^2 -Wert lässt auf einen hohen Einfluss auf des Kortisols auf das Volumen des linken Hippocampus schließen, jedoch muss angemerkt werden, dass das untersuchte Patientenkollektiv hier 7 Patienten umfasst.

Tabelle 12: Kortisol-Ergebnis und Volumina (Hippocampus Links, n=7)

	Mittelwert (in ml)	p-Wert	Häufigkeit	Mittlere Differenz (in ml)
1 „normal“	3,72	0,199	4	0,52
2 „erniedrigt“	3,21	-	2	-
3 „erhöht“	2,97	0,655	1	0,24

Östradiol-Ergebnisse

Eine Signifikanz bezüglich des Östradiol-Ergebnisses war im gesamten Temporallappen festzustellen ($p= 0,042$, korr. $R^2 0,431$). Erkennbar ist, dass ein Östradiol-Wert im Normbereich einen höheren Volumenmittelwert, als ein erniedrigter oder erhöhter, aufweist. Die für die 59 Patienten durchgeführte Analyse ist adjustiert um TIV- und Alters-effekt.

Zusätzlich ist eine ähnliche signifikante Beobachtung im rechten Temporallappen zu machen ($p=0,036$ korr. $R^2 0,400$). Die genauen Angaben sind der unteren Tabelle zu entnehmen. Außerdem wurde unter anderem für Östradiol eine geschlechtsspezifische Analyse durchgeführt, die bei männlichen Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlechtshormon und dem Volumen des Temporallappens darstellt (Tg: $p=0,002$ korr. $R^2 0,435$; TI: $p=0,003$ korr. $R^2 0,394$; Tr: $p=0,002$ korr. $R^2 0,440$). Männer mit erhöhten Östradiolspiegeln weisen geringere Temporallappenvolumina auf (gesamt, links und rechts). Keiner der Patienten hat erniedrigte Werte. Auch hier sind ausführliche Informationen der Tabelle 26 im Anhang zu entnehmen.

Tabelle 13: Östradiol-Ergebnis und Volumina (Temporallappen Gesamt/Rechts, n=59)

Befund		Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
Temporal- lappen	1 „normal“	160,14	0,041	12,76	46
	2 „erniedrigt“	147,38	-	-	8
	3 „erhöht“	153,01	0,472	5,63	5
Gesamt					
Temporal- lappen	1 „normal“	81,83	0,046	6,47	46
	2 „erniedrigt“	75,36	-	-	8
	3 „erhöht“	78,32	0,463	2,96	5
Rechts					

TSH-Ergebnisse

Die TSH-Ergebnisse von allen 102 Patienten korrelierten nach der Analyse mit den Volumina des linken, rechten und gesamten Hippocampus. Der gesamte Hippocampus ($p=0,013$, korr. $R^2 0,308$) hat für die Gruppe „erniedrigt“ Volumenwerte von 5,97 ml, für „normal“ 6,86 ml und für „erhöht“ 7,19 ml.

Die Volumina für den linken Hippocampus ($p = 0,008$, korr. $R^2 0,287$) sind im Mittel bei „erniedrigtem“ TSH 2,94 ml, bei „normalem“ 3,46 ml und bei „erhöhtem“ 3,62 ml.

Der rechte Hippocampus ($p = 0,045$, korr. $R^2 0,274$) hat während der Korrelation der Volumina ein Mittel für Patienten mit „erniedrigtem“ TSH von 3,03 ml, für die mit einem „normalen“ 3,39 ml und für Untersuchte mit einem „erhöhten“ TSH-Wert 3,57 ml ergeben.

Tabelle 14: TSH-Ergebnis und Volumina (Hippocampus Total/Links/Rechts, $n=102$)

Befund		Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
Hippocampus	1 „normal“	6,86	0,021	0,893,03	91
Gesamt	2 „erniedrigt“	5,97	-	-	5
	3 „erhöht“	7,19	0,010	1,22	6
Hippocampus	1 „normal“	3,46	0,007	0,52	91
Links	2 „erniedrigt“	2,94	-	-	5
	3 „erhöht“	3,62	0,024	0,68	6
Hippocampus	1 „normal“	3,39	0,090	0,37	91
Rechts	2 „erniedrigt“	3,03	-	-	5
	3 „erhöht“	3,57	0,027	0,54	6

Somit lässt sich verallgemeinert sagen, dass mit einem steigenden TSH-Wert die Volumenwerte ebenfalls zunehmen. Alle Werte sind auch hier adjustiert nach Alters- und TIV-Effekt und oben in der Tabelle nochmal genauer nachzulesen.

ft4-Ergebnisse

Das Hormon ft4 hat im Rahmen seiner Korrelation der Ergebnisse mit den Hirnvolumina ebenfalls Signifikante Zusammenhänge mit dem linken, rechten und

gesamten Hippocampus als Resultat. Da das Patientenkollektiv von 45 im Rahmen der Untersuchung lediglich fT4-Werte im „normalen“ und „erhöhten“ Bereich aufwies, kann und wurde nur der Vergleich zwischen den beiden Gruppen gemacht.

Im gesamten Hippocampus ($p=0,001$, korr. $R^2 0,516$) haben die Patienten mit einem „normalen“ fT4-Wert ein Volumenmittelwert von 6,82 ml und die mit einem „erhöhten“ 6,13 ml, sodass die mittlere Differenz 0,69 ml beträgt.

Der linke Hippocampus ($p=0,001$, korr. $R^2 0,450$) des Kontrollkollektivs hat bei Untersuchten mit einem „normale“ fT4-Wert im Mittel ein Volumen von 3,42 ml und bei denen mit einem erhöhten 2,86 ml. Auch hier liegt die mittlere Differenz vergleichsweise nah dran bei 0,56 ml.

Die Werte der letzten Subregion unter den Hirnvolumina, also der rechte Hippocampus ($p=0,012$, korr. $R^2 0,485$) liegt ähnlich denen der linken. Hier weisen Patienten des Kollektivs die zur Gruppe „normal“ gehören einen Mittelwert von 3,40 ml und die die zur Gruppe „erhöht“ gehören 3,28 ml. Die mittlere Differenz hier liegt bei 0,13ml. Die restlichen Subvolumina haben keine signifikanten Auffälligkeiten und die Werte sind ebenfalls adjustiert nach TIV- und Alters-Effekt.

Tabelle 15: fT4-Ergebnis und Volumina (Hippocampus Total/Links/Rechts, n=45)

Befund	Mittelwert (in ml)	p-Wert	Mittlere Differenz (in ml)	Häufigkeit
Hippocampus 1 „normal“	6,82	-	-	43
Gesamt 3 „erhöht“	6,13	0,263	0,69	2
Hippocampus 1 „normal“	3,42	-	-	43
Links 3 „erhöht“	2,86	0,068	0,56	2
Hippocampus 1 „normal“	3,40	-	-	43
Rechts 3 „erhöht“	3,28	0,593	0,13	2

Folglich sind auch hier die Patienten die sich hormonell (fT4) im Normbereich bewegen, die mit den höheren Hirnvolumina, also die mit den geringeren Hirnatrophien.

3.2.3. Laborparameter in Form gemessener Werte

Auch hier mit den exakt gemessenen Werten (metrische Variable) aus dem Blutbild stachen die Hormone Kortisol, TSH und fT4, also Stress- und Schilddrüsenhormon hervor. Alle ausführlichen Ergebnisse zu den nächsten 3 Abschnitten sind im Anhang wiederzufinden (6. Anhang, Tabelle 25).

Kortisol

Im Rahmen der Analyse hat die Korrelation in Form einer Regressionsrechnung ergeben, dass das Kortisol signifikant mit dem Volumen des gesamten ($p = 0,026$, korr. $R^2 0,950$) und rechten ($p = 0,007$, korr. $R^2 0,974$) Hippocampus im Zusammenhang steht. Der korrigierte Regressionskoeffizient ist hier mit 0,974 als sehr hoch einzustufen und spricht zwar für eine direkte Beziehung beider Variablen, aber man sollte nicht die Anzahl an Messungen ($n=7$) vernachlässigen. Durch die Verteilung der Werte in beiden Regionen lässt ein Schwanken ab 146 $\mu\text{g/l}$ in beide Richtungen, also sowohl positiv als auch negativ, eine Volumenminderung erkennen.

TSH

Auch die TSH-Werte sind in Bezug auf ihre Signifikanz mit dem gesamten ($p = 0,045$, korr. $R^2 0,281$) und linken ($p = 0,032$, korr. $R^2 0,257$) Hippocampusvolumen auffällig. Beobachtet man die Verteilung der Volumenwerte vom niedrigsten bis zum höchsten TSH-Wert des Kollektivs ($n=102$) ist mit leichten immer wiederkehrenden niedrigeren Werten eine stetige Steigung in den Hirnvolumina des gesamten und linken Hippocampus zu erkennen. Die Werte sind alle nach Alters- und TIV-Effekt adjustiert.

fT4

Statistisch signifikante Ergebnisse lieferte auch die Regressionsrechnung zwischen fT4-Werten und den Volumetriemessungen des gesamten ($p = 0,005$, korr. $R^2 0,461$) und linken ($p = 0,001$, korr. $R^2 0,395$) Hippocampus. Auch hier ist bei der Beobachtung der Verteilung, außer bei einigen Ausnahmen, ein umgekehrt proportionaler Verlauf zu erkennen. Das Hirnvolumen im linken und gesamten Hippocampus nimmt mit steigendem fT4 ab. Hier sind die analysierten Werte adjustiert nach TIV- und Alterseffekt.

3.3. Kovarianzanalysen ohne Signifikanz

Im Rahmen dieser Arbeit wurden weitere Fragen aus der Mental-Status-Anamnese (die kompletten 25), in dem Zusammenhang auch der Well-Being-Index und viele weitere Laborparameter (Hormone, metrisch und kategorial) anhand der Analysen nach Korrelationen untersucht. Die Analyse jedoch ergab an dieser Stelle keine signifikanten Ergebnisse. Alle Parameter wurden mit den Volumina des Hippocampus (gesamt, links, rechts), Temporallappen (gesamt, links, rechts) und gesamte graue Substanz, adjustiert nach dem Effekt des TIV und des Alters untersucht. An diesem Punkt werden diese verschiedenen Variablen noch einmal zu Vollständigkeit aufgeführt.

Aus der Mental-Status-Anamnese ergaben die Fragen 1, 2, 4-7, 9-20, 22, 24 komplett keine signifikanten Zusammenhänge mit den Volumina. Lediglich die Fragen 3, 8, 21, 23 und 25 zeigten wie oben beschrieben in vereinzelt Subregionen Ergebnisse.

Der Well-Being-Index lieferte im Zusammenhang mit allen Volumina keinerlei signifikante Merkmale bei der Korrelation.

Bei den Laborparametern (kategorial) konnte für Prolaktin und fT3, da es nur eine Kategorie gab, keine Korrelationsuntersuchung durchgeführt werden. DHEAS und

Testosteron ergaben bei der Berechnung ebenfalls keinen p-Wert unterhalb des gewählten Signifikanzniveaus.

Im Vergleich dazu ließen die Korrelationen für die Laborparameter (metrisch) bei DHEAS, Testosteron, Östradiol, Prolaktin und fT3 keine signifikanten Zusammenhänge erkennen. Zusätzlich ist für die Geschlechtshormone DHEAS, Testosteron und Östradiol (metrisch und kategorisch) bei einer geschlechtsspezifischen Analyse, außer bei den männlichen Patienten bezüglich des Zusammenhanges Östradiol und Temporallappenvolumen (siehe 3.2.2.) nichts Signifikantes zu beobachten. Eine Übersicht von allem ist im Anhang wiederzufinden (6. Anhang, Tabellen 25-28).

4. Diskussion

Die Alzheimer-Demenz stellt aktuell eine globale Problematik dar. Mit steigender Prävalenz sind derzeit circa 47 Millionen Menschen auf der ganzen Welt betroffen und die Anzahl soll im Jahre 2050 sogar bis über 130 Millionen ansteigen (Alzheimer's Disease International, World Alzheimer Report 2016). In diesem Report von 2016 wird außerdem die enorme wirtschaftliche Bedeutung der Demenzerkrankung erwähnt, die schätzungsweise weltweit aktuell zu Kosten von 818 Milliarden US Dollar führt und 2018 Beträge von circa 1 Billion US Dollar erreichen soll. Ursächlich für diese Zunahme ist, dass ein Großteil der Betroffenen sehr spät oder teils nie eine klare Diagnose zu ihrer Erkrankung erhält, und folglich keine erforderliche Behandlung und Pflege stattfinden kann oder dies entsprechend der ADI unvollständig oder unkoordiniert abläuft. Somit machen die eben erwähnten Umstände ein präventives Handeln und Eingreifen nicht nur medizinisch, sondern auch wirtschaftlich, notwendig. Auch wenn die Ätiologie der Erkrankung nach momentanem Stand noch nicht komplett geklärt ist, weiß man doch von einer langen Latenzphase zwischen dem Beginn der pathologischen Prozesse und der Manifestation der ersten Symptomatik. An diesem Punkt könnte mit sogenannten Screening-Verfahren, wie es unter anderem im Rahmen der Demenz-Leitlinie der AWMF für wissenschaftliche Studien bereits standardisiert angewandt wird, auch im klinischen Alltag zu einer Früherkennung und geplanter, rechtzeitiger Therapie und damit zur Hinauszögerung der Symptomatik beitragen. Dies bedeutet folglich, dass in ärztlichen Praxen kurze, schnelle, kostengünstige Screening-Verfahren von enormer Wichtigkeit sind und sein werden. Laut der oben genannten Leitlinie gehören bildgebenden Verfahren (MRT-basierte Volumetrie, cCT, FDG- und Amyloid-PET), die Labordiagnostik (Blutbild, Nüchternblutzucker, diverse Hormonspiegel, CRP, Leber- und Nierenfunktion), neuropsychologische Testverfahren (zum Beispiel kognitive Kurztests), die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps und die Analyse von Neurodegenerationsmarkern (beta-Amyloid-1-42 und Gesamt-Tau beziehungsweise Phospho-Tau) zu solchen Screeningverfahren. Einige der Tests lassen sich durchaus relativ schnell und über gewissen zeitliche Abstände regelmäßig und einfach in der Praxis durchführen, sodass hiermit eine flächendeckende, routinemäßige

Risikodiagnostik zur Alzheimer-Demenz, unter anderem auch aufgrund des Kosten-Nutzen-Verhältnisses, realisierbar wäre (DGPPN, DGN „S3-Leitlinie – Demenz“, 2016).

4.1. Neurofunktionelles Testverfahren (Mental-Status-Anamnese) und Volumetrie

Im Rahmen der Korrelationsanalyse der Mental-Status-Anamnese als neurofunktionelles Testverfahren und der MRT-basierten Volumetrie des Gehirns ergaben 5 der 25 Fragen ein signifikantes Ergebnis. Dazu gehören die Fragen 3 „Ich trage Verantwortung für viele Menschen“, die Frage 8 „Ich schlafe schlecht ein oder durch“, die Frage 21 „Mein Alltag ist voller Dinge die mich interessieren“, die Frage 23 „Ich weiß, wie sich Stress auf meine Krankheitsfaktoren auswirkt“ und die Frage 25 „Ich möchte meinen Umgang mit Stress/Energiesystem verbessern“.

An dieser Stelle soll erneut auf mögliche Risikofaktoren für eine AD eingegangen werden. Die WHO beschreibt in ihrer aktuellen Version von 2017 des Fact Sheet solche Risikofaktoren, die eine Demenz, unter anderem auch die Alzheimer-Demenz, begünstigen können. Dazu gehören physische und kognitive Inaktivität, Adipositas, nicht ausbalancierte Ernährungsgewohnheiten, Tabak- und erhöhter Alkoholkonsum, Diabetes und Bluthochdruck im mittleren Lebensalter. Zusätzlich dazu kommen noch Depressionen, ein niedriger Bildungsabschluss/-niveau und gesellschaftliche Vereinsamung.

In unserem Gesamtkollektiv an Patienten konnte festgestellt werden, dass das Volumen beider Temporallappen zusammen und des rechten Temporallappens allein mit steigender Verantwortung für viele Menschen (Frage 3) ansteigt. Diese Beobachtung könnte mit einem ständigen Reiz in Bezug auf die kognitive Aktivität erklärt werden, wodurch die relevanten Hirnregionen wie der Temporallappen quasi permanent stimuliert werden. Außerdem wird dadurch impliziert, dass die betreffende Person durch den hohen Verantwortungsgrad sozial eher nicht vereinsamt und/oder inaktiv wird. Ein Einfluss von kognitivem Training (Steigerung der geistigen Aktivität durch mentale Übung) auf die dementiellen Symptome einer AD konnte in einer Studie

von Viola et al. näher beschrieben werden. Hierbei wurde der Fokus auf die Suche nach einer nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeit oder gar präventiven Versorgung von AD Patienten gelegt. In einer kontrollierten Einzelblindstudie wurden 25 AD-Patienten einem 12-wöchigen Stimulations- und mental-bildenden Programm unterzogen. 16 weitere AD-Patienten befanden sich in der Kontrollgruppe und waren lediglich auf der Warteliste bezüglich dieses Programms. Alle Patienten haben pflegende Personen an ihrer Seite gehabt. Das Programm lief 2 Mal pro Woche für circa 6,5 Stunden, wobei von einem multiprofessionellen Team Übungen wie Gedächtnistraining, computergestützte-kognitive Stimulation, expressive Aktivitäten, wie beispielsweise Zeichnen und Schreiben, Physiotherapie und physisches Einzeltraining, durchgeführt wurden. Im Anschluss wurden verschiedene kognitive und mentale Messtests von Personen durchgeführt, die die Zugehörigkeit der Patienten zu den einzelnen Gruppen nicht kannten. Die Studie ergab, dass Patienten, die am Rehabilitationsprogramm teilnahmen, eine kognitive Stabilität und eine signifikante Verbesserung ihrer Lebensqualität aufwiesen. Außerdem signifikant abnehmend waren die Depressionssymptome und das Gefühl eine Last für ihre pflegenden Personen zu sein (Viola et al., 2011). Einen positiv modifizierenden Einfluss durch Training, auf die altersbedingte Atrophie des medialen Temporallappens, wurde ebenfalls in einer Studie von Bugg et al. belegt (Bugg et al., 2011).

Einem positiven Einfluss eines hohen oben beschriebenen Verantwortungsniveaus könnte, der damit einhergehende erhöhte Stresspegel, entgegenwirken. Dieser kann sich unter anderem durch eine Dauererhöhung des Kortisolspiegels äußern. Zwar konnte durch Dijckmans et al. belegt werden, dass ein dynamischer Kortisolspiegel über den Tag bei Patienten zu besseren kognitiven und physischen Leistungen führt (Dijckmans et al., 2017). Dennoch darf nicht vernachlässigt werden, dass das „Tragen von Verantwortung für andere“ eine Stresssituation darstellt, die durch einen konstant erhöhten Spiegel negativen Einfluss auf die kognitive Leistung nehmen kann. Zusätzlich kann, laut einer aktuellen Studie von Maria Grazia Morgese et al., ein erhöhtes Stressniveau neuroinflammatorische Prozesse induzieren, die zu Depression und Diabetes führen, welche beide Risikofaktoren für AD sind (Grazia Morgese et al., 2017). Ähnliches zeigte auch schon bereits eine Studie von Brown et al. im Jahre 2013.

Sinn dieser Studie war die Langzeitwirkung einer Kortikosteroidtherapie zu ergründen. Hierzu wurden 17 Patienten, mit einer verordneten Langzeitmedikation und 15 gesunde Kontrollpersonen, ohne verordneter Medikation, ähnlichen Alters, Geschlechts, Herkunft, Größe, Bildung und Allgemeinanamnese ausgewählt. An diesen Patienten wurden Magnetresonanztomographien des Gehirns, Magnetresonanztomographie, verschiedene neurokognitive Messtests, wie der „Rey Auditory Verbal Learning Test“ und der „Stroop Color Word Test“ und außerdem verschiedene neuropsychologische Messtests, wie der „Hamilton Rating Scale for Depression“ und der „Brief Psychiatric Rating Scale score“ durchgeführt. Die Resultate der unterschiedlichen Untersuchungen unter den zwei Gruppen ergaben, dass Patienten mit einer Langzeitgabe von Kortikosteroiden kleinere hippocampale Hirnvolumina, geringere Scores in den neurokognitiven Testverfahren und höhere Scores in den neuropsychologischen Testverfahren (wie zum Beispiel der Depressionsscore) aufwiesen. Somit führt laut dieser Arbeit eine chronische Gabe von Kortikosteroiden zu kleineren hippocampalen Volumina, einem nennenswerten Gedächtnisdefizit und unterstützt außerdem die Neigung der Entwicklung einer Depression. Folglich lässt sich im Rahmen dieser Studie sagen, dass die chronische Kortikosteroidgabe oder ein stressbedingter hoher Dauerspiegel assoziiert ist mit hippocampalen Volumen- und Funktionsänderungen (Brown et al., 2013). Genau dies ist auch, zumindest indirekt, in dieser Arbeit durch Frage 3 in der Mental-Status-Anamnese erkenntlich.

Bei den Untersuchten dieser Arbeit korrelieren weiterhin schlechtes Ein- oder Durchschlafen mit einer Volumenabnahme der gesamten grauen Substanz (Frage 8). Schlafstörungen sind wiederum ein häufiges Merkmal von depressiven Erkrankungen. Eine Studie von Videbech et al. zeigte eine Relation zwischen einer Reduktion des Hippocampusvolumens, vor allem signifikant rechtsseitig, bei Patienten mit unipolarer Depression (Videbech et al., 2004). Ähnliche Erkenntnisse sind aus der Arbeit von Sampath et al. zu gewinnen (Sampath et al., 2017). Ziel dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen einer kognitiven Dysfunktion bei einem gleichzeitigen Vorhandensein einer neuropsychiatrischen Erkrankung darzustellen. Die Autoren

konnten zeigen, dass eine hippocampale Atrophie mit einer Depression und oder mit AD in Verbindung steht, da in beiden Fällen die identische Hirnregion betroffen ist.

Wie bereits erwähnt, sind depressive Erkrankungen laut WHO als ein Risikofaktor für AD anerkannt. In einer anderen Arbeit von O'Brien et al 2011 könnte festgestellt werden, dass 24,7% der Patienten mit einer Form der Depression Symptome einer schweren Insomnie aufweisen (O'Brien et al., 2011). Auch zunehmendes Alter selbst ist mit einem erhöhten Insomnie-Risiko assoziiert, genauso wie mit einem Rückgang der grauen Substanz (Breslau et al., 1996). In einer Arbeit aus dem Jahr 2015 wurde der Fokus auf das Schadenspotential von Schlafentzug auf den Hippocampus, expliziter auf Änderungen der neuronalen Plastizität, Neurogenese und kognitiven Funktionen, gelegt. Laut Kreutzmann et al. befürworten durchgeführte Studien, dass Schlafentzug die hippocampale neuronale Plastizität und Gedächtnisprozesse negativ beeinträchtigen könne. Auf molekularer Ebene soll der Schlafentzug zu einem Abschwächen der Signalkaskade des intrazellulären cAMP- Proteinkinase A (PKA), welches zu einer Abänderung der cAMP response element binding protein (CREB)-vermittelten Gentranskription, der neuronalen Wachstumsfaktor-Signalkaskade und Glutamatrezeptor-Expression führt. Nimmt der Schlafentzug eine chronische Form an, führen die Reduktion der hippocampalen Zellproliferation und Neurogenese zu einer Hippocampusatrophie. Die Beeinträchtigung seiner Plastizität und Funktion durch den Schlafentzug, können zu kognitiven Störungen und der Manifestation psychischer Erkrankungen beisteuern (Kreutzmann et al., 2015). Ähnliche Zusammenhänge beschreiben Meerlo et al. in einem ihrer Reviews (Meerlo et al. 2009).

Da eine Atrophie des Hippocampus häufig Bestandteil einer AD sein kann, ist die chronische Form des Schlafentzuges ein möglicher AD-begünstigender Faktor und sollte somit nicht außer Acht gelassen werden.

In Bezug auf die Frage 25 gibt es unter den Gruppierungen zwei Ausnahmen. Dazu gehören die Gruppe „falsch -1“ (MD: 25,1 ml), was wohlmöglich an der geringen Häufigkeit des Ergebnisses mit 1 Patienten liegt und die letzte Gruppe „richtig +3“, da der Volumenmittelwert keine abfallende Tendenz von falsch nach richtig hat, sondern leicht steigend um 1,52 ml. Die mittlere Differenz liegt bei allen Untergruppen maximal

bei 6,30 ml. Lässt man die zwei geringfügigen Abweichungen außer Acht, ist bei den Untersuchten, die ihren Umgang mit Stress/Energiesystem verbessern möchten, ein geringeres Volumen des rechten Temporallappens nachweisbar. Dies könnte zum Beispiel für ein zumindest unterbewusstes Erkennen einer anbahnenden kognitiven Minderung sprechen, sodass die betroffenen Personen bewusst ihren Umgang mit diesen Faktoren verbessern wollen.

Resümiert man den kompletten letzten Abschnitt, lässt sich verallgemeinernd sagen, dass allein durch eine Modifizierung verschiedener „Lifestylefaktoren“ (kognitives und mentales Training, Stress und Schlaf) non-medikamentös und bei frühzeitigem Beginn, auch präventiv ein Ausbrechen einer AD-Symptomatik weiter hinausgezögert werden kann. Somit ist auch ein möglicher Pflegebedarf erst eventuell zu einem späteren Zeitpunkt notwendig. Dies wirkt sich sowohl positiv auf die Lebensqualität der Patienten, aber auch finanziell auf den Staat aus, da weniger Gelder in die Pflege der AD-Patienten fließen müssen und somit beispielsweise für weitere AD-Forschung zur Verfügung stünden.

4.2. Laborparameter (kategorisch und metrisch) in Korrelation zur Volumetrie

Die Bestimmung hormoneller Parameter stellt einen weiteren Ansatz dar, eine kognitive Störung oder Demenz frühzeitig zu diagnostizieren, beziehungsweise Faktoren zu identifizieren, die diese begünstigen können. Diese lassen sich aus dem Blut vergleichsweise schnell ermitteln und überprüfen. In diesem Abschnitt wird auf die Spiegel bestimmter Hormone und ihre Korrelation mit den Volumetriemessungen Demenz-relevanter Hirnareale eingegangen.

4.2.1. Kortisol

Ein dauerhaft erhöhter Kortisolspiegel äußert sich unter anderem in einer hippocampal betonten Hirnatrophie. Viele Studien setzten sich mit dieser Thematik auseinander. In einer Arbeit von Miller et al. wird dem Hippocampus eine essentielle Rolle, aufgrund seiner hohen Anzahl an Glukokortikoidrezeptoren, als eine wesentliche Schaltstelle, im Rahmen der negativen Rückkopplung bei der Glukokortikoidfreisetzung,

zugesprochen (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse oder auch Stressachse). Folglich stellt der Hippocampus einen Zielort für die Glukokortikoide dar und kann somit bei extremen und häufigen Stresssituationen zu chronischen hohen Dosen führen, welche hippocampale Strukturveränderungen verursachen können. Zusätzlich wirkt der Stress, laut Miller et al., synergistisch mit dem Alter bezüglich der Strukturveränderungen im Hippocampus. Dies hat ein neurologisches Sterben oder Verlust der hippocampalen Zellen zur Folge (Miller et al., 2003). Ähnliches beschreibt Nichols et al. im Rahmen der chronisch hohen Glukokortikoidwirkung auf den Hippocampus. Dabei kommt es nicht nur zu neuronalen, aber explizit zu mehreren synaptischen Verlusten, Verminderter Neurogenese, allgemeiner hippocampaler Atrophie und kognitiven Einbußen (Nichols et al., 2001). Außerdem ist ein erhöhter Kortisolspiegel bei Patienten mit Depressionen zu beobachten (Brown et al., 2013). In einer Arbeit von Heuser et al. aus dem Jahr 2003 werden ebenfalls beide Punkte bestätigt und weiter ausgeführt (Heuser et al., 2003).

Ein ähnliches Ergebnis ist auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wiederzufinden. Patienten mit einem normalen Kortisolspiegel haben größere Volumina des linken Hippocampus als Patienten, deren Kortisolspiegel erhöht oder erniedrigt ist. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass aus dem gesamten Patientenkollektiv von 102 Untersuchten lediglich bei 7 Patienten das Kortisol erfasst wurde. Somit ist die Fallzahl zu gering, um hier eine verlässliche Aussage zu treffen. Was nun genau ausschlaggebend für die Hirnatrophie ist, also ob der Kortisolspiegel oder ein eventuelles Vorhandensein einer Depression, die auch zu einer Erhöhung des Kortisols führt, kann hier nicht exakt unterschieden werden. Dennoch resultiert hieraus eine interessante Fragestellung bezüglich des Stresshormons Kortisol.

4.2.2. Östradiol

Der Effekt von Östradiol und Glucocorticoiden (u.a. das oben erwähnte Kortisol) auf die Hirnfunktion wurde von Herrera und Mitarbeitern beschrieben und verglichen (Herrera et al., 2015). Dabei stellte sich heraus, dass Östradiol und Glucocorticoide grundsätzlich gegensätzliche Effekte aufweisen. Bei den Glucocorticoiden war, bezüglich der Hirnatrophie und des kognitiven Rückganges, eine Verstärkung durch

einen erhöhten Spiegel festzustellen. Dem Östradiol wurde hingegen ein eher protektiver Charakter zugesprochen, der entsprechend bei Frauen in der Menopause, also bei fallendem Östrogenspiegel, abnimmt. Diskutiert wurde darüber hinaus, ob eine Hormontherapie mit Östrogenen in diesem Zusammenhang sinnvoll sei. Die Autoren konnten aus den vorhandenen Daten keine eindeutige Empfehlung ableiten, da einige Frauen unter einer solchen Therapie eine Besserung, andere eine Verschlechterung angaben.

Die Wirkungsweise einer Hormonersatztherapie (HRT) mit Östradiol (in einigen Fällen zusätzlich mit Progesteron) bei Frauen prä- und postmenopausal wird schon seit vielen Jahrzehnten untersucht und diskutiert. Seit Anfang des 20. Jahrhunderts unterstützten eine Vielzahl an in vivo und in vitro Studien den „neuroprotektiven“ Charakter des Östradiols bezüglich kognitiver Fähigkeiten an prämenopausalen Frauen, ebenfalls im Rahmen einer HRT bei postmenopausalen Frauen (Low et al., 2006). Diese Hypothese wurde zum ersten Mal erschüttert, als die Ergebnisse zweier großer randomisierter, kontrollierter Untersuchungen, der „Heart Estrogen/Progesterone Replacement Study“ (HERS) und der „Women’s Health Initiative“ (WHI), veröffentlicht wurden. Die Studien ergaben ein erhöhtes Risiko an nachteiligen klinischen Wirkungen bei entsprechender HRT, wie erhöhte Risiken für koronare Herzerkrankung, Thromboembolien, Schlaganfälle, Demenz, Inkontinenz, Gallenblasenerkrankungen und Brustkrebs. Folglich führte diese Ergebnisse zu Diskussionen, Kontroversen und Gegenempfehlungen, sodass eine postmenopausale HRT im Rahmen der Demenzprävention nicht mehr wurde (Kreatsoulas et al., 2013). In einer Arbeit von Pines et al. aus dem Jahr 2016 wird ein eventuell essentieller Kritikpunkt an dieser WHI Studie angesprochen. Die „Women’s Health Initiative Memory Study“ (WHI-WHIMS) rekrutierte nämlich Frauen im Alter von 65 Jahren und höher, sodass eine Untersuchung der HRT an Frauen im frühen menopausalen Alter ausblieb. Jüngste Studien, wie die WHIMS-Young, die Kronos Early Estrogen Prevention Study und die Early versus Late Intervention Trial mit Östradiol waren für jüngere Frauen ausgelegt und zeigten in der Tat, dass eine HRT positive die kognitive Entwicklung bei Frauen dieser Altersgruppe beeinflussen kann (Pines et al., 2016). Dies berücksichtigte und ergab bereits eine Arbeit von Hu et al. im Jahre 2006. Dabei ging es um den

Langzeiteffekt, einer niedrigdosierten HRT (über 4-33 Jahre) bei postmenopausalen Frauen (50-87 Jahre), auf das Hormonlevel, den „kognitiven Score“, das Hippocampusvolumen und magnetresonanztomographische-Parameter. Die in 2 Gruppen eingeteilten 182 Frauen (mit HRT und Kontrollgruppe) wurden auf die Östradiolkonzentration, Progesteron und Testosteron via ELISA untersucht. Unter den Patienten mit den Alzheimer prädestinierten ApoE-Genen epsilon3 und 4 wurde eine MRT-Bildgebung durchgeführt mit Messungen zum Hippocampusvolumen und MRS-Parametern. Die Östradiolkonzentration war in allen Altersgruppen, außer bei 80-89-jährigen, höher bei Durchführung einer HRT. Zwischen den beiden Gruppen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Progesterons und Testosterons. Bei den Alzheimer-prädestinierten Patienten mit einer HRT waren signifikant höhere bilaterale hippocampale Volumina wiederzufinden, als bei Untersuchten ohne HRT. Somit schlussfolgerten die Autoren dieser Arbeit, dass bei postmenopausalen Frauen eine niedrigdosierte Langzeit-HRT die physiologische Östradiolkonzentration aufrechterhalten kann. Außerdem zeigte diese Form der HRT, bei Alzheimer-prädestinierten Patienten, eine geringere Hippocampusatrophie, sodass man sagen kann, dass in dem Fall die HRT positiv zum Erhalt der Hirnfunktion und präventiv gegenüber einer AD wirkt (Hu et al., 2006). Ähnliche „neuroprotektive“ Eigenschaften und reduzierendes AD-Risiko wurde von postmenopausaler Östradiol-Gabe (17-beta Östradiol) in einem Review von Dye et al. im Jahr 2012 dokumentiert (Dye et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikantes Ergebnis festgestellt bezüglich des Östradiolspiegels und der Volumina des gesamten (rechts + links) und des rechten Temporallappens. Sowohl erniedrigte als auch erhöhte Werte waren mit einer Volumenminderung assoziiert, wobei die Werte bei den Patienten mit erniedrigten Werten noch niedriger waren als bei denen mit erhöhten Werten. Dieses ist eventuell durch eine protektive Wirkung mittlerer ("normaler") Östradiolspiegel zu erklären.

Da die Spiegel für Östradiol, Testosteron und auch DHEAS naturgemäß deutliche Geschlechtsunterschiede aufweisen, erfolgte eine separate, geschlechtsspezifische Analyse der erhaltenen Werte für diese drei Hormone. Dabei ergaben sich keine

wesentlichen Unterschiede zur gemeinsamen Analyse beider Geschlechter. Lediglich beim Östradiol zeigte sich unter den männlichen Patienten ein signifikanter Zusammenhang, bezüglich des Volumens des gesamten und der in beide Hirnhemisphären unterteilten Temporallappens. Diese Patienten wiesen geringere Volumina bei erhöhten Östradiolspiegeln auf. Somit waren bei Untersuchten mit Östradiolwerten im Normbereich die Volumina vergleichsweise höher, sodass der oben erwähnte protektive Charakter des Östradiols wahrscheinlich nur gewährleistet ist bei einem ausgewogenen, also einem im Normbereich befindlichen Wert.

Folglich lässt sich zusammenfassen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit eine postmenopausale HRT zum Aufrechterhalten einer Östradiolkonzentration im Plasma bezogen auf den Normbereich unterstützen. Dieser sollte aber wohl im Normbereich gehalten werden, da Abweichungen den „neuroprotektiven“ Charakter unterbinden könnten. Um genauere Wirkungen erfassen und genaue Aussagen treffen zu können, sind weitere Untersuchungen bezüglich der Plasmakonzentrationen im peri- und postmenopausalen Alter durchzuführen.

4.2.3. TSH und fT4

Die Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 werden unter dem Einfluss von hypophysärem TSH, welches wiederum durch hypothalamisches TRH stimuliert wird, über den sogenannten thyreotropen Regelkreis (Regulation durch negatives Feedback der einzelnen Hormone) in der Schilddrüse gebildet. Verantwortlich sind sie unter anderem für den Metabolismus der verschiedenen Nahrungsbestandteile wie Eiweiße, Kohlenhydrate und Fette, den Sauerstoffverbrauch in den Zellen, das Herz-Kreislaufsystem (Regulation von Blutdruck und Herzfrequenz), Differenzierungs- und Wachstumsvorgänge, aber auch die geistige Entwicklung prä- und postnatal. Folglich spielt der TSH-Spiegel im Rahmen dieses Regelkreises eine essentielle Rolle. In einem systematischen Review und einer Metaanalyse von Wang et al. wurde auf den Zusammenhang zwischen TSH und dem Alzheimer Demenz-Risiko eingegangen, da dieser in der Literatur bisher nicht konsistent beschrieben wurde. Es wurde dazu 8 Kohortenstudien aus „PubMed“, „Embase“ und „Web of Science“ analysiert (9456 Patienten, 640 mit diagnostizierter AD). Hierbei ergaben die Ergebnisse, dass ein

erniedrigter TSH-Wert signifikant mit einem erhöhten AD-Risiko bei älteren Patienten assoziiert ist (Wang Y. et al., 2016). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine weitere Metaanalyse von Wu Y. et al. aus dem Jahr 2016. Auch hier wurden Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien aus „MEDLINE“, „EMBASE“, „Web of Science“ und der „Cochrane Library“ bewertet. Berücksichtigt wurden hier Zusammenhänge zwischen fT4, TSH und Demenz. Ebenfalls berücksichtigt wurden hierbei 24.952 Patienten aus 3 Fall-Kontroll-Studien und 8 Kohorten-Studien. Das Resultat der Arbeit unterstreicht einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem erniedrigten TSH-Wert oder einem erhöhten fT4-Wert und einem erhöhten Demenz-Risiko (Wu Y. et al., 2016).

In der hier vorgelegten Arbeit wurde ein signifikantes Ergebnis sowohl zwischen dem TSH-, als auch zwischen dem fT4-Spiegel und dem Mittelwert des gesamten, linken und rechten Hippocampus festgestellt. Die Ergebnisse untermauern die oben aufgeführten Metaanalysen. Die Untersuchten wiesen auch hier bei steigendem TSH-Spiegel, von „erniedrigt“ zu „normal“ und zu „erhöht“, ein steigenden Volumenmittelwert in der Region des Hippocampus auf (proportionales Verhalten). Die Volumenmittelwerte im Hippocampusbereich der Patienten des Gesamtkollektivs waren bei erhöhtem fT4-Spiegel erniedrigt (umgekehrt proportionales Verhalten). Jedoch muss angemerkt werden, dass keiner der Untersuchten ein erniedrigtes fT4-Ergebnis aufwies und bei lediglich etwas weniger als der Hälfte der Patienten ein fT4-Messwert vorlag. Dennoch ergaben die Resultate der Analyse auch hier eine Deckung mit Ergebnissen aus der Literatur.

Da das klinische Bild einer Hyperthyreose sich in einem erniedrigten TSH-Spiegel und einem erhöhten fT3- und fT4-Wert äußert, könnte vermutet werden, dass eine vorhandene und unbehandelte Hyperthyreose eine Atrophie der Hippocampusregion und damit wahrscheinlich die Entstehung einer AD-Erkrankung begünstigt. Daraus resultiert der Gedanke, dass derartige Ergebnisse zur Entwicklung präventiver Maßnahmen der AD beitragen, die ein Erkennen und besseres Verstehen seiner Risikofaktoren erfordern, sodass kognitive Minderungen bei älteren Patienten vorgebeugt werden können.

Seit vielen Jahren wird über die Behandlung einer subklinischen Hypothyreose im Alter diskutiert. In einer Studie von Haji et al. aus dem Jahr 2015 wurde der regionale cerebrale Blutfluss bei AD-Patienten mit und ohne subklinischer Hypothyreose untersucht. Dazu wurden die erhobenen SPECT-Daten analysiert. Das Ergebnis zeigte, dass eine subklinische Hypothyreose den cerebralen Blutfluss, in assoziierten Hirnregionen mit Gedächtnisfunktion, negativ beeinflussen kann (Haji et al., 2015). Eine weitere Studie, die 41 Patienten mit kognitiven Störungen mittels Hirn-MRT und TSH-Level-Messungen untersuchte, ergab eine leichte negative Korrelation zwischen dem TSH-Level und dem bilateralen Hippocampusvolumen. Laut den Autoren kann die Kontrolle einer klinischen oder subklinischen Hypothyreose eine verlangsamende Wirkung auf den Demenzverlauf haben und außerdem eine präventive Rolle spielen (Daghighi et al., 2016).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen allerdings eher darauf hin, dass eine unbehandelte subklinische Hyperthyreose das AD-Risiko steigern könnte. Gleiches würde auch für eine Überdosierung von Schilddrüsenhormonen in der Behandlung der (subklinischen) Hypothyreose gelten. Folglich wäre wohl ein im mittleren Normbereich liegender TSH-Spiegel anzustreben. Diese Aussage sollte jedoch mit weiteren Studien belegt werden.

4.3. Resultate ohne Signifikanz

In dieser retrospektiven Analyse wurden ein 25-fragiger Mental-Status-Anamnesebogen und verschiedene Hormone untersucht, von denen viele dieser Parameter keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die Hirnvolumenmessungen ergaben. Dazu gehören 20 der 25 Fragen des Fragebogens, inkl. des sog. Well-Being-Index, das Hormon fT3 und die geschlechtsspezifischen Hormone DHEAS, Testosteron und Prolaktin. Bezieht man sich auf den Fragebogen, ist natürlich eine größere Subjektivität im Vergleich zum objektiven Charakter der Laborwerte anzunehmen. Folglich sind Aussagen zu Zusammenhängen zwischen der Mental-Status-Anamnese, einschließlich des Well-Being-Index, und den Hirnvolumenmessungen mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten. Obwohl die

genannten Laborparameter aufgrund ihrer Objektivität vertrauenswürdiger sind, ergaben sich hier jedoch ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Dieses könnte einerseits damit zusammenhängen, dass diese Parameter nicht bei jedem der Patienten aus dem Kollektiv ermittelt wurden (zu kleine Fallzahl) und/oder andererseits damit, dass im Rahmen der Analyse alle kategorisierten Werte in eine Kategorie fielen (z.B. „normal“ bei fT3). Folglich fehlt hier leider die Vergleichsgruppe. Zusätzlich ist bei den Patienten des Gesamtkollektivs dieser Arbeit die Früherkennung das Ziel, sodass die Patienten in der Regel keine bekannte AD-Erkrankung aufweisen. Diese können somit in diesem Kollektiv bereits erkrankt sein, ohne dass sich das klinische Bild bisher manifestiert hat. Dieses beinhaltet ebenfalls, dass man nicht eindeutig zwischen Erkrankten und Gesunden, sondern lediglich zwischen Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko und solchen mit nicht erhöhtem Erkrankungsrisiko unterscheiden kann. Das könnte eventuell ein Grund für die fehlende Korrelation des Testosteronspiegels mit den Hirnvolumina sein. Eine vorherige Studie von Carcaillon et al. im Jahr 2014 ergab nämlich, dass ein erniedrigter Testosteron-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für Demenz bei älteren Männern bis 80 Jahren assoziiert ist (Carcaillon et al., 2014). Ein niedriger Testosteron-Spiegel wurde ebenfalls in einer weiteren Studie als Risikofaktor für eine schlechtere kognitive Funktion bei älteren Menschen ermittelt (LV et al., 2016). Einem weiteren Hormon, welchem „neuroprotektive“ Eigenschaften zugesprochen werden ist das DHEAS, wie die Studien von Bastianetto et al. (1999) und Aly et al. (2011) zeigten. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht gezeigt werden.

Folglich sind die oben aufgelisteten Parameter zwar nicht signifikant in irgendeiner Weise auffällig, was aber durch die oben genannten Begründungen erklärt werden könnte. Eine genaue Untersuchung jedoch mit ausreichender Fallzahl und genauem Untersuchungsaufbau, könnte weitere interessante Ergebnisse aufzeigen.

5. Zusammenfassung

Einleitung Ein rasanter Anstieg an Alzheimer-Patienten in den nächsten Jahren, ohne das Vorhandensein von kausalen Therapien, stellt dar wie essenziell die Bildung und

Etablierung von präventiven Maßnahmen ist. Deshalb war die Zielsetzung dieser Arbeit Erkenntnisse zu gewinnen zur Erstellung von Risikoprofilen besonders stark gefährdeter Patienten, durch Korrelation von demenziellen, psychometrischen und hormonellen Risikofaktoren mit der neuronalen Schädigung der Hippocampusatrophie bei AD-Patienten, anhand des Vorsorgepatientenkollektivs des MPCH.

Methodik Aus einem im MPCH vorstellig gewordenen Patientenkollektiv zur Alzheimer-Risikodiagnostik, das aus 101 Untersuchten bestand, wurden retrospektiv Analysen durchgeführt. Dabei wurden Korrelationen aus klinischen Laborparametern und Anamnesen mit Ergebnissen aus voxelbasierten Volumetrie/Morphometrie-bearbeiteten cMRT-Aufnahmen, die zur frühzeitigen Erkennung einer Hippocampusatrophie genutzt werden, statistisch ausgewertet. Das Kollektiv ließ sich im Zeitraum von Januar 2010 bis zum Dezember 2014 untersuchen.

Ergebnisse 6 von 101 Patienten wiesen eine auffällige Hippocampusatrophie, mit weiterer notwendiger Diagnostik auf. Bei 12 war sie unauffällig, aber kontrollbedürftig und bei den restlichen 84 komplett unauffällig. Die Hippocampusvolumetrie korrelierte nicht auffällig signifikant mit dem größten Teil der Anamnesefragebögen (Screeningverfahren). Signifikante Korrelationen ergaben die Analysen des Hippocampusvolumens mit den Schilddrüsenhormonen TSH und fT4 und dem Kortisol. Jedoch ist zu erwähnen, dass nur bei einer sehr geringen Patientenzahl aus dem Kollektiv die Kortisolwerte bestimmt waren. Eine Signifikanz ergab auch die Korrelation von Östradiol und den Temporallappenvolumina. Bei weiteren Parametern waren keine solche Korrelationen zu beobachten.

Schlussfolgerung Mit dieser Arbeit konnte unterstrichen werden, dass fehlende Screening-Verfahren im regelmäßigen Check-up präventive Maßnahmen und symptomverzögernde Therapie einer AD-Erkrankung im Wege stehen. Der finanzielle Faktor, der hinter einer stark steigenden Erkranktenzahl in den nächsten Jahrzehnten steht, macht deutlich, wie essentiell die Stellung der Prävention in unserer Gesellschaft ist. Bei Patienten mit Schwankungen im Hormonhaushalt, bezüglich des Kortisol- und Östradiolspiegels, sollte Acht gegeben werden, da sie wie Patienten mit subklinischer Hyperthyreose oder einer übersubstituierten Hypothyreose für eine AD-Erkrankung gefährdeter sein können.

5. Summary

Introduction A rapid increase in Alzheimer's disease in the coming years, without the presence of causal therapies, illustrates how essential is the formation and establishment of preventive measures. Therefore, the objective of this work was to gain insights into the risk profiles of particularly vulnerable patients, by correlating the dementia, psychometric and hormonal risk factors with the neuronal damage of hippocampal atrophy in AD patients, using the MPCH precautionary patient population.

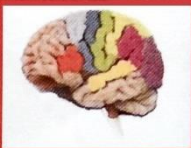
Methods Analyzes were carried out retrospectively on a patient population of 101 researched, who applied to MPCH for Alzheimer's risk diagnostics. Correlations from clinical laboratory parameters and anamneses with results from voxel-based volumetry / morphometry-processed brain MRI images, used for the early detection of hippocampal atrophy, were statistically evaluated. The collective was examined between January 2010 and December 2014.

Results Six out of the 101 patients had conspicuous hippocampal atrophy, with further necessary diagnostics. 12 of the researched showed unremarkable atrophy but are in need of control and the remaining 84 were completely unobtrusive. Hippocampal volumetry did not correlate significantly with most of the anamnesis questionnaires (screening procedure). Significant correlations were found in the analysis of hippocampal volume with the thyroid hormones TSH and fT4 and cortisol. However, it should be mentioned that only with a very small number of patients from the collective the cortisol values were determined. Significance also resulted in the correlation of estradiol and temporal lobe volumes. For other parameters, no such correlations were observed.

Conclusion With this work it could be underlined, that missing screening procedures in the regular check-up stand in the way of preventive measures and symptom-delaying treatment of Alzheimer's disease. The financial factor behind a rapidly rising number of cases over the next few decades shows how essential the role of prevention in our society is. Patients with fluctuations in hormone balance, respective cortisol and estradiol levels, should be considered as they may be more at risk for AD, as are patients with subclinical hyperthyroidism or over-substituted hypothyroidism.

6. Anhang

Mental-Status-Anamnese



Name: _____ Geburtsdatum: _____ Datum: _____

In dem letzten Monat treffen folgende Aussagen auf mich zu:

	0-15 Std.	16-30 Std.	31-45 Std.	46-60 Std.	61-75 Std.	mehr als 75 Std.
Ich arbeite pro Woche (in Stunden)...	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ich stehe unter enormen Erfolgsdruck.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich trage Verantwortung für viele Menschen.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Zeiten, in denen ich unter Termindruck/Zeitnot arbeiten muss.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich muss mich mit neuen Situationen auseinandersetzen.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken nicht unterdrücken kann.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich schlafe schlecht ein oder durch.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich bin rasch erschöpft.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich fühle mich niedergeschlagen, deprimiert.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich zweifle an mir selber.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich bin nervös, gereizt.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich fühle mich lustlos.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich bin unkonzentriert.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Mein Gedächtnis läßt nach.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich habe Mühe mit Neuem.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich entscheide mich nur schwer.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich bin froh und guter Laune.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich fühle mich ruhig und entspannt.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Beim Aufwachen fühle ich mich frisch und ausgeruht.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren.	nie 1	selten 2	manchmal 3	häufig 4	dauernd 5	
Ich kann meine Energien im Alltag sehr gut einsetzen.	falsch	-3	-2	-1	0	+1 +2 +3 richtig
Ich weiß, wie sich Stress auf meine Krankheitsfaktoren auswirkt.	falsch	-3	-2	-1	0	+1 +2 +3 richtig
Ich beherrsche und praktiziere regelmäßig Entspannungstechniken.	falsch	-3	-2	-1	0	+1 +2 +3 richtig
Ich möchte meinen Umgang mit Stress/Energiesystem verbessern.	falsch	-3	-2	-1	0	+1 +2 +3 richtig



www.mpch.de



Gedächtnis-Sprechstunde



PSYCHOSOMATISCHES
FACHZENTRUM FALKENRIED



www.stressmanager.de

Anlage 1: Mental-Status-Anamnese (Fragebogen)

Tabelle 16 Antwortverteilung der Mental-Status-Anamnese (25 Fragen)

Frage 1: „Ich arbeite pro Woche (in Stunden)“

0 - 15	16 - 30	31 - 45	46 - 60	61 – 75	> 75	Keine Angabe	Gesamt
9 (8,8%)	17 (16,7%)	24 (23,5%)	23 (22,5%)	10 (9,8%)	3 (2,9%)	16 (15,7%)	102 (100,0%)

Frage 2 – 5

	F2: „Ich stehe unter enormen Erfolgsdruck“	F3: „Ich trage Verantwortung für viele Menschen“	F4: „Zeiten, in den ich unter Termindruck/Zeitdruck arbeiten muss“	F5: „Ich muss mich mit neuen Situationen auseinandersetzen“
Nie	19 (18,6%)	17 (16,7%)	13 (12,7%)	8 (7,8%)
Selten	29 (28,4%)	18 (17,6%)	30 (29,4%)	18 (17,6%)
Manchmal	25 (24,5%)	12 (11,8%)	27 (26,5%)	30 (29,4%)
Häufig	20 (19,6%)	14 (13,7%)	23 (22,5%)	34 (33,3%)
Dauernd	5 (4,9%)	34 (33,3%)	6 (5,9%)	10 (9,8%)
Keine Angabe	4 (3,9%)	7 (6,9%)	3 (2,9%)	2 (2,0%)
Gesamt	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)

Frage 6 - 9

	F6: „Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können“	F7: „Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken nicht unterdrücken kann“	F8: „Ich schlafe schlecht ein oder durch“	F9: „Ich bin erschöpft“
Nie	20 (19,6%)	11 (10,8%)	19 (18,6%)	11 (10,8%)
Selten	45 (44,1%)	39 (38,2%)	27 (26,5%)	29 (28,4%)
Manchmal	30 (29,4%)	35 (34,3%)	22 (21,6%)	35 (34,3%)
Häufig	3 (2,9%)	14 (13,7%)	28 (27,5%)	19 (18,6%)
Dauernd	1 (1,0%)	1 (1,0%)	5 (4,9%)	4 (3,9%)
Keine Angabe	3 (2,9%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	4 (3,9%)
Gesamt	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)

Frage 10 – 13

	F10: „Ich fühle mich niedergeschlagen, deprimiert“	F11: „Ich zweifle an mir“	F12: „Ich bin nervös, gereizt“	F13: „Ich fühle mich lustlos“
Nie	32 (31,4%)	32 (31,4%)	11 (10,8%)	14 (13,7%)
Selten	32 (31,4%)	37 (36,3%)	45 (44,1%)	39 (38,2%)
Manchmal	28 (27,5%)	26 (25,5%)	29 (28,4%)	31 (30,4%)
Häufig	7 (6,9%)	5 (4,9%)	14 (13,7%)	15 (14,7%)
Dauernd	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Keine Angabe	3 (2,9%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)
Gesamt	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)

Frage 14 – 17

	F14: „Ich bin unkonzentriert“	F15: „Mein Gedächtnis lässt nach“	F16: „Ich habe Mühe mit Neuem“	F17: „Ich entscheide mich nur schwer“
Nie	10 (9,8%)	9 (8,8%)	17 (16,7%)	28 (27,5%)
Selten	37 (36,3%)	21 (20,6%)	49 (48,0%)	46 (45,1%)
Manchmal	39 (38,2%)	44 (43,1%)	23 (22,5%)	20 (19,6%)
Häufig	14 (13,7%)	21 (20,6%)	9 (8,8%)	6 (5,9%)
Dauernd	0 (0,0%)	6 (5,9%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Keine Angabe	2 (2,0%)	1 (1,0%)	3 (2,9%)	1 (1,0%)
Gesamt	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)

Frage 18 – 21

	F18: „Ich bin froh und guter Laune“	F19: „Ich fühle mich ruhig und entspannt“	F20: „Beim Aufwachen fühle ich mich frisch und ausgeruht“	F21: „Mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren“
Nie	0 (0,0%)	3 (2,9%)	4 (3,9%)	1 (1,0%)
Selten	4 (3,9%)	14 (13,7%)	19 (18,6%)	6 (5,9%)
Manchmal	24 (23,5%)	25 (24,5%)	21 (20,6%)	16 (15,7%)
Häufig	55 (53,9%)	45 (44,1%)	42 (41,2%)	46 (45,1%)
Dauernd	9 (8,8%)	6 (5,9%)	6 (5,9%)	24 (23,5%)
Keine Angabe	10 (9,8%)	9 (8,8%)	10 (9,8%)	9 (8,8%)
Gesamt	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)

Frage 22 – 25

	F22: „Ich kann meine Energie im Alltag sehr gut einsetzen“	F23: „Ich weiß, wie sich Stress auf meine Krankheitsfaktoren auswirkt“	F24: „Ich beherrsche und praktiziere regelmäßig Entspannungstechniken“	F25: „Ich möchte meinen Umgang mit Stress/Energiesystemen verbessern“
Falsch -3	1 (1,0%)	2 (2,0%)	38 (37,3%)	7 (6,9%)
Falsch -2	1 (1,0%)	3 (2,9%)	11 (10,8%)	5 (4,9%)
Falsch -1	4 (3,9%)	2 (2,0%)	5 (4,9%)	1 (1,0%)
Falsch/Richtig	13 (12,7%)	17 (16,7%)	12 (11,8%)	21 (20,6%)
Richtig -1	15 (14,7%)	12 (11,8%)	12 (11,8%)	13 (12,7%)
Richtig -2	39 (38,2%)	19 (18,6%)	6 (5,9%)	17 (16,7%)
Richtig -3	18 (17,6%)	31 (30,4%)	3 (2,9%)	19 (18,6%)
Keine Angabe	11 (10,8%)	16 (15,7%)	15 (14,7%)	19 (18,6%)
Gesamt	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)	102 (100,0%)

Tabelle 17 Antwortverteilung der Mental-Status-Anamnese mit BC-Ergebnis (25 Fragen)

BC-Ergebnis mit Frage 1: „Ich arbeite pro Woche (in Stunden)“ (n=102)

	0 – 15	16 - 30	31 – 45	46 – 60	61 - 75	> 75	Gesamt
unauffällig	8	14	20	19	9	1	71
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	2	3	2	1	1	10
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	1	1	2	0	1	5
Gesamt	9	17	24	23	10	3	86

BC-Ergebnis mit Frage 2: „Ich stehe unter enormen Erfolgsdruck“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	16	20	22	18	5	81
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	6	3	2	0	11
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	3	3	0	0	0	6
Gesamt	19	29	25	20	5	98

BC-Ergebnis mit Frage 3: „Ich trage Verantwortung für viele Menschen“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	14	13	10	12	30	79
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	3	2	2	3	10
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	3	2	0	0	1	6
Gesamt	17	18	12	14	34	95

BC-Ergebnis mit Frage 4: „Zeiten, in den ich unter Termindruck/Zeitdruck arbeiten muss“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	11	28	16	21	6	82
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	2	7	2	0	11
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	0	4	0	0	6
Gesamt	13	30	27	23	6	99

BC-Ergebnis mit Frage 5: „Ich muss mich mit neuen Situationen auseinandersetzen“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	4	17	22	31	9	83
unauffällig, aber kontrollbedürftig	2	0	6	2	1	11
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	1	2	1	0	6
Gesamt	8	18	30	34	10	100

BC-Ergebnis mit Frage 6: „Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	16	34	27	3	1	81
unauffällig, aber kontrollbedürftig	2	9	1	0	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	2	2	0	0	6
Gesamt	20	45	30	3	1	99

BC-Ergebnis mit Frage 7: „Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken nicht unterdrücken kann“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	7	32	31	11	1	82
unauffällig, aber kontrollbedürftig	2	5	3	2	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	2	1	1	0	6
Gesamt	11	39	35	14	1	100

BC-Ergebnis mit Frage 8: „Ich schlafe schlecht ein oder durch“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	16	20	19	25	3	83
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	5	3	1	2	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	2	0	2	0	6
Gesamt	19	27	22	28	5	101

BC-Ergebnis mit Frage 9: „Ich bin erschöpft“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	9	23	28	16	4	80
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	5	5	1	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	1	2	2	0	6
Gesamt	11	29	35	19	4	98

BC-Ergebnis mit Frage 10: „Ich fühle mich niedergeschlagen, deprimiert“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	25	26	24	6	0	81
unauffällig, aber kontrollbedürftig	5	4	2	1	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	2	2	0	0	6
Gesamt	32	32	28	7	0	99

BC-Ergebnis mit Frage 11: „Ich zweifle an mir selber“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	26	31	22	3	0	82
unauffällig, aber kontrollbedürftig	4	6	2	0	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	0	2	2	0	6
Gesamt	32	37	26	5	0	100

BC-Ergebnis mit Frage 12: „Ich bin nervös, gereizt“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	10	33	24	14	1	82
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	10	2	0	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	2	3	0	0	6
Gesamt	11	45	29	14	1	100

BC-Ergebnis mit Frage 13: „Ich fühle mich lustlos“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	12	28	28	13	1	82
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	8	2	1	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	3	1	1	0	6
Gesamt	14	39	31	15	1	100

BC-Ergebnis mit Frage 14: „Ich bin unkonzentriert“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	8	33	31	10	0	82
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	4	5	2	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	0	3	2	0	6
Gesamt	10	37	39	14	0	100

BC-Ergebnis mit Frage 15: „Mein Gedächtnis lässt nach“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	7	19	38	13	6	83
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	2	6	3	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	0	0	5	0	6
Gesamt	9	21	44	21	6	101

BC-Ergebnis mit Frage 16: „Ich habe Mühe mit Neuem“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	14	42	17	8	0	81
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	6	3	1	1	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	2	1	3	0	0	6
Gesamt	17	49	23	9	1	99

BC-Ergebnis mit Frage 17: „Ich entscheide mich nur schwer“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	24	39	13	6	1	83
unauffällig, aber kontrollbedürftig	3	3	6	0	0	12
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	4	1	0	0	6
Gesamt	28	46	20	6	1	101

BC-Ergebnis mit Frage 18: „Ich bin froh und guter Laune“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	0	4	20	45	8	77
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	0	3	7	1	11
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	0	1	3	0	4
Gesamt	0	4	24	55	9	92

BC-Ergebnis mit Frage 19: „Ich fühle mich ruhig und entspannt“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	3	12	21	35	6	77
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	2	2	7	0	11
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	0	2	3	0	5
Gesamt	3	14	25	45	6	93

BC-Ergebnis mit Frage 20: „Beim Aufwachen fühle ich mich frisch und ausgeruht“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	4	18	17	33	4	76
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	1	2	7	1	11
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	0	2	2	1	5
Gesamt	4	19	21	42	6	92

BC-Ergebnis mit Frage 21: „Mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren“ (n=102)

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Dauernd	Gesamt
Unauffällig	1	6	15	35	20	77
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	0	1	8	2	11
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	0	0	3	2	5
Gesamt	1	6	16	46	24	93

BC-Ergebnis mit Frage 22: „Ich kann meine Energien im Alltag sehr gut einsetzen“ (n=102)

	Falsch -3	Falsch -2	Falsch -1	Falsch/ Richtig	Richtig +1	Richtig +2	Richtig +3	Gesamt
unauffällig	1	1	4	11	11	33	15	76
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	0	0	1	1	4	3	9
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	0	0	1	3	2	0	6
Gesamt	1	1	4	13	15	39	18	91

BC-Ergebnis mit Frage 23: „Ich weiß, wie sich Stress auf meine Krankheitsfaktoren auswirkt“ (n=102)

	Falsch -3	Falsch -2	Falsch -1	Falsch/ Richtig	Richtig +1	Richtig +2	Richtig +3	Gesamt
unauffällig	1	2	1	16	6	17	28	71
unauffällig, aber kontrollbedürftig	0	0	1	1	4	1	2	9
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	1	0	0	2	1	1	6
Gesamt	2	3	2	17	12	19	31	86

BC-Ergebnis mit Frage 24: „Ich beherrsche und praktiziere regelmäßig Entspannungstechniken“ (n=102)

	Falsch -3	Falsch -2	Falsch -1	Falsch/ Richtig	Richtig +1	Richtig +2	Richtig +3	Gesamt
unauffällig	34	9	5	9	8	4	3	72
unauffällig, aber kontrollbedürftig	3	1	0	1	2	2	0	9
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	1	1	0	2	2	0	0	6
Gesamt	38	11	5	12	12	6	3	87

BC-Ergebnis mit Frage 25: „Ich möchte meinen Umgang mit Stress/Energiesystem verbessern“ (n=102)

	Falsch -3	Falsch -2	Falsch -1	Falsch/ Richtig	Richtig +1	Richtig +2	Richtig +3	Gesamt
unauffällig	6	5	0	15	9	15	18	68
unauffällig, aber kontrollbedürftig	1	0	1	4	2	1	0	9
auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	0	0	0	2	2	1	1	6
Gesamt	7	5	1	21	13	17	19	83

Tabelle 18 Verteilung des Well-Being-Index mit BC-Ergebnis (n=102)

	unauffällig	unauffällig, aber kontrollbedürftig	auffällig, weitere Diagnostik empfohlen	Gesamt
40 %	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
45 %	3 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,9%)
50 %	7 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (6,9%)
55 %	8 (7,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (7,8%)
60 %	5 (4,9%)	3 (2,9%)	0 (0,0%)	8 (7,8%)
65 %	4 (3,9%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	6 (5,9%)
70 %	10 (9,8%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	11 (10,8%)
75 %	8 (7,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (7,8%)
80 %	15 (14,7%)	5 (4,9%)	2 (2,0%)	22 (21,6%)
85 %	9 (8,8%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	10 (9,8%)
90 %	2 (2,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	3 (2,9%)
95 %	4 (3,9%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	5 (4,9%)
100 %	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
k. A.	7 (6,9%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	9 (8,8%)
Gesamt	84 (82,4%)	12 (11,8%)	6 (5,9%)	102 (100,0%)

Tabelle 19: Verteilung der Laborergebnisse unter den Geschlechtern (n=102)

		Geschlecht		
		männlich	weiblich	Gesamt
Cortisol	normal	3	1	4
	erniedrigt	0	2	2
	erhöht	1	0	1
DHEAS	normal	54	31	85
	erniedrigt	12	1	13
	erhöht	3	0	3
Testosteron	normal	65	15	80
	erniedrigt	3	0	3
	erhöht	2	0	2
Östradiol	normal	23	23	46
	erniedrigt	0	8	8
	erhöht	5	0	5
Prolaktin	normal	26	13	39
	erniedrigt	0	0	0
	erhöht	0	0	0
TSH	normal	63	28	91
	erniedrigt	3	2	5
	erhöht	4	2	6
fT3	normal	28	13	41
	erniedrigt	0	0	0
	erhöht	0	0	0
fT4	normal	29	14	43
	erniedrigt	0	0	0
	erhöht	2	0	2

Tabelle 20: Laborwerte mit Mittelwert, Standardabweichung und Häufigkeit (n=102)

	Mittelwert	Standard- abweichung	Häufigkeit
Cortisol (in µg/l)	129,28	71,80	7
DHEAS (in mg/l)	1,30	0,98	101
Testosteron (in µg/l)	3,97	2,25	85
Östradiol (in ng/l)	21,46	25,09	58
Prolaktin (in µg/l)	6,73	2,94	39
TSH (in mU/l)	1,40	0,94	102
fT3 (in pmol/l)	4,72	0,53	41
fT4 (in pmol/l)	15,88	4,58	45

Tabelle 21: Kortisol-Werte und die zugehörigen Volumina (Hippocampus Gesamt und Rechts, n=7, aufsteigend sortiert)

Kortisol (in µg/l)	Hg (in ml)	Hr (in ml)
41	5,84	2,86
61,9	8,25	4,12
92	6,46	3,03
146	7,81	3,8
150	6,9	3,42
160	6,47	3,21
254	5,65	2,67

Tabelle 22: fT4-Werte und die zugehörigen Volumina (Hippocampus Gesamt und Links, n=45, aufsteigend sortiert)

fT4 mU/l)	(in Hg (in ml)	HI (in ml)	fT4 mU/l)	(in Hg (in ml)	HI (in ml)	fT4 mU/l)	(in Hg (in ml)	HI (in ml)
12,23	7,84	3,94	13,9	7,06	3,56	16,09	6,54	3,39
12,36	6,1	3,02	13,9	7,13	3,53	16,09	5,01	2,34
12,36	6,21	2,91	13,9	6,47	3,27	16,5	6,9	3,47
12,74	7,15	3,56	14,03	7,12	3,44	16,6	8,63	4,13
13	7,53	3,83	14,03	6,65	3,21	16,99	6,41	3,29
13	6,6	3,27	14,03	6,08	3,13	17,1	7,16	3,56
13	6,71	3,54	14,29	6,26	3,19	17,12	8,21	4,1
13	6,67	3,4	14,8	7,71	3,82	17,5	8,26	3,91
13,26	7,73	3,8	15,06	5,65	2,97	17,6	4,94	2,51
13,26	6,13	3,35	15,06	8,04	3,74	18,66	7,55	3,84
13,4	7,14	3,64	15,06	6,77	3,47	19,43	5,84	2,98
13,5	7,04	3,63	15,32	7,74	3,75	19,7	6,73	3,33
13,51	6,64	3,34	15,44	6,37	3,26	21,8	6,46	3,43
13,51	6,96	3,55	15,57	5,59	2,81	28,7	6,96	3,51
13,77	5,95	2,85	15,7	7,65	3,88	38,8	5,3	2,2

Tabelle 23: TSH-Werte und die zugehörigen Volumina (Hippocampus Gesamt, n=102, aufsteigend sortiert)

TSH mU/l)	(in Hg ml)	(in TSH mU/l)	(in Hg ml)	(in TSH mU/l)	(in Hg ml)	(in TSH mU/l)	(in Hg ml)
0,01	6,96	0,77	6,26	1,32	4,54	1,85	7,24
0,02	5,30	0,81	6,73	1,34	6,08	1,88	6,41
0,03	6,46	0,85	8,21	1,35	5,89	1,89	7,84
0,14	4,94	0,89	8,00	1,35	5,65	1,94	6,10
0,26	6,18	0,90	7,02	1,39	8,00	1,95	5,80
0,38	7,34	0,91	6,51	1,40	6,77	1,97	7,53
0,49	7,12	0,92	6,50	1,41	7,21	1,97	7,21
0,50	6,51	0,92	7,61	1,42	6,96	1,98	7,73
0,50	6,91	0,92	8,63	1,43	6,71	2,00	7,47
0,51	6,64	0,93	7,13	1,45	6,54	2,00	6,67
0,54	7,61	0,94	6,75	1,47	6,48	2,02	7,57
0,57	6,29	0,94	7,01	1,52	6,57	2,05	5,98
0,57	5,01	0,94	8,26	1,53	5,78	2,09	7,71
0,58	6,43	0,96	7,51	1,57	7,14	2,20	7,08
0,59	6,35	0,97	5,66	1,59	6,91	2,25	6,73
0,61	6,62	1,00	6,16	1,59	6,57	2,38	7,06
0,62	6,93	1,00	7,74	1,62	6,90	2,74	7,13
0,62	8,25	1,00	6,13	1,63	9,26	2,74	7,55
0,67	6,65	1,09	5,14	1,67	7,02	3,22	5,62
0,68	8,26	1,10	6,47	1,71	6,89	3,32	7,15
0,69	8,04	1,18	6,21	1,72	5,84	4,41	6,60
0,69	6,66	1,19	6,37	1,75	7,81	4,46	7,16
0,70	7,62	1,24	7,17	1,79	5,80	4,58	7,04
0,71	6,80	1,24	5,59	1,79	7,51	5,32	7,65
0,72	7,04	1,31	6,58	1,82	7,10		
0,76	7,17	1,31	5,95	1,82	7,60		

Tabelle 24: TSH-Werte und die zugehörigen Volumina (Hippocampus Links, n=102, aufsteigend sortiert)

TSH mU/l)	(in HI ml)	(in TSH mU/l)	(in HI ml)	(in TSH mU/l)	(in HI ml)	(in TSH mU/l)	(in HI ml)
0,01	3,51	0,77	3,19	1,32	2,3	1,85	3,55
0,02	2,2	0,81	3,35	1,34	3,13	1,88	3,29
0,03	3,43	0,85	4,1	1,35	2,96	1,89	3,94
0,14	2,51	0,89	4,12	1,35	2,97	1,94	3,02
0,26	3,06	0,90	3,47	1,39	4,04	1,95	3,1
0,38	3,77	0,91	3,25	1,40	3,47	1,97	3,83
0,49	3,44	0,92	3,51	1,41	3,6	1,97	3,61
0,50	3,34	0,92	3,87	1,42	3,55	1,98	3,8
0,50	3,54	0,92	4,13	1,43	3,54	2,00	3,83
0,51	3,34	0,93	3,53	1,45	3,39	2,00	3,4
0,54	3,97	0,94	3,38	1,47	3,43	2,02	3,83
0,57	3,14	0,94	3,49	1,52	3,22	2,05	3,18
0,57	2,34	0,94	3,91	1,53	2,98	2,09	3,82
0,58	3,25	0,96	3,85	1,57	3,64	2,20	3,58
0,59	3,25	0,97	3,2	1,59	3,52	2,25	3,33
0,61	3,28	1,00	3,2	1,59	3,28	2,38	3,56
0,62	3,59	1,00	3,75	1,62	3,47	2,74	3,49
0,62	4,14	1,00	3,35	1,63	4,77	2,74	3,84
0,67	3,21	1,09	2,44	1,67	3,58	3,22	2,99
0,68	4,23	1,10	3,27	1,71	3,44	3,32	3,56
0,69	3,74	1,18	2,91	1,72	2,98	4,41	3,27
0,69	3,39	1,19	3,26	1,75	4	4,46	3,56
0,70	3,75	1,24	3,82	1,79	3,11	4,58	3,63
0,71	3,42	1,24	2,81	1,79	3,61	5,32	3,88
0,72	3,75	1,31	3,25	1,82	3,48		
0,76	3,58	1,31	2,85	1,82	3,87		

Tabelle 25: Signifikanzwerte der durchgeführten Analysen von Hirnvolumina und klinischen Parametern (metrisch) mit $p < 0,05$.

Variable	Hg	HI	Hr	Tg	TI	Tr	GM
Kortisol	0,026	0,177	0,007	0,162	0,105	0,231	0,413
DHEAS	0,809	0,380	0,671	0,367	0,161	0,698	0,917
Testosteron	0,217	0,168	0,372	0,917	0,916	0,924	0,368
Östradiol	0,196	0,524	0,065	0,998	0,886	0,884	0,979
Prolaktin	0,643	0,498	0,883	0,234	0,167	0,352	0,980
TSH	0,045	0,032	0,106	0,537	0,367	0,743	0,433
ft3	0,721	0,837	0,663	0,901	0,683	0,869	0,616
ft4	0,005	0,001	0,068	0,563	0,503	0,650	0,447

Tabelle 26: Signifikanzwerte der durchgeführten Analysen von Hirnvolumina und klinischen Parametern (kategorisiert) mit $p < 0,05$.

Variable	Hg	HI	Hr	Tg	TI	Tr	GM
Kortisol	0,080	0,003	0,285	0,847	0,762	0,869	0,694
DHEAS	0,895	0,996	0,693	0,281	0,218	0,404	0,957
Testosteron	0,943	0,984	0,889	0,472	0,604	0,404	0,267
Östradiol	0,473	0,653	0,379	0,042	0,068	0,036	0,129
Prolaktin	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
TSH	0,013	0,008	0,045	0,246	0,337	0,218	0,090
ft3	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
ft4	0,000	0,000	0,012	0,572	0,475	0,701	0,117

Tabelle 27: Signifikanzwerte der durchgeführten Analysen von Hirnvolumina und Wellbeing-Index mit $p < 0,05$.

Variable	Hg	HI	Hr	Tg	TI	Tr	GM
Wellbeing-Index	0,844	0,731	0,986	0,993	0,790	0,815	0,909

Tabelle 28: Signifikanzwerte der durchgeführten Analysen von Hirnvolumina und Mental-Status-Anamnese (Frage 1- Frage 25) mit $p < 0,05$.

Variable	Hg	HI	Hr	Tg	TI	Tr	GM
Frage 1	0,398	0,447	0,327	0,987	0,987	0,942	0,771
Frage 2	0,978	0,969	0,959	0,678	0,622	0,765	0,573
Frage 3	0,327	0,239	0,475	0,030	0,069	0,025	0,422
Frage 4	0,095	0,060	0,292	0,865	0,843	0,876	0,590
Frage 5	0,173	0,239	0,110	0,324	0,363	0,324	0,318
Frage 6	0,971	0,674	0,880	0,771	0,509	0,938	0,108
Frage 7	0,992	0,901	0,947	0,568	0,513	0,669	0,223
Frage 8	0,201	0,343	0,179	0,158	0,336	0,065	0,015
Frage 9	0,158	0,188	0,216	0,764	0,714	0,825	0,664
Frage 10	0,763	0,852	0,683	0,517	0,515	0,576	0,761
Frage 11	0,865	0,722	0,820	0,658	0,707	0,585	0,494
Frage 12	0,179	0,436	0,092	0,612	0,595	0,633	0,463
Frage 13	0,910	0,964	0,776	0,523	0,580	0,498	0,349
Frage 14	0,701	0,989	0,298	0,123	0,118	0,171	0,160
Frage 15	0,746	0,558	0,923	0,111	0,132	0,116	0,368
Frage 16	0,969	0,955	0,654	0,249	0,198	0,376	0,289
Frage 17	0,285	0,270	0,325	0,975	0,998	0,908	0,917
Frage 18	0,792	0,661	0,842	0,472	0,603	0,409	0,979
Frage 19	0,529	0,575	0,514	0,638	0,398	0,873	0,581
Frage 20	0,593	0,824	0,353	0,806	0,710	0,846	0,763
Frage 21	0,029	0,071	0,031	0,591	0,753	0,494	0,665
Frage 22	0,735	0,620	0,919	0,740	0,787	0,706	0,722
Frage 23	0,052	0,011	0,177	0,561	0,336	0,786	0,685
Frage 24	0,565	0,764	0,394	0,905	0,972	0,655	0,581
Frage 25	0,571	0,656	0,426	0,228	0,842	0,009	0,187

7. Literaturverzeichnis

(ADI), Alzheimer's Disease International (2016). "World Alzheimer Report 2016 - Improving healthcare for people living with dementia." Online verfügbar unter: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2016.pdf>.

(DAG), Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. (2016). "Informationsblatt 1 - Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen." Online verfügbar unter: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf.

(DAG), Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. (2017). "Demenz. Das Wichtigste - Ein kompakter Ratgeber." 4. Online verfügbar unter: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/broschueren/das_wichtigste_ueber_alzheimer_und_demenzen.pdf.

Aly, H. F., et al. (2011). "Neuroprotective effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in rat model of Alzheimer's disease." *Acta Biochim Pol* 58(4): 513-520.

Alzheimer, A (1911). "Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." S. 356-385. Online verfügbar unter: http://info-centre.jenage.de/assets/pdfs/library/alzheimer_1911.pdf.

Arlt, S., et al. (2013). "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." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263(4): 335-344.

Ashburner, J. and K. J. Friston (2005). "Unified segmentation." *Neuroimage* 26(3): 839-851.

Bastianetto, S., et al. (1999). "Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage." *Brain Res Mol Brain Res* 66(1-2): 35-41.

Braak, H. and K. Del Tredici (2015). *Neuroanatomy and Pathology of Sporadic Alzheimer's Disease* 1. Auflage. Cham, Springer Verlag.

Breslau, N., et al. (1996). "Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults." *Biol Psychiatry* 39(6): 411-418.

Brown, E. S., et al. (2013). "A randomized, placebo-controlled proof-of-concept, crossover trial of phenytoin for hydrocortisone-induced declarative memory changes." *J Affect Disord* 150(2): 551-558.

Bugg, J. M. and D. Head (2011). "Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe." *Neurobiol Aging* 32(3): 506-514.

Carani, C., et al. (1997). "Effect of Testosterone and Estradiol in a Man with Aromatase Deficiency." *N Engl J Med* 337: 91-95.

Carcaillon, L., et al. (2014). "Low testosterone and the risk of dementia in elderly men: Impact of age and education." *Alzheimers Dement* 10(5 Suppl): S306-314.

Colten, H. R. and B. M. Altevogt (2006). *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem* 1. Auflage. Washington (DC), National Academies Press (US).

Daghighi, M. H., et al. (2016). "Serum thyroid-stimulating hormone level and relation with size of hippocampus in patients with mild cognitive disorders." *Niger Med J* 57(6): 353-356.

de la Monte, Suzanne M. (1989). "Quantitation of cerebral atrophy in preclinical and end-stage alzheimer's disease." *Annals of Neurology* 25(5): 450-459.

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, - Hormone und Stoffwechsel (2013). "Therapeutisches Potential von DHEA." Online verfügbar unter: <http://hormone-nbg.de/wp-content/uploads/2014/03/Hormontoxikologie-DGE-zu-DHEA.pdf>.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) (2015). "S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie - Unipolare Depression." Online verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2016). "S3-Leitlinie "Demenz"." Online verfügbar unter: https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/ade50e44afc7eb8024e7f65ed3f44e995583c3a0/S3-LL-Demenzen-240116.pdf.

Deutsches Zentrum für Altersfragen (DZA), Deutsches Statistisches Bundesamt (Destatis) und Robert-Koch-Institut (RKI) (2009). "Gesundheit und Krankheit im Alter." Online verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/GesundheitKrankheitimAlter5230003099004.pdf?__blob=publicationFile.

Deutzmann, Rainer (2016). Wirkungen. Duale Reihe Biochemie. J. Rassow, K. Hauser, R. Netzker and R. Deutzmann. Georg Thieme Verlag: 606-612.

Dijkmans, B., et al. (2017). "Does the diurnal cycle of cortisol explain the relationship between physical performance and cognitive function in older adults?" Eur Rev Aging Phys Act 14: 6.

Dye, R. V., et al. (2012). "Hormone replacement therapy and risk for neurodegenerative diseases." Int J Alzheimers Dis 2012: 258454.

Fjell, A. M., et al. (2014). "What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus." Prog Neurobiol 117: 20-40.

Franko, E. and O. Joly (2013). "Evaluating Alzheimer's disease progression using rate of regional hippocampal atrophy." PLoS One 8(8): e71354.

González, Manuel Menéndez (2014). Atlas of Biomarkers for Alzheimer's Disease 1. Auflage. Cham, Springer Heidelberg, New York, Dordrecht, London.

Gregg, Christopher, et al. (2007). "White Matter Plasticity and Enhanced Remyelination in the Maternal CNS." The Journal of Neuroscience 27(8): 1812-1823.

Haji, M., et al. (2015). "Evaluation of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease patients with subclinical hypothyroidism." Dement Geriatr Cogn Disord 39(5-6): 360-367.

Henzen, C. (2004). "Glukokortikoide in Stresssituationen." Schweiz Med Forum 4: 1187-1191.

Herrera, A. Y. and M. Mather (2015). "Actions and interactions of estradiol and glucocorticoids in cognition and the brain: Implications for aging women." *Neurosci Biobehav Rev* 55: 36-52.

Heuser, I. and C. H. Lammers (2003). "Stress and the brain." *Neurobiol Aging* 24 Suppl 1: S69-76; discussion S81-62.

Hu, L., et al. (2006). "Evaluation of neuroprotective effects of long-term low dose hormone replacement therapy on postmenopausal women brain hippocampus using magnetic resonance scanner." *Chin Med Sci J* 21(4): 214-218.

Ismail, Zahinoor, et al. (2014). "Depression versus dementia: is this construct still relevant?" *Neurodegenerative Disease Management* 4(2): 119-126.

jungDiagnostics. "Alzheimer-Risikodiagnostik (ARXD®)." Online verfügbar unter: <http://www.jung-diagnostics.de/deu/ardx.php>.

Kreatsoulas, C. and S. S. Anand (2013). "Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement." *Pol Arch Med Wewn* 123(3): 112-117.

Kreutzmann, J. C., et al. (2015). "Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function." *Neuroscience* 309: 173-190.

Lau, L-F. and M. A. Brodney (2007). *Alzheimer's Disease* 1. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag.

Lei, Z. M., et al. (2001). "Targeted disruption of luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor gene." *Mol Endocrinol* 15(1): 184-200.

Low, L. F., et al. (2006). "Hormone replacement therapy and cognition in an Australian representative sample aged 60-64 years." *Maturitas* 54(1): 86-94.

Lv, W., et al. (2016). "Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis." *Mol Neurobiol* 53(4): 2679-2684.

Mancini, T., et al. (2008). "Hyperprolactinemia and Prolactinomas." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 37(1): 67-99.

Meerlo, P., et al. (2009). "New neurons in the adult brain: the role of sleep and consequences of sleep loss." *Sleep Med Rev* 13(3): 187-194.

Miller, D. B. and J. P. O'Callaghan (2003). "Effects of aging and stress on hippocampal structure and function." *Metabolism* 52(10 Suppl 2): 17-21.

Moodley, K. K. and D. Chan (2014). "The hippocampus in neurodegenerative disease." *Front Neurol Neurosci* 34: 95-108.

Morgese, M. G., et al. (2017). "Emerging role of amyloid beta in stress response: Implication for depression and diabetes." *Eur J Pharmacol* 817: 22-29.

Muller, U., et al. (2003). "[A systematic comparison of national and international dementia guidelines]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 71(6): 285-295.

Nichols, N. R., et al. (2001). "Do glucocorticoids contribute to brain aging?" *Brain Research Reviews* 37(1-3): 273-286.

O'Brien, E. M., et al. (2011). "Severe insomnia is associated with more severe presentation and greater functional deficits in depression." J Psychiatr Res 45(8): 1101-1105.

Pantel, J. and J. Schröder (2006). Zerebrale Korrelate klinischer und neuropsychologischer Veränderungen in den Verlaufsstadien der Alzheimer-Demenz 1. Auflage. Heidelberg, Steinkopff-Verlag.

Peixoto, C., et al. (2014). "The effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in the treatment of depression and depressive symptoms in other psychiatric and medical illnesses: a systematic review." Curr Drug Targets 15(9): 901-914.

Pines, A. (2016). "Alzheimer's disease, menopause and the impact of the estrogenic environment." Climacteric 19(5): 430-432.

Reiser, M. F. and W. Semmler (2002). Magnetresonanztomographie 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Rutkowski, K., et al. (2014). "Dehydroepiandrosterone (DHEA): hypes and hopes." Drugs 74(11): 1195-1207.

Sampath, D., et al. (2017). "Cognitive dysfunction in major depression and Alzheimer's disease is associated with hippocampal-prefrontal cortex dysconnectivity." Neuropsychiatr Dis Treat 13: 1509-1519.

Schlemmer, H.-P. (2005). "Vom Magneteisenstein zum Magnetresonanztomographen." Der Radiologe 45(4): 356-362.

Sriraman, V., et al. (2005). "Hormonal regulation of Leydig cell proliferation and differentiation in rodent testis: a dynamic interplay between gonadotrophins and testicular factors." Reprod Biomed Online 11(4): 507-518.

Trottmann, M., et al. (2010). Labordiagnostik des Testosterons - Der Urologe 1. Auflage.

Videbech, P. and B. Ravnkilde (2004). "Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies." *Am J Psychiatry* 161(11): 1957-1966.

Viola, L. F., et al. (2011). "Effects of a multidisciplinary cognitive rehabilitation program for patients with mild Alzheimer's disease." *Clinics (Sao Paulo)* 66(8): 1395-1400.

Wallesch, C.W. and H. Förstl (2012). Demenzen 2. Auflage, Thieme.

Wang, Y., et al. (2016). "Thyrotropin and Alzheimer's Disease Risk in the Elderly: a Systematic Review and Meta-Analysis." *Mol Neurobiol* 53(2): 1229-1236.

Weinbauer, Gerhard F., et al. (2009). Physiologie der Hodenfunktion. Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. E. Nieschlag, H. M. Behre and S. Nieschlag. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 15-61.

Wu, Y., et al. (2016). "Higher FT4 or TSH below the normal range are associated with increased risk of dementia: a meta-analysis of 11 studies." *Sci Rep* 6.

Zitzmann, M. (2006). "Testosterone and the brain." *Aging Male* 9(4): 195-199.

8. Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph M. Bamberger für das Anvertrauen dieser Arbeit und die stetige Geduld, Unterstützung und Motivation den Faden nicht zu verlieren. Des Weiteren möchte ich mich ebenfalls bei Frau Dr. med. Carola Gocke und Herrn Dr. rer. nat. Lothar Spies für die Anregungen, Ideen und ermunternde Worte während der gesamten Arbeit bedanken. Alle gaben mir über die Zeit die nötige Hilfestellung und betreuten hervorragend diese Arbeit.

Dank gilt unter anderem auch meiner Lebenspartnerin, meinen Eltern und meinem Bruder, die mir nicht nur das Studium ermöglichten, sondern durch ihre Unterstützung für eine derartige Entlastung im Alltag sorgten, dass Zeit für das Durchführen dieser Arbeit erst überhaupt vorhanden sein konnte.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dimitrios Kasapoudis

Geburtsdatum: 05.02.1991

Geburtsort: Hamburg

Familienstand: ledig

Schulbildung

08/2001 – 06/2010 Schulausbildung mit dem Abschluss der allgemeinen Hochschulreife, Gymnasium Hamm, Hamburg

Studium

10/2010 – 12/2015 Studium der Zahnmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Berufstätigkeit

03/2015 – bis dato Poliklinik für Parodontologie, Präventive Zahnmedizin und Zahnerhaltung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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: